



**CONDITIONS A RESPECTER  
POUR REALISER DES PRELEVEMENTS  
D'ORGANES  
SUR DES DONNEURS DECEDES  
APRES ARRET CIRCULATOIRE  
DE LA **CATEGORIE III DE MAASTRICHT**  
DANS UN ETABLISSEMENT DE SANTE**

**Coordination du travail :**

**Dr Corinne Antoine – Dr François Mourey**

Direction générale médicale et scientifique de l'Agence de la biomédecine

## Liste des personnalités ayant participé à l'élaboration du protocole :

Nom	Représentant
ANTOINE Corinne (DPGOT – St Denis)	Pilote groupe de travail - Agence
AUDIBERT Gérard (Nancy)	SFAR <sup>1</sup>
BADET Lionel (Lyon)	AFU <sup>2</sup>
BARROU Benoit (La Pitié, Paris)	SFT <sup>3</sup> pour le Rein
BEYDON Laurent (Angers)	SFAR
CHARPENTIER Julien (Cochin, Paris)	CMS <sup>4</sup>
CONTI Filomena (St Antoine, Paris)	SFT pour le Foie
DONDERO Federica (Beaujon, Clichy)	ACHBT <sup>5</sup>
DOREZ Didier (Annecy)	CH de prélèvement d'organes
DURANTEAU Jacques (Le Kremlin-Bicêtre)	SFAR
GOUR Anne Sophie (Annecy)	CH de prélèvement d'organes
GUEUGNIAUD Pierre-Yves (Lyon)	SFMU
HUOT Olivier (St Denis)	Agence de la biomédecine - DPGOT
JACOB Laurent (Saint Louis, Paris)	SFAR
JOSEPH Liliane (Kremlin-Bicêtre)	CH <sup>6</sup> de prélèvement d'organes
KOCON Sylvie (DPGOT – St Denis)	Agence de la biomédecine – DGMS
LEBRETON Martine (Nantes)	CH de prélèvement d'organes
LESIEUR Olivier (La Rochelle)	SRLF <sup>7</sup>
LOGEROT Hélène (St Denis)	Agence de la biomédecine - OFAS
MAL Hervé (Bichat, Paris)	SPLF <sup>8</sup>
MARTIN-LEFEVRE Laurent (La Roche sur Yon)	SRLF
MEGARBANE Bruno (Lariboisière, Paris)	SRLF
MOUREY François (DPGOT – Lyon)	Pilote du groupe de travail - Agence
MUSSOT Sacha (CCML, Le Plessis Robinson)	SFT pour les poumons
PAGEAUX Georges Philippe (Montpellier)	AFEF <sup>9</sup>
RIOU Bruno (La Pitié, Paris)	SFMU <sup>10</sup>
ROBERT René (Poitiers)	SRLF
PERALDI Marie-Noëlle (St Louis, Paris)	Société de néphrologie
PUYBASSET Louis (La Pitié, Paris)	SFAR
ROLANDO Stéphane (coordination Evry)	CH de prélèvement d'organes & AFCH <sup>11</sup>
ROUSSIN France (Saint Louis, Paris)	CH de prélèvement d'organes
SI LARBI Anne-Gaëlle (Hôpital Foch, Suresnes)	CH de prélèvement d'organes
TENAILLON Alain	CO <sup>12</sup> Agence
THOMAS Pascal (Marseille)	SFCTCV <sup>13</sup>
THUONG Marie (Pontoise)	SRLF
VIDECOQ Michel (Nantes)	CH de prélèvement d'organes

<sup>1</sup> SFAR : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation

<sup>2</sup> AFU : Association française d'urologie

<sup>3</sup> SFT : Société Francophone de Transplantation

<sup>4</sup> CMS : Comité médical et scientifique de l'Agence de la biomédecine

<sup>5</sup> ACHBT : Association de chirurgie hépato-biliaire et de transplantation hépatique

<sup>6</sup> CH : Coordination hospitalière

<sup>7</sup> SRLF : Société de Réanimation de Langue Française

<sup>8</sup> SPLF : Société de pneumologie de langue française

<sup>9</sup> AFEF : Association française pour l'étude du foie

<sup>10</sup> SFMU : Société Française de Médecine d'Urgence

<sup>11</sup> AFCH : Association Française des Coordonnateurs Hospitaliers

<sup>12</sup> CO : Conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine

<sup>13</sup> SFCTCV : Société française de chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

# Sommaire

<b>PREAMBULE</b> .....	<b>5</b>
<b>PARTIE I : ETAPES DU PROCESSUS DE PRISE EN CHARGE DES DONNEURS : ETAPES A RESPECTER</b> .....	<b>12</b>
A. Décision de limitation ou d'arrêt des thérapeutiques (LAT). Information des proches sur la LAT .....	12
B. Recensement d'un donneur potentiel. Première évaluation .....	15
C. Recherche de l'opposition au don d'organes et de tissus. Information des proches sur la fin de vie du patient. ....	19
D. Mise en œuvre de la LAT. Phase agonique .....	21
1. Les traitements .....	22
2. Les conditions d'arrêt de la ventilation assistée .....	22
3. Le lieu de réalisation de la LAT .....	23
4. Définition et délimitation des délais .....	25
E. Déclaration du décès .....	29
F. Création d'un registre spécifique concernant les malades faisant l'objet d'une LAT et d'une démarche en vue du don de leurs organes. ....	29
<b>PARTIE II : PRELEVEMENT DES ORGANES ET MODALITES DE PRESERVATION</b> .....	<b>31</b>
A. Modalités de préservation des organes après le constat de décès et avant le prélèvement .....	31
1. Pas de perfusion in situ des organes .....	31
2. Mise en place d'une circulation régionale normothermique (CRN) .....	31
B. Prélèvement chirurgical des reins .....	33
C. Préservation des reins .....	33
D. Prélèvement chirurgical du foie .....	34
E. Préservation du greffon hépatique .....	34
F. Prélèvement chirurgical des poumons .....	35
G. Réhabilitation ex-vivo des poumons .....	36
<b>PARTIE III : CRITERES D'AUTORISATION D'UN CENTRE HOSPITALIER POUR LE PRELEVEMENT D'ORGANES SUR DONNEURS DECEDES DE LA CATEGORIE III DE MAASTRICHT ET D'UNE EQUIPE CHIRURGICALE POUR CE TYPE DE GREFFE - ASPECTS MEDICO-ECONOMIQUES</b> .....	<b>38</b>
A. Les centres hospitaliers de prélèvement .....	38
B. Les équipes de greffe .....	39
C. Les aspects médico-économiques .....	40
<b>PARTIE IV : CATEGORIE DE DONNEURS ET DE RECEVEURS POUVANT ETRE INCLUS DANS CE PROTOCOLE ET CRITERES D'ATTRIBUTION DES GREFFONS</b> .....	<b>42</b>
A. La greffe rénale .....	42
1. Critères de sélection des receveurs .....	42
2. Critères d'attribution des greffons rénaux .....	45
B. La greffe hépatique .....	49
1. Critères de sélection des receveurs .....	49
2. Critères d'attribution des greffons hépatiques .....	52
C. La greffe pulmonaire .....	54
1. Critères de sélection des receveurs .....	54
2. Règles de répartition des greffons pulmonaires .....	58
<b>ACTIONS DE COMMUNICATION SUR LA MISE EN PLACE EN FRANCE DE PRELEVEMENTS D'ORGANES SUR PERSONNES DECEDEES PAR ARRET CARDIAQUE SUITE A UNE LIMITATION OU UN ARRET DES THERAPEUTIQUES</b> .....	<b>61</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE THEMATIQUE</b> .....	<b>63</b>



## PREAMBULE

Le présent préambule a pour objet de rappeler le cadre juridique puis organisationnel dans lequel s'inscrit ce protocole.

L'article R.1232-4-1 et son arrêté d'application prévoient que des prélèvements de reins et de foie peuvent être effectués sur les personnes présentant un arrêt cardiaque et respiratoire persistant, appelés prélèvements sur donneurs décédés après arrêt circulatoire. Ils sont réalisés dans le respect de protocoles édictés par l'Agence de la biomédecine. Les recommandations de ces protocoles doivent donc être respectées par tous les acteurs responsables de cette activité.

### **1) Elaboration du programme de donneurs décédés après arrêt circulatoire**

Lors d'une réunion à Maastricht en 1995 [25] une classification des décès après arrêt circulatoire a été établie. Cette classification identifie clairement deux situations différentes : les donneurs dits non contrôlés (catégorie I, II et IV), qui comportent un degré d'incertitude sur la durée exacte d'ischémie chaude et les donneurs dits contrôlés (catégorie III), où l'état hémodynamique du donneur et le T0 de l'arrêt circulatoire sont souvent plus courts et connus de l'équipe médicale. La classification internationale, dite classification de Maastricht, a été révisée en février 2013 et distingue quatre catégories de donneurs :

- les personnes qui font un arrêt circulatoire en dehors de tout contexte de prise en charge médicalisée, déclarées décédées à la prise en charge (catégorie I de Maastricht) ;
- les personnes qui font un arrêt circulatoire avec mise en œuvre d'un massage cardiaque et d'une ventilation mécanique efficaces, mais sans récupération d'une activité circulatoire (catégorie II de Maastricht) ;
- les personnes pour lesquelles une décision de limitation ou d'arrêt programmé des thérapeutiques est prise en raison du pronostic des pathologies ayant amené la prise en charge en réanimation (catégorie III de Maastricht) ;
- les personnes décédées en mort encéphalique qui font un arrêt circulatoire irréversible au cours de la prise en charge en réanimation (catégorie IV de Maastricht).

Cette classification décrit des situations cliniques qui chacune pose des questions éthiques différentes. Les catégories I et II posent en particulier le problème de la recherche d'une éventuelle opposition au don de la part de la personne décédée auprès de la famille et le problème de l'ischémie chaude acceptable. Sur le plan du prélèvement, ces catégories sont délicates en termes d'organisation du fait de la brièveté du temps imparti, s'agissant de situations impossibles à anticiper (« non contrôlés ou uncontrolled ») et qui dépendent largement des conditions de prise en charge par les transports d'urgence. La catégorie III implique qu'il y ait une décision de limitation ou d'arrêt des thérapeutiques (LAT), qui reste en France un sujet délicat et complexe malgré l'adoption en 2005 de la loi relatives aux droits des malades et à la fin de vie (dite Loi Léonetti).

Compte tenu de la publication récente de cette loi et de l'avis du comité d'éthique de l'Etablissement français des Greffes émis en 2004, le protocole de prélèvement sur donneurs décédés après arrêt circulatoire (DDAC) a été limité initialement aux personnes décédées appartenant aux catégories I, II et IV et aux greffes de reins lors de sa mise en place en 2006.

La première greffe a été réalisée en octobre 2006 à Lyon, suivie de 43 greffes sur 7 sites en 2007. Après 14 mois d'étude de faisabilité (de novembre 2006 à décembre 2007) et compte tenu du caractère positif de l'expérience en termes de faisabilité, de résultats des greffes, du vécu apparent des familles et des personnels impliqués, l'Agence de la biomédecine a décidé que tous les établissements qui le souhaitent, sous réserve de remplir l'ensemble des conditions requises, pourraient prétendre à une autorisation de prélèvement sur DDAC MI et MII. En janvier 2010, le programme a été étendu selon les mêmes principes au prélèvement et à la greffe hépatique.

Ce programme a désormais plus de 7 ans de fonctionnement avec un total de 785 donneurs recensés, 468 greffes rénales et 13 greffes hépatiques impliquant 16 sites de prélèvement dont un centre hospitalier non universitaire au 31/12/2013.

Le taux de survie des greffons rénaux (avec censure des décès) à 1 an et 3 ans est respectivement de 90,5 et 83,4%. Pour la greffe hépatique (début en 2010), ce taux de survie globale est de 82% avec 3 cas de non fonction primaire mais aucun cas de cholangite ischémique, contrairement aux expériences publiées par les équipes espagnoles. Les résultats des greffes rénales du programme français sont comparables à ceux publiés par les équipes étrangères [61] [65] et plus récemment ceux synthétisés par B. Dominguez à l'échelon européen [34].

A l'exception de l'Espagne, de la France et, dans une moindre mesure, du Royaume-Uni, les autres pays engagés dans des programmes de prélèvement sur donneurs décédés après arrêt circulatoire (Canada, Etats Unis, Japon, Pays Bas, Belgique) se limitent à la catégorie III de Maastricht essentiellement pour des raisons liées à l'organisation des secours pré-hospitaliers, à la possibilité d'anticiper la procédure (procédure dite contrôlée versus non contrôlée) et surtout du fait d'une réflexion et d'une législation bien plus ancienne sur la fin de vie. De fait, les donneurs de la catégorie III de Maastricht représentent plus de 90 % de l'activité de prélèvement sur donneurs décédés après arrêt circulatoire dans le monde. Ces programmes s'inscrivent dans un cadre législatif aussi bien de consentement explicite comme aux Etats-Unis ou au Royaume-Uni que de consentement implicite comme en Belgique ou en Espagne. Dans le cadre réglementaire français, le consentement implicite ne se réfère pas spécifiquement à la mort encéphalique ou à la mort par arrêt circulatoire, mais au don d'organe après la mort. Le principe, abondamment argumenté dans les recommandations du comité d'éthique anglais, est que les soins de fin de vie incluent l'opportunité de donner ses organes et ses tissus après sa mort si telle est la volonté du patient [30].

En vertu des articles R1232-4-1 et R1232-4-2 du code de la santé publique, les prélèvements des organes figurant sur une liste fixée par arrêté du ministre chargé de la santé, pris sur proposition de l'Agence de la biomédecine, peuvent être pratiqués sur une personne décédée présentant un arrêt cardiaque et respiratoire persistant, ce qui est bien le cas dans les situations de limitation ou d'arrêt des thérapeutiques.

## 2) Le projet de développement vers les donneurs de la catégorie III de Maastricht

En 2009, la mission parlementaire d'information sur la révision des lois de bioéthique s'est penchée sur les problèmes et les perspectives des prélèvements sur donneurs décédés après arrêt circulatoire. Les membres de la mission parlementaire ont auditionné un certain nombre de professionnels français et européens. A la lueur des expériences européennes présentées, les députés « *ont invité les sociétés savantes à ouvrir un débat sur la procédure de prélèvements après arrêt cardiaque (catégorie Maastricht III)* ». Proposition n°62 du rapport d'information parlementaire [2].

Le Plan Greffe ou nouveau plan de développement de la greffe en France, paru en mars 2012, a fait un certain nombre de propositions d'axes stratégiques pour augmenter le prélèvement. Il suggère la diversification des sources de greffons et le développement de programmes spécifiques de prélèvement dont celui sur les donneurs décédés après arrêt circulatoire.

En 2011, parallèlement aux réflexions du CCNE [3] et des comités d'éthique des sociétés savantes SFAR et SRLF [21] [22], le conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine a mené ses propres débats sur les questions éthiques que soulève la mise en place d'un programme de prélèvements d'organes sur personnes faisant l'objet d'une limitation ou d'un arrêt des thérapeutiques (LAT) en France. Ce groupe, constitué de membres du conseil d'orientation et de représentants des sociétés savantes de médecine d'urgence, de réanimation et d'anesthésie-réanimation, adulte et pédiatrique, de l'Observatoire de la fin de vie et de la société des coordinations hospitalières s'est réuni à 5 reprises. Les conclusions de ce groupe de réflexion ont été présentées devant le conseil d'orientation en février 2012. Suite à la délibération du conseil d'orientation en juillet 2012 et à l'occasion du 6<sup>ème</sup> congrès international sur les prélèvements d'organes sur donneurs décédés après arrêt circulatoire organisé à Paris en février 2013, l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECST) s'est emparé de la question et a organisé le 6 février 2013 une audition publique sur cette thématique en présence de professionnels de la greffe français, britanniques et espagnols, des représentants des sociétés savantes concernées et des associations de patients [4]. Les retours d'expérience, en particulier des professionnels espagnols engagés vers ce type de prélèvement depuis 2009, étaient riches d'enseignement. Au terme de cette audition, les parlementaires ont estimé que le temps de la réflexion, très instructif et profitable, était terminé et ils ont demandé à l'Agence de la biomédecine d'engager la construction d'un protocole en collaboration étroite avec les professionnels pour bien définir les conditions techniques et éthiques de sa réalisation.

## 3) Présentation du protocole

Ce protocole est conçu en application de l'article R.1232-6 du code de la santé publique qui prévoit que « *les prélèvements sur les personnes présentant un arrêt cardiaque et respiratoire persistant sont réalisés dans le respect de protocoles édictés par l'Agence de la biomédecine* ». Les recommandations qu'il contient doivent donc être respectées par tous les acteurs responsables de cette activité.

La rédaction du protocole a été placée sous la responsabilité d'un comité de pilotage (COPIL) qui s'est prononcé « *sur les critères médicaux du prélèvement, l'intentionnalité des actes médicaux, leur*

*dimension éthique et leur délai.* », comme le recommande la proposition n° 62 du rapport d'information parlementaire cité précédemment.

Comme c'est déjà le cas pour les prélèvements sur donneurs de la catégorie I et II de Maastricht, cette nouvelle procédure doit faire l'objet d'un protocole unique national précisant les modalités techniques de mise en œuvre.

Les centres hospitaliers, qui souhaiteront s'impliquer dans ce protocole, devront s'engager par écrit vis-à-vis de l'Agence de la biomédecine à en respecter les termes, à se doter des moyens nécessaires pour assurer un bon déroulement des procédures et à fournir toutes les données nécessaires à l'évaluation de ce programme.

Ce COPIL a été organisé en trois phases :

**La première phase** a réuni en juin et juillet 2013 des professionnels désignés par les sociétés savantes SFAR, SRLF et SFMU, en présence de représentants du conseil d'orientation et du comité médical et scientifique de l'Agence de la biomédecine. Cette première partie avait pour but de décrire toutes les étapes indispensables au recensement du donneur, de s'assurer que la procédure de LAT se déroule selon les recommandations émises par la SFAR et la SRLF, indépendamment de toute éventualité de don, et qu'elle comporte un chapitre dédié à l'abord des proches. Les professionnels désignés par les sociétés savantes devaient avoir l'expérience du prélèvement d'organes chez des donneurs en mort encéphalique et, pour certains, une expérience plus spécifique des prélèvements sur donneurs de la catégorie I et II de Maastricht. Il était demandé une représentativité significative des centres régionaux et aucun médecin ne devait être impliqué dans une équipe de greffe.

**Une deuxième étape** s'est déroulée en septembre 2013. Le COPIL s'est élargi aux professionnels des coordinations hospitalières de prélèvement (CH), très actives dans le domaine du recensement et du prélèvement sur sujets en état de mort encéphalique, et motivées pour faire partie des futurs sites pilotes du programme DDAC Maastricht III. Au cours de cette étape, des recommandations sur les missions des coordinations hospitalières dans ce type de prise en charge, ont été élaborées. Elles précisent tout particulièrement leur rôle dans la qualification des donneurs et des organes, la prise en charge des proches et l'organisation logistique du prélèvement.

**Les réunions de la troisième phase** se sont tenues en octobre et novembre 2013 avec un élargissement aux représentants des sociétés savantes impliquées dans la greffe rénale, hépatique et pulmonaire. Les objectifs de cette dernière étape étaient de finaliser le protocole sur les délais d'ischémie tolérable, valider le bilan de qualification des greffons, établir l'organisation du prélèvement, les critères de sélection des receveurs et les modalités d'attribution des greffons.

L'ensemble de ces éléments a été exposé aux parties prenantes, à savoir aux représentants des associations de patients et de promotion du don d'organes, en janvier 2014.

#### 4) Etablissements dans lesquels peuvent être réalisés ces prélèvements

Ces prélèvements sur donneurs décédés après arrêt circulatoire ne peuvent être réalisés que dans des établissements de santé titulaires d'une autorisation de prélèvement délivrée par le directeur de l'Agence Régionale de Santé au vu des conditions médicotekniques prévues par la réglementation. En raison des particularités spécifiques du prélèvement sur donneurs de la catégorie III de Maastricht, des conditions supplémentaires seront inscrites dans ce protocole.

#### 5) Rôle de l'Agence de la biomédecine

a. Outre l'avis qu'il donne au directeur de l'Agence Régionale de Santé dans le cadre de la procédure d'autorisation de prélèvement, le directeur de l'Agence de la biomédecine veillera, par convention, à ce que les établissements de santé mettent au service de cette activité les moyens humains et matériels nécessaires, à savoir notamment :

- une structure de coordination et des équipes médico-chirurgicales volontaires (comprenant les anesthésistes réanimateurs, les chirurgiens et les médecins des équipes de greffe) ;
- des équipes médicales et paramédicales en nombre suffisant (anesthésistes réanimateurs, réanimateurs, chirurgiens, IDE, panseurs, coordinateurs) préparées et formées à ce type d'intervention et soucieuses de respecter les principes et recommandations du présent protocole ;
- Un lieu d'accueil et de prise en charge adapté ;
- Un matériel permettant la réalisation de ce type de prélèvement (matériel de perfusion et de conservation des greffons, etc.).

b. De plus, l'Agence de la biomédecine veillera à ce que chaque site évalue la faisabilité et la qualité de la prise en charge de cette activité et à ce qu'un consensus se dégage pour respecter les recommandations de ce protocole. Elle veillera également à ce qu'il lui soit remis un rendu exhaustif des paramètres de suivi des greffés dans Cristal. Afin de faciliter la mise en œuvre de cette activité et d'en assurer le suivi et l'évaluation, elle met en place un comité de pilotage.

Pour pouvoir assurer cette mission d'évaluation concernant les phases de recensement, de prélèvement et des résultats post greffe, sont prévus la création d'un module spécifique au programme DACC Maastricht III dans le registre CRISTAL, permettant de recueillir toutes les informations jugées pertinentes aussi bien sur le processus de décision et les modalités de réalisation de la LAT, ainsi que l'enregistrement de tous les délais d'ischémie imposés dans le protocole (Chapitre F page 28, procédure n°8 page 77).

Ce module complètera les informations saisies dans CRISTAL donneur, registre déjà utilisé en cas de donneurs en état de mort encéphalique ou décédés après arrêt circulatoire dits non contrôlés, recensés et éventuellement prélevés, comprenant entre autres toutes les informations relatives à la sécurité sanitaire, au bilan d'éligibilité, aux conditions de réalisation du prélèvement et aux modalités de conservation (type de machine de perfusion, résistances initiales, ...).

Le recueil des données concernant la réalisation de la greffe, le fonctionnement immédiat ou retardé des greffons, la survenue d'éventuelles complications post greffe et le recueil à un an du

fonctionnement de la greffe de nouvelles de l'état de santé du patient est déjà opérationnel dans CRISTAL Receveur. Ces données sont saisies par les techniciennes de recherche clinique attachées au service de transplantation et le thésaurus des variables d'évaluation et des complications sont identiques quel que soit le type de donneur (vivant, décédés en état de mort encéphalique ou après arrêt circulatoire).

Pour la phase de démarrage du programme, il est en plus demandé aux équipes de greffe de s'engager à fournir rapidement et de manière exhaustive des nouvelles en post greffe immédiat (dans les 6 premières semaines) et à 6 mois, via l'outil CRISTAL receveur.

Les responsables du programme au sein de l'Agence et les services de régulation et d'appui veilleront, en concertation avec le pôle Sécurité Qualité, à la déclaration en biovigilance des événements indésirables et le suivi de ces derniers (via le programme informatique spécifique CRISTAL GREEN et les correspondants locaux de biovigilance). S'agissant d'une nouvelle activité, une attention particulière sera portée sur ce programme en lien avec la cellule de biovigilance de l'ANSM, dans le cadre du partenariat établi et liant les deux Agences. Concernant, les événements relatifs aux machines de perfusion, une déclaration est également prévue en matériovigilance. L'ensemble des outils et des procédures en cas d'événements indésirables sont déjà en place et fonctionnels.

Une réunion du comité de pilotage est prévue tous les 6 mois, et fera l'objet d'un compte-rendu, pour analyser les premiers résultats et les données saisies dans CRISTAL Donneur et Receveur et CRISTAL GREEN, les difficultés rencontrées par les équipes de réanimation, les coordinations hospitalières ou les équipes de greffe. Il est prévu par ailleurs d'informer régulièrement le Comité médical et scientifique de l'Agence et les tutelles sur le déroulement du programme durant sa phase pilote.

Cette activité fera par ailleurs l'objet d'un chapitre spécifique dans le rapport annuel d'activité comme c'est déjà le cas pour le donneur décédé après arrêt circulatoire dit non-contrôlé.

Ces exigences de suivis exhaustifs et plus fréquents sont spécifiées dans la convention liant l'établissement et l'agence de la biomédecine, aussi bien pour les données concernant le recensement, le prélèvement et les résultats de la greffe.

## **Conclusion**

L'extension du programme de don d'organes après arrêt circulatoire aux donneurs de la catégorie III de Maastricht est un projet longuement réfléchi, s'intégrant dans une série d'actions visant à améliorer l'accès à la greffe des nombreux malades en attente (18 851 en 2013 pour 5 114 greffes), au même titre que le développement de la greffe à partir du donneur vivant, l'extension des critères de sélection des donneurs, l'amélioration des conditions de préservation et de réhabilitation des greffons dits à critères élargis, le partage de greffon quand il est possible, la diminution du taux de refus et celle des disparités régionales de prélèvement.

Ce programme nécessite un respect strict des conditions de réalisation telles qu'elles sont explicitées dans le protocole et une évaluation régulière des modalités de mise en œuvre et des résultats.

Il comporte 5 parties :

I - La première partie décrit les différentes étapes qui doivent être respectées dans le cadre de la prise en charge d'un donneur décédé après arrêt circulatoire jusqu'au prélèvement du ou des greffons prélevés dans ces conditions. Chacune de ces étapes renvoie à des procédures qui décrivent de façon détaillée les modes opératoires à mettre en œuvre.

II – La deuxième partie présente la prise en charge chirurgicale du prélèvement des organes et les modalités de préservation.

III – Les conditions d'autorisation d'un centre hospitalier sont détaillés dans la troisième partie ainsi que les aspects médico-économique.

IV - La quatrième partie détermine les critères de sélection des receveurs pouvant être concernées par ce type de prélèvement et de greffe ainsi que les critères d'attribution des greffons.

V – La dernière partie regroupe l'ensemble des procédures qui décrivent de façon détaillée les modes opératoires à mettre en œuvre.

- Le Plan Greffe : recommandations émises par la mission d'information sur la révision des lois de bioéthique en 2010 :
  - Les sociétés savantes sont invitées à ouvrir un débat sur la procédure de prélèvements après arrêt circulatoire sur donneurs de la catégorie III de Maastricht.
  - Publication des recommandations et de l'analyse critique du prélèvement sur donneurs de la catégorie III de Maastricht émanant de la SRLF et de la SFAR.
- Mise en place d'un groupe de réflexion en 2011 au sein de l'Agence de la biomédecine :
  - sur les questions éthiques que soulève la mise en place d'un programme de prélèvements d'organes sur personnes faisant l'objet d'une limitation ou d'un arrêt des thérapeutiques (LAT) ;
  - avec présentation des conclusions devant le conseil d'orientation en février 2012.
- Délibération du conseil d'orientation en juillet 2012 : questions éthiques à prendre en compte dans les différentes phases d'un programme de prélèvement d'organes sur personnes faisant l'objet d'une limitation ou d'un arrêt des thérapeutiques.
- Organisation d'une séance de l'OPECST en marge de la 6<sup>ème</sup> conférence internationale sur le don d'organes après arrêt cardio-circulatoire, en février 2013, en présence de professionnels britanniques et espagnols : Avis favorable des parlementaires pour le passage à une phase opérationnelle avec la conception et la mise en place d'un protocole national.
- Mise en place d'un comité de pilotage pour la mise en œuvre d'un protocole national de prélèvement sur donneurs décédés de la catégorie III de Maastricht.

## PARTIE I : ETAPES DU PROCESSUS DE PRISE EN CHARGE DES DONNEURS : ETAPES A RESPECTER

### REMARQUE PREALABLE

Chacune des étapes décrites ci-dessous doit faire l'objet de procédures écrites, locales, détaillées, sous réserve que ces procédures soient conformes aux recommandations du présent protocole.

### **A. Décision de limitation ou d'arrêt des thérapeutiques (LAT). Information des proches sur la LAT**

Le prélèvement sur donneurs de la catégorie III de Maastricht soulève un problème éthique majeur, la décision d'arrêt du traitement de suppléance vitale pourrait-elle être influencée par la possibilité de prélèvement d'organes ?

La loi du 22 avril 2005 *relative aux droits des malades et à la fin de vie* autorise selon une procédure transparente et réglementée l'arrêt des thérapeutiques. Bien que tel ne soit pas son objet, elle rend, de fait, possible le prélèvement d'organes dans le cadre de la catégorie III de Maastricht.

En effet, la loi du 22 avril 2005 relative aux droits des malades et à la fin de vie indique que les actes médicaux « *ne doivent pas être poursuivis par une obstination déraisonnable. Lorsqu'ils apparaissent inutiles, disproportionnés ou n'ayant d'autre effet que le seul maintien artificiel de la vie, ils peuvent être suspendus ou ne pas être entrepris* ».

La première phase de la procédure de limitation ou d'arrêt des thérapeutiques (LAT) est celle de la réflexion et de la décision de LAT, pendant laquelle les traitements de suppléance vitale sont poursuivis, voire intensifiés si besoin.

Cette étape a pour but de reconnaître chez un malade donné que la thérapeutique est dans une impasse, que l'on se trouve en phase d'obstination déraisonnable ou d'acharnement thérapeutique et qu'il semble légitime d'envisager une LAT. La décision médicale de LAT sur une personne hors d'état d'exprimer sa volonté, ne peut être prise qu'après avoir respecté la procédure collégiale, imposée par la loi et définie par le code de déontologie médicale, et après consultation de la personne de confiance ou de la famille ou, à défaut, un proche ou, si elles existent, des directives anticipées de la personne.

La procédure collégiale implique la concertation avec l'équipe de soins et, d'autre part, l'avis d'au moins un médecin appelé comme consultant, voire celui d'un deuxième consultant à la demande du médecin en charge ou du premier consultant ; cet (ces) avis (doivent) être motivé(s). La décision de LAT « prend en compte les souhaits que le patient auraient antérieurement exprimés, l'avis de la personne de confiance qu'il aurait désigné ainsi que celui de la famille ou, à défaut, celui d'un de ses proches ».

Enfin, la décision de LAT est motivée : les avis recueillis, la nature et le sens des concertations qui ont lieu au sein de l'équipe de soins ainsi que les motifs de la décision sont inscrits dans le dossier du patient ».

- La consultation des proches et leur information doivent être progressives. Les informations données doivent être transparentes et empreintes d'humanité ; il faut expliquer la gravité de l'état du malade et l'impasse thérapeutique qui n'offre pas d'autre solution humainement acceptable que la LAT. Il faut également bien faire comprendre que la LAT ne concerne pas les soins de confort qui seront poursuivis, voire augmentés si nécessaire, jusqu'à la fin. L'accompagnement des proches est partie intégrante de la prise en charge des situations de fin de vie.
- Le rôle du consultant extérieur, imposé par la loi, est capital. Le contexte sensible de limitation ou d'arrêt des thérapeutiques pouvant entraîner la mort et, éventuellement, le prélèvement, nécessite de préciser le rôle de ce consultant extérieur à savoir un arbitrage indépendant sur le bien-fondé de la décision de LAT. Il doit être en mesure d'évaluer le pronostic du malade et le caractère raisonnable de l'arrêt des supports vitaux (obstination déraisonnable de poursuivre une réanimation). En effet, la décision de LAT est une décision qui doit être irréprochable pour couper court à toute possibilité de conflit d'intérêts, qu'il y ait ou non possibilité ultérieure de prélèvement d'organes. Le choix du consultant doit être murement réfléchi ; ce dernier doit notamment être indépendant de toutes équipes impliquées dans le traitement du malade et, a fortiori, des équipes qui pourraient intervenir si un prélèvement d'organes était envisagé ultérieurement.

A l'issue de toute procédure collégiale, la décision finale de LAT est une décision médicale, qui est de la responsabilité du médecin en charge du patient. La décision doit être « motivée : les avis recueillis, la nature et le sens des concertations qui ont eu lieu au sein de l'équipe de soins ainsi que les motifs de la décision sont inscrits dans le dossier du patient ». D'autre part, « la personne de confiance, si elle a été désignée, la famille ou, à défaut, l'un des proches du patient sont informés de la nature et des motifs de la décision. » A ce stade, aucune allusion au don d'organes n'est envisagée et la coordination hospitalière ne doit pas intervenir. L'information porte uniquement sur la décision de LAT et sur les modalités de sa réalisation.

Si la loi précise les conditions requises pour aboutir à la décision de LAT (concertation d'équipe, consultant extérieur,...), elle n'aborde pas les conditions médico-scientifiques qui doivent être réunies pour établir la gravité du pronostic de chaque pathologie et définir la poursuite des thérapeutiques comme une obstination déraisonnable. Les procédures de LAT font l'objet de recommandations émises par les sociétés savantes SFAR et SRLF [19] mais les experts témoignent qu'il existe une certaine hétérogénéité sur le niveau de preuves exigé par les équipes soignantes pour établir ce pronostic et le caractère « inutile, disproportionnée » des thérapeutiques. Ce constat ne doit pas limiter la procédure de don d'organes de type Maastricht III à certains patients pour lesquels les critères d'une décision de LAT seraient plus strictement définis. Le principe retenu est que toutes les décisions de LAT doivent être prises et mises en œuvre de la même façon, indépendamment de toute possibilité de don d'organes ; la discussion concernant le don ne doit être envisagée que dans un deuxième temps. Une sélection particulière ne pourrait aboutir qu'à une fragilisation des autres décisions de LAT et à une méfiance du grand public.

L'établissement du pronostic d'une pathologie donnée doit bénéficier de l'évolution des techniques, particulièrement dans le domaine de l'imagerie (IRM...). Ces examens devront être disponibles et réalisés avant toute décision de LAT qui le requerrait.

L'Agence de la biomédecine n'est pas missionnée pour intervenir dans l'évolution des bonnes pratiques en réanimation. Les programmes visant à développer le recensement des donneurs potentiels se sont toujours articulés dans le respect strict des recommandations nationales et internationales, éthiques et techniques, émises par les sociétés savantes.

C'est cette position qui a été adoptée lors de la mise en place du programme de prélèvement sur donneurs décédés après arrêt circulatoire dits non contrôlés en 2005, en prenant en considération toutes les recommandations nationales et internationales sur la réanimation de l'arrêt cardiaque réfractaire puis, à partir de 2009, les recommandations sur les indications de l'assistance circulatoire dans le traitement des arrêts cardiaques réfractaires. Le programme de recensement et de prélèvement sur donneurs décédés après arrêt circulatoire dits contrôlés n'interviendra qu'après décision de limitation ou d'arrêt des thérapeutiques, et sera donc en mesure de respecter toute évolution des recommandations des sociétés savantes du fait d'éléments nouveaux notamment dans le domaine de la neuro imagerie.

- L'éventualité d'un don d'organes ne doit en rien interférer dans la décision de LAT.
- Etanchéité des filières : Réanimation (décision et mise en œuvre de la LAT), Coordination et équipes de Greffe (procédure don d'organes).
- Chronologie : démarche découplée avec différenciation des temps entre discussion et décision de LAT d'une part, et abord des proches pour l'information éventuelle sur le don possible, d'autre part.

## B. Recensement d'un donneur potentiel. Première évaluation

Cette phase ne peut être envisagée que si la décision de LAT a été prise par l'équipe soignante de réanimation, indépendamment de toute éventualité de don d'organes et en toute indépendance des équipes de coordination de prélèvements d'organes et de greffe, puis notifiée dans le dossier médical et présentée à la personne de confiance, la famille ou, à défaut, un des proches du patient.

Cette phase qui suit la décision de LAT correspond à la période où le patient est « déclaré mourant » et pendant laquelle les traitements de suppléance vitale sont poursuivis mais non intensifiés. C'est pendant cette phase que l'équipe médicale en charge du malade peut se poser la question d'un éventuel don d'organes : elle s'assure alors que le patient ne présente pas de contre-indication évidente au don en fonction de ses antécédents médicaux (antécédent de cancer, pathologie infectieuse évolutive, ..) et de son état clinique (absence de défaillance multiviscérale, ..).

A ce stade, l'équipe de coordination hospitalière (CH) avertie par l'équipe de réanimation, peut participer à une première évaluation du donneur potentiel.

Cette démarche de qualification du donneur s'inscrit dans les missions d'expertise de la CH et implique le recensement de ce donneur auprès des services de régulation et d'appui de l'Agence de la biomédecine (SRA). Elle sera réalisée grâce à la consultation du dossier médical et peut nécessiter la réalisation d'examens biologiques ou radiologiques, non invasifs, d'évaluation minimale et sans déplacement du patient.

Cette première recherche de contre-indication permettra d'arrêter le processus de don d'organes en cas de contre-indication absolue au prélèvement et d'éviter une démarche inutile auprès des proches. Ces derniers ne sont pas informés de cette première évaluation.

Pour des raisons réglementaires, l'interrogation du Registre National des Refus (RNR) n'est possible qu'après la déclaration de décès, le procès-verbal devant être joint à la demande d'interrogation.

### **Les examens pouvant être réalisés après la décision de LAT et avant l'approche des familles pour le don d'organes :**

- toutes les sérologies obligatoires et bloquantes de la sécurité sanitaire : VIH, HTLV, AgHBs, VHC ;
- les tests fonctionnels des organes : créatinine, protéinurie, bilan hépatique complet, gazométrie ;
- la radio de thorax face ;
- l'échographie abdomino-pelvienne au lit du malade.

Les donneurs de la catégorie III de Maastricht sont considérés comme des donneurs à critères élargis, du fait de l'ischémie chaude provoquée par la baisse de la pression de perfusion des organes et de la baisse de l'oxygénation tissulaire.

Les conséquences de l'ischémie chaude prolongée sur les organes sont :

- un risque de non fonction primaire ;
- un retard de fonction du greffon rénal, hépatique ou pulmonaire et son impact sur le succès de la greffe.

En greffe hépatique, la principale complication après la non fonction primaire, est la cholangite ischémique (incidence augmentée de 30 à 36% en cas de donneurs DAC) nécessitant une retransplantation hépatique.

Cet effet délétère de l'ischémie chaude est majoré en cas de donneurs âgés ou de comorbidités associées (diabète, HTA, artériopathie connue) avec une aggravation des lésions ischémiques et une baisse significative des résultats.

Les études retrouvent un effet synergique des variables « âge » et « durée d'ischémie chaude » sur le risque de perte du greffon. Cela s'explique par l'effet du vieillissement cellulaire avec une altération importante des capacités de réparation cellulaire alors que le nombre de glomérules ou d'hépatocytes baisse avec l'âge.

Différentes études cliniques ont démontré le rôle pronostique défavorable de l'âge sur les résultats de la greffe rénale et hépatique en cas de donneurs DAC contrôlés [61] [65] [67].

Pour toutes ces raisons et dans le but d'optimiser les résultats post greffe à partir de donneurs DAC, l'âge maximal a été fixé à 60 ans.

**Les contre-indications absolues au don d'organes** dans le cadre d'une procédure de prélèvement sur donneurs de la catégorie III de Maastricht sont les suivantes :

- l'absence d'identité ;
- âge > 60 ans (critère discuté au chapitre ...) ;
- les états septiques non contrôlés (absence d'agent retrouvé, pas de traitement ou traitement inefficace, délai de traitement insuffisant) ;
- l'absence de diagnostic sur la pathologie initiale (exemple : encéphalite d'origine indéterminée) ;
- la défaillance multiviscérale avec atteinte rénale, hépatique et pulmonaire ;
- certains cancers : tumeur de haut grade ou à haut potentiel agressif, tumeurs en évolutions, métastasées ou en récurrences, stade et grade initiaux inconnus, traitement inconnu, insuffisant ou recul insuffisant de traitement, les hémopathies chroniques, les mélanomes malins... ;
- les sérologies ou virémies positives faisant l'objet d'une interdiction (décret de sécurité sanitaire) : VIH, HTLV, hépatite virale C<sup>14</sup> ;
- une tuberculose active ;
- la rage ;
- une suspicion de maladie de Creutzfeldt – Jakob ;
- **les malades dont l'évolution vers la mort encéphalique est prévisible. Il est important pour le prélèvement cardiaque et les résultats de la greffe de ne pas transformer en potentiels donneurs décédés après arrêt circulatoire, des malades dont l'évolution vers l'état de mort encéphalique est prévisible.**

<sup>14</sup> Les donneurs VHC positif font l'objet d'un protocole dérogatoire et sont exclus du programme DDAC Maastricht III ; les donneurs porteurs du marqueur Ac antiHBc positif isolé ou associé à l'Ac antiHBs positif ne font plus l'objet d'un protocole dérogatoire et peuvent être proposés selon les recommandations en vigueur.

Toutes les autres situations pathologiques (maladies rares, autres tumeurs, infection en cours de traitement) ne sont pas des contre-indications absolues au don. Chaque situation sera évaluée par l'équipe en charge du donneur potentiel avec la coordination hospitalière et le SRA de l'Agence de la biomédecine, dans le cadre de la balance bénéfice risque.

Les situations de malades sous tutelle ou de problèmes médico-légaux ne posent pas de difficultés spécifiques et seront traitées de la même manière qu'en situation de mort encéphalique.

Le prélèvement d'organes dans le cadre du programme Maastricht III chez les donneurs mineurs est autorisé. Les conditions de réalisation devront être identiques à celles mises en place pour les adultes, dans des réanimations autorisées comme site pilote.

Les conditions d'obtention de l'autorisation parentale avant tout prélèvement chez un mineur ou chez un majeur sous tutelle sont précisées par l'article L. 1232-2 du code de la santé publique :

*"Si la personne décédée était un mineur ou un majeur sous tutelle, le prélèvement à l'une ou plusieurs des fins mentionnées à l'article L. 1232-1 ne peut avoir lieu qu'à la condition que chacun des titulaires de l'autorité parentale ou le tuteur y consente par écrit. Toutefois, en cas d'impossibilité de consulter l'un des titulaires de l'autorité parentale, le prélèvement peut avoir lieu à condition que l'autre titulaire y consente par écrit."*

## **C. Recherche de l'opposition au don d'organes et de tissus. Information des proches sur la fin de vie du patient.**

L'article L.1232-1 du code de la santé publique prévoit que « *le prélèvement d'organes sur une personne dont la mort a été dûment constatée ne peut être effectué qu'à des fins thérapeutiques ou scientifiques. Ce prélèvement peut être pratiqué dès lors que la personne n'a pas fait connaître, de son vivant, son refus d'un tel prélèvement. Ce refus peut être exprimé par tout moyen, notamment par l'inscription sur un registre national automatisé prévu à cet effet. Il est révoquant à tout moment.*

*Si le médecin n'a pas directement connaissance de la volonté du défunt, il doit s'efforcer de recueillir auprès des proches l'opposition au don d'organes éventuellement exprimée de son vivant par le défunt, par tout moyen, et il les informe de la finalité des prélèvements envisagés.*

*Les proches sont informés de leur droit à connaître les prélèvements effectués.*

*L'Agence de la biomédecine est avisée, préalablement à sa réalisation, de tout prélèvement à fins thérapeutiques ou à fins scientifiques. »*

S'il n'existe pas de contre-indication au prélèvement d'organes, la CH mènera, en conformité avec les recommandations de l'Agence de la biomédecine [20] un entretien avec les proches pour les informer de la possibilité du don d'organes et/ou de tissus, en binôme avec un médecin réanimateur selon l'organisation locale. La CH recueillera, leur témoignage sur l'expression d'une éventuelle opposition au don d'organes. Il est à noter que, dans certains cas, après avoir accepté la proposition de LAT, certaines familles évoquent spontanément le souhait connu de leur proche de faire don de ses organes après sa mort et veulent savoir si ce don reste possible malgré son état de santé.

Certains médecins de coordination hospitalière sont aussi praticiens en réanimation. Ce cas de figure se pose déjà dans le cas de la mort encéphalique mais s'avère beaucoup plus sensible dans le cas de donneurs faisant l'objet d'une LAT. S'agissant d'une activité non urgente et le plus souvent en jour ouvrable, il est alors indispensable de demander à ces professionnels de ne pas participer au travail de la coordination lorsqu'ils sont le réanimateur en charge du malade faisant l'objet d'une décision de LAT.

**En l'absence d'opposition au don de la part du patient d'après le témoignage des proches lors de l'entretien**, les CH, accompagnée éventuellement du médecin réanimateur, poursuivent leur entretien avec une information complète sur la procédure de don et de prélèvement dans ces circonstances :

- la nécessité d'effectuer un certain nombre d'examens sanguins dans le but de compléter l'évaluation des organes, ou de gestes techniques supplémentaires nécessaires à la préservation des futurs greffons (cathétérisme artériel et veineux);
- le lieu de réalisation de la LAT ;

- les conditions de réalisation de la LAT, en reprenant les informations déjà données au moment de la décision de LAT ;
- le moment du début de la LAT ;
- la possibilité que la procédure de don soit arrêtée, en particulier, en raison du délai de mise en œuvre de la LAT ;
- la possibilité d'accompagner le patient jusqu'à son décès, quel que soient le lieu et le délai de sa fin de vie.

a) La recherche de contre-indications par l'équipe de coordination est entreprise avec les examens habituellement réalisés dans le cadre de donneurs en EME.

Le bilan de qualification des organes comprendra :

- un scanner thoraco-abdomino-pelvien (fortement recommandé) ; les clichés thoraciques sont obligatoires dès lors qu'un scanner est réalisé. Ces examens permettent de mieux évaluer la qualité des greffons hépatiques, rénaux et pulmonaires et l'état des vaisseaux et de déceler d'éventuel processus néoplasique ;
- la fibroscopie bronchique est obligatoire avec prélèvements des sécrétions bronchiques à visée bactériologique et description macroscopique des bronches en cas de prélèvement pulmonaire envisagé ;
- le typage HLA complet A, B, DR, DQ ;
- les bilans biologiques habituels complétant le bilan initial et la fonction des organes : ionogramme sanguin, urée, créatinine, protéinurie, bilan hépatique complet, gaz du sang.... ;

b) Actes et traitements nécessaires pour préserver la viabilité des organes

Certains traitements devenus inutiles pour le patient pourront être poursuivis, voir intensifiés (antibiothérapie) et d'autres seront initiés (administration d'héparine, le cas échéant antibiothérapie).

Des actes invasifs, qui n'auraient pas déjà été réalisés antérieurement, pour la prise en charge médicale du patient le seront : cathétérisme artériel pour surveiller la pression artérielle, et éventuellement cathétérisme veineux, pour l'administration des traitements antalgiques, l'héparine ou les antibiotiques. Ces cathéters pourront servir le cas échéant pour guider la pose de la circulation régionale normothermique après le décès.

c) Le lieu de réalisation de la LAT :

Après acceptation par les proches de la décision de LAT et confirmation dans un second temps de la non opposition au don d'organes, le malade peut, soit rester en réanimation ou en salle de soins post interventionnels (SSPI), soit être transféré au bloc opératoire selon le protocole défini localement (*cf chapitre déroulement de la LAT*).

d) Les conditions de réalisation de la LAT :

La mise en œuvre de la LAT et sa réalisation sont sous la responsabilité du médecin réanimateur et de l'équipe soignante du patient ayant posé l'indication de LAT. L'information précisera les traitements et techniques qui seront arrêtés et les conditions d'arrêt de la ventilation. Le médecin réanimateur expliquera que les traitements visant au confort du patient (analgésie et sédation) seront poursuivis et adaptés au patient et strictement proportionnels à son soulagement. Il expliquera qu'aucun traitement ne sera administré dans le but d'accélérer la survenue du décès. Il garantira que le décès sera simplement attendu et qu'il surviendra naturellement, en son temps, comme dans toute procédure de limitation ou arrêt des traitements.

e) Le moment du début de la LAT :

La date et l'heure du début de la LAT devront être proposées aux proches, sachant que cette date devra tenir compte de l'organisation pratique du prélèvement (arrivée des équipes de prélèvement).

f) La possibilité que la procédure de don soit arrêtée :

Ceci peut avoir lieu, si les délais d'ischémie tolérables pour la viabilité des organes sont dépassés ou, à tout moment, si la famille le souhaite.

Cette possibilité, liée à la non survenue de l'arrêt circulatoire dans les délais impartis par le protocole, fait partie intégrante de la procédure et de sa transparence ; le malade dans ce cas, reste ou est reconduit en réanimation où seront poursuivis les soins de confort liés à la LAT. La réalité de ce type d'échec permet de montrer, au moins en partie, l'absence de conflit d'intérêts et doit être clairement expliquée aux proches lors de l'entretien.

Même en cas d'avis initialement favorable, la coordination doit être en capacité d'interrompre la procédure si la famille le demande, désespérée par la lourdeur de la procédure du prélèvement et de la préservation des organes (délais supplémentaires avant la mise en œuvre de la LAT, mise en place des voies artérielles, le TDM...).

Dans tous les cas, les proches seront informés qu'ils pourront accompagner le patient jusqu'à son décès.

Quel que soit le motif d'interruption de la procédure, le patient reste sous la responsabilité de l'équipe de réanimation et les soins de confort sont poursuivis.

## **D. Mise en œuvre de la LAT. Phase agonique**

Il apparaît clair et conforme aux recommandations internationales et à la loi dite Léonetti sur la fin de vie que le protocole de LAT doit être mis en place et réalisé par la seule équipe de soins même si l'équipe de coordination est présente pour recueillir des données nécessaires ; l'équipe de coordination hospitalière ne pourra intervenir qu'après l'arrêt circulatoire, la confirmation de la mort et la signature du certificat de décès.

Toute la procédure doit être transcrite dans le dossier du malade assurant une traçabilité de toutes les étapes (finalité de la demande de LAT, synthèse des différentes expertises apportées dans ce dossier et déroulement de la LAT).

## 1. Les traitements

- Tous les traitements de suppléance vitale (ventilation, vasopresseurs, dialyse..) sont interrompus mais les traitements de confort continués, voire intensifiés jusqu'au décès. L'objectif de la sédation est dans tous les cas le confort du patient.
- La sédation, comme l'analgésie de confort doivent être adaptées aux symptômes que présentent le patient (douleur, dyspnée, angoisse, agitation, ...) et doivent respecter la règle de proportionnalité (sédation titrée). Une approche multi modale doit être privilégiée. Les agents curarisants ne doivent pas être utilisés.
- Pour préserver la qualité des organes à prélever, certains traitements devenus inutiles pour le patient peuvent néanmoins être poursuivis, initiés, ou intensifiés, comme l'antibiothérapie. L'héparinothérapie est recommandée et injectée en bolus de 20 000 UI au moment où la pression artérielle systolique chute en dessous de 60 mmHg, dans le but de diminuer les effets de l'hypoperfusion faisant suite à l'arrêt des traitements et précédant l'arrêt cardio circulatoire. Elle ne doit pas être injectée en cas de risque hémorragique connu. Le seuil de 60 mmHg a été choisi pour assurer un flux sanguin suffisant pour la diffusion de l'héparine dans les organes.
- Pose de cathéters artériels et éventuellement veineux s'ils n'avaient pas été posés auparavant pour la prise en charge médicale, en cas de recours prévu à la circulation régionale normothermique après le décès.

## 2. Les conditions d'arrêt de la ventilation assistée

Les conditions d'arrêt de la ventilation assistée sont peu détaillées dans les différents protocoles européens ou nord-américains mais la grande majorité des équipes réalisent une extubation lors de la mise en œuvre de la LAT.

- L'extubation première :

Le décès survient plus rapidement en cas d'extubation première et cela impacte donc directement la durée de la période d'ischémie chaude fonctionnelle et donc d'une part le taux d'échec de la procédure de LAT dans les délais impartis et d'autre part la qualité des organes. Elle expose le malade à un risque important d'atélectasie et d'inhalation, en particulier au moment de la ré-intubation, et peut compromettre le prélèvement pulmonaire en vue de la greffe. Elle expose plus fréquemment au risque de gasps, souvent mal supportés par les proches et l'équipe soignante, et nécessite donc une analgésie et une sédation adaptée.

- La déventilation sans extubation :

Le débranchement du ventilateur sans extubation ou décanulation (pour les malades trachéotomisés) permet de limiter le risque d'inhalation, mais retarde l'apparition de l'hypoxie chez les malades qui gardent une ventilation spontanée, allonge la période agonique, retarde la survenue de l'arrêt circulatoire et diminue le nombre de donneurs prélevés [18]<sup>15</sup>.

Au total :

- Il est très important d'apporter aux proches toutes les explications nécessaires sur l'intentionnalité du geste, quelle que soit la technique.
- L'extubation est recommandée mais ne saurait être imposée.
- La stratégie peut être adaptée en cas de prélèvement pulmonaire possible.
- Dans tous les cas, mais en particulier en cas d'extubation, être vigilant sur la sédation-analgésie, à doses appropriées pour soulager le patient.

Le choix du sevrage ventilatoire et ses modalités sont du ressort de l'équipe soignante en fonction des usages déjà en place dans le service de réanimation pour la mise en œuvre des LAT et en accord avec les procédés écrits dans le protocole local pour le prélèvement sur donneurs de la catégorie III de Maastricht.

### 3. Le lieu de réalisation de la LAT

Trois procédures ont été validées d'après les modalités existantes dans les pays qui ont mis en place un programme de prélèvement Maastricht III :

- ✓ **Soit une mise en œuvre de la LAT au bloc opératoire suivie après la déclaration du décès d'une laparotomie et d'une extraction rapides des organes.**

Cette option implique :

- que le médecin réanimateur en charge du malade et de la mise en œuvre de la LAT reste auprès de son patient au bloc opératoire jusqu'à la déclaration de décès,
- la nécessité que l'équipe paramédicale du bloc soit formée et volontaire pour prendre en charge le malade pendant la phase agonique. Rappelons que l'équipe de coordination ne peut participer aux soins durant la phase agonique,
- la mobilisation pendant au maximum 3 heures d'un bloc opératoire et d'une ou plusieurs équipes chirurgicales malgré la possibilité de non survenue du décès du malade dans le temps imparti,
- le transfert du malade vers le bloc avant la phase de LAT, inconfortable pour les proches s'ils sont présents, avec un risque de survenue du décès pendant le transfert et l'impossibilité de réaliser le prélèvement si la distance est trop longue entre la réanimation et le bloc (arrêt circulatoire trop long),

- la préparation chirurgicale (asepsie de la peau et drapage chirurgical) dès l'arrivée en salle d'opération, avant la survenue du décès,
  - la possibilité que les proches puissent rester dans la salle d'opération auprès du malade durant la phase agonique jusqu'à la déclaration du décès,
  - le nouveau transfert du malade vers la réanimation, en cas de non survenue du décès du malade dans le temps imparti.
- ✓ **Soit une mise en œuvre de la LAT en réanimation puis un transfert au bloc opératoire en urgence, après la déclaration de décès, la signature de l'acte et l'interrogation du RNR, pour réalisation de la laparotomie rapide avec extraction rapide des organes.**

Cette option implique :

- que la famille puisse rester près du malade durant la phase agonique, sans être interrompue par la nécessité d'un retour en réanimation, si le décès ne survient pas dans le temps imparti,
  - la continuité de la prise en charge par l'ensemble de l'équipe soignante de réanimation.
  - la mobilisation pendant au maximum 3 heures d'un bloc opératoire et d'une ou plusieurs équipes chirurgicales avec la possibilité de non survenue du décès du malade dans le temps imparti,
  - le transfert rapide vers le bloc dès que le décès est déclaré et le registre des refus interrogé,
  - un bloc opératoire situé à proximité immédiate de la réanimation,
  - un allongement incompressible de l'ischémie chaude, potentiellement délétère pour les organes, surtout pour le foie,
- ✓ **Soit la pose d'une circulation régionale normothermique après la déclaration du décès en réanimation puis un transfert au bloc sans urgence sous CRN pour la réalisation du prélèvement d'organes.**

Cette option implique :

- que la famille puisse rester près du malade durant la phase agonique, sans être interrompue par la nécessité d'un retour en réanimation, si le décès ne survient pas dans le temps imparti,
- la continuité de la prise en charge par l'ensemble de l'équipe soignante de réanimation. la diminution notoire des lésions secondaires à l'ischémie chaude de la phase agonique et de la phase d'arrêt circulatoire ;
- que l'équipe de réanimation dispose et maîtrise la technique de circulation extracorporelle ;
- la pose de désilets artériels et veineux fémoraux avant le début de la LAT pour faciliter la pose rapide des canules après le constat du décès ;
- que la famille ait été informée de la pose des désilets avant la mise en œuvre de la LAT et de la pose de la CRN après le constat de décès ;

---

<sup>15</sup> Manara et al ont étudié le potentiel de DDAC contrôlés selon la conduite à tenir vis à vis de la ventilation assistée entre octobre 2009 et décembre 2010 au Royaume-Uni (données issues de NHS Transplant). La part de donneurs prélevés passe de 13,4% à 86,1% selon que le patient reste intubé mais séparé du ventilateur ou extubé.

- de s'assurer que le délai ou la méthode de pose choisi pour la CRN ne compromette pas la viabilité des poumons si leur prélèvement est prévu ;
- que la famille puisse rester auprès de son proche en réanimation durant la phase agonique mais aussi après la déclaration de décès durant la phase initiale ou la totalité de la recirculation normothermique ;
- que les équipes de prélèvement rénal et hépatique disposent de plus de temps pour organiser l'explantation des organes et que le début de la période d'ischémie froide est retardé pour une durée équivalente à celle de la recirculation normothermique, soit au maximum 4 heures (de la mise en route de la CRN au clampage des vaisseaux et rinçage des organes précédant l'explantation des greffons).

Pour les futurs sites pilotes, les modalités et le lieu de la LAT devront être clairement précisés dans le protocole rédigé par le comité de pilotage local et transmis à l'agence de la biomédecine lors de la demande d'autorisation, en spécifiant les répercussions éventuelles sur le fonctionnement du bloc opératoire et sur les délais d'ischémie chaude.

Aucun transfert dans un autre établissement pour réalisation de la LAT n'est a priori accepté. Chaque fois que la situation clinique du patient le permet, la LAT sera réalisée en jour et heures ouvrables.

#### **4. Définition et délimitation des délais**

La définition de ces phases est très importante car les phases d'hypo et de non perfusion des organes sont un facteur pronostique majeur pour la viabilité de l'organe après la greffe.

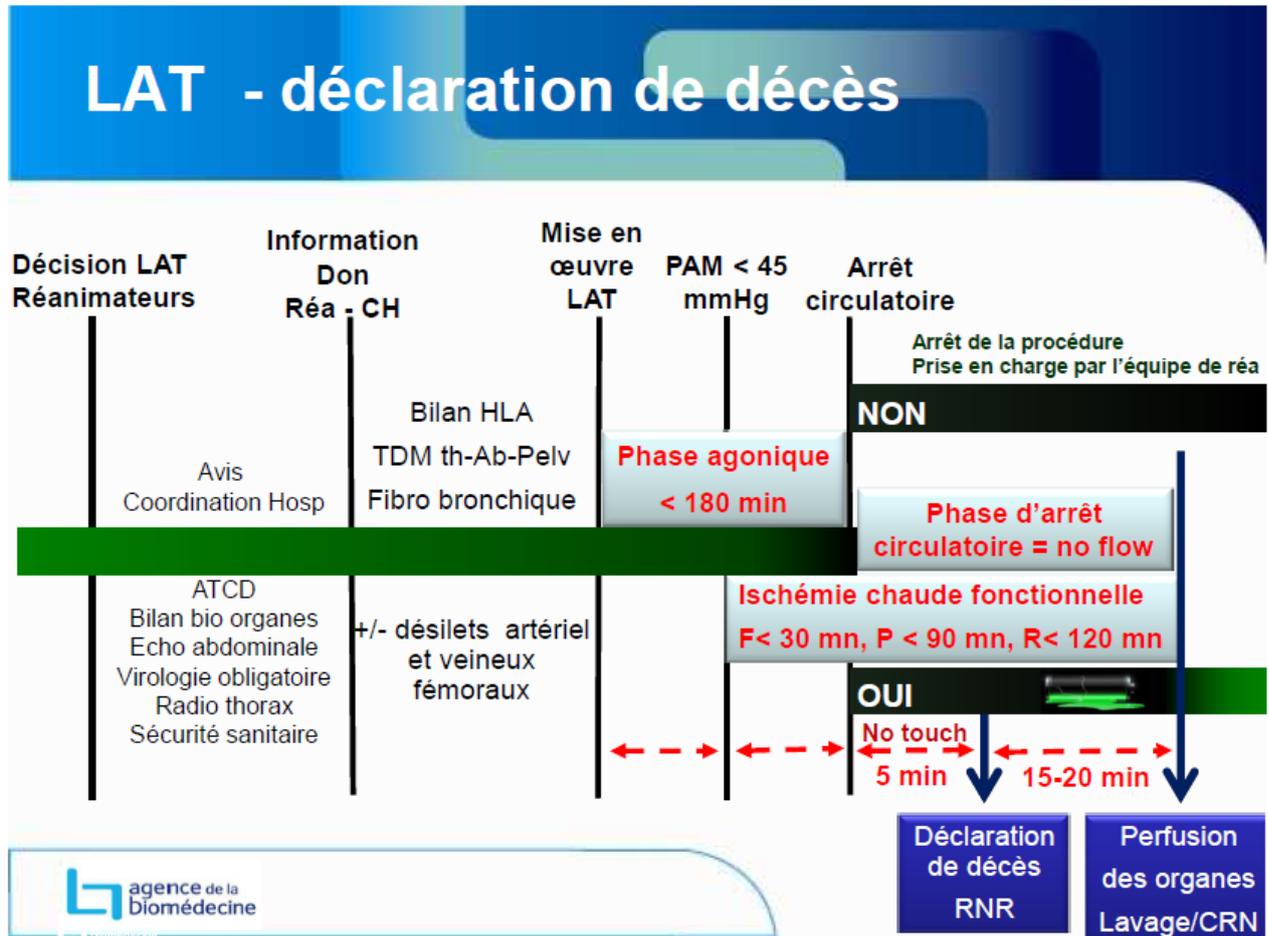
La phase agonique s'étend du début de mise en œuvre de la limitation d'arrêt thérapeutique jusqu'à l'arrêt circulatoire. Si ce délai dépasse 180 minutes, la procédure de prélèvement est interrompue et la procédure de LAT poursuivie sous la responsabilité de l'équipe de réanimation.

La phase d'arrêt circulatoire correspond à la période d'asystolie (ou no flow) c'est à dire l'absence de flux sanguin dans les organes. Elle débute au moment de l'arrêt circulatoire déterminé par la disparition de la pulsativité artérielle enregistrée à l'aide de la ligne artérielle et se termine au moment de la perfusion du greffon par le liquide de conservation ou au moment du démarrage de la CRN selon le protocole retenu. Dans ce cas de figure de donneurs dits contrôlés, ce délai est de l'ordre de 15 à 20 minutes, c'est-à-dire les 5 mn de no touch puis les 5 à 15 mn pour initier la perfusion des organes soit en hypothermie (laparotomie +/- sternotomie rapide au bloc), soit en normothermie via la CRN.

La phase d'ischémie chaude totale : du début de la mise en œuvre de la limitation d'arrêt thérapeutique jusqu'à la perfusion des organes soit en hypothermie (laparotomie +/- sternotomie rapide au bloc), soit en normothermie via la CRN Elle correspond à la somme de la phase agonique et de la phase d'arrêt circulatoire.

La phase d'ischémie chaude fonctionnelle correspond à l'intervalle de temps durant lequel les organes sont hypoperfusés du fait de la défaillance circulatoire. Elle commence lorsque la perfusion des organes devient critique (PAM  $\leq$  45 mmHg) et se termine au moment de la perfusion des organes soit en hypothermie (laparotomie +/- sternotomie rapide au bloc), soit en normothermie via la CRN. Elle coïncide avec la phase critique d'hypoperfusion lors de la phase agonique suivie de la phase d'asystolie. Ce délai doit être inférieur à 30 minutes pour le prélèvement et la greffe de foie, 90 minutes pour le prélèvement et la greffe des poumons et 120 minutes pour celles du rein.

La chronologie de ces différents délais et leur limite sont synthétisées dans la figure ci-dessous :



Tous les protocoles étrangers publiés prévoient de ne pas dépasser 1 ou 2 heures de phase agonique dans le cadre du prélèvement sur donneurs de la catégorie III de Maastricht, pour prendre en compte :

- Les conséquences néfastes de l'hypotension prolongée (même si PAM > 45 mmHg) et de l'hypoxie, avec acidose, oligurie ou anurie et altération des organes décrits après plus d'une heure de phase agonique.
- Le problème de maintenir sur place 2 ou 3 équipes chirurgicales et un bloc disponible en attendant la déclaration de décès.

### **Au total :**

La décision d'échec de la procédure est prise si l'arrêt circulatoire ne survient pas dans les 3 heures qui suivent l'arrêt des thérapeutiques.

Si l'arrêt survient dans les 3 heures suivant la limitation ou l'arrêt des thérapeutiques, alors l'ischémie chaude fonctionnelle définie plus haut ne devra pas dépasser 120 minutes pour le prélèvement et la greffe des reins, 90 minutes pour le prélèvement et la greffe des poumons et 30 minutes pour le prélèvement et la greffe du foie.

La décision d'arrêt de la procédure de don si l'arrêt circulatoire ne survient pas dans le temps imparti et la décision de non prélèvement d'un ou plusieurs organes après le décès en cas d'ischémie chaude fonctionnelle critique sont sous la responsabilité de la coordination hospitalière. La coordination et l'équipe de réanimation en informent la famille.

La surveillance des paramètres hémodynamiques et de l'oxymétrie pendant la phase agonique est sous la responsabilité de la coordination hospitalière.

Il existe des scores de prédiction de survenue de l'arrêt circulatoire. Ces scores restent une aide à la prédiction de l'arrêt et non à la décision de LAT. Les trois principaux scores publiés sont en annexe du compte rendu.

Le score de Wisconsin sera calculé de manière automatique grâce aux variables saisies et son résultat sera une aide à la décision pour les coordinations hospitalières et les réanimations, sans obligation d'en tenir compte.

**La procédure de limitation ou d'arrêt des thérapeutiques de suppléance vitale :**

- est réalisée par l'équipe de réanimation qui a posé l'indication ;
- est transcrite dans le dossier dans sa totalité ;
- arrêt des traitements de suppléance vitale ;
- déventilation ou extubation selon les modalités choisies par l'équipe de réanimation ;
- sédation et analgésie de confort (règle de proportionnalité - sédation titrée) ;
- héparine : bolus de 20 000 UI quand PAS < 60 mmHg, souhaitable sauf en cas de risque hémorragique ;
- en présence des proches s'ils le souhaitent.

## E. Déclaration du décès

La survenue de l'arrêt circulatoire est surveillée par une mesure sanglante de la pression artérielle.

Le diagnostic de mort par arrêt circulatoire implique :

- la constatation pendant 5 minutes, sans la moindre intervention médicale ou « période de no touch » de l'absence d'hémodynamique spontanée ou d'efficacité cardiaque par la disparition de la pulsativité artérielle enregistrée à l'aide de la ligne artérielle ou par échocardiographie ;
- les signes cliniques de la mort encéphalique doivent par ailleurs être recherchés.

Ces éléments doivent être consignés dans le dossier du malade.

Le procès-verbal du décès est signé par le médecin de l'équipe de réanimation en conformité avec le texte des arrêtés 1232-1 et 1232-3. Le procès-verbal est celui de l'arrêté du 4 décembre 1996.

Aucune manœuvre de ressuscitation, même en vue de limiter les conséquences de l'ischémie sur les organes, ne doit être entreprise.

Cette période de 5 mn de « no touch » a été retenue car il n'a pas été décrit dans ces conditions d'auto-ressuscitation plus de 65 secondes après l'arrêt circulatoire

Le recours à un enregistrement continu de l'ECG est abandonné, car l'activité électrocardiographique peut persister pendant plusieurs minutes après le début de l'asystolie mécanique (absence complète de la contraction ventriculaire efficace) et peut prolonger inutilement la durée d'ischémie chaude.

**Après constat du décès, la demande d'interrogation du RNR sera obligatoire et effectuée par la coordination hospitalière auprès de l'Agence de la biomédecine.**

## F. Création d'un registre spécifique concernant les malades faisant l'objet d'une LAT et d'une démarche en vue du don de leurs organes.

**Les objectifs :**

- Relever toutes les procédures ayant fait l'objet d'une démarche de la coordination hospitalière en vue du don d'organes quelle que soit la réponse à cette démarche et le devenir du malade après la mise en œuvre de la LAT.
- Recueillir des informations sur les critères ayant amené à poser l'indication de LAT, conformément à la réglementation en vigueur et concernant les modalités de mise en œuvre de la LAT.
- Connaître le devenir de toutes ces procédures de LAT suivies d'une éventuelle tentative de procédure de don, quelle que soit la raison de l'échec de la procédure : refus du malade rapporté

par les proches, découverte d'une contre-indication, phase agonale ou d'arrêt circulatoire trop longue, ... .

Ce registre s'inscrira dans le dossier Donneur de Cristal puisque cela concerne les malades recensés (démarche auprès des proches par la coordination hospitalière).

La saisie des données concernant le suivi des patients greffés se fera selon les mêmes modalités que les greffes réalisées à partir de donneur en mort encéphalique dans Cristal Receveur.

## **PARTIE II : PRELEVEMENT DES ORGANES ET MODALITES DE PRESERVATION**

### **A. Modalités de préservation des organes après le constat de décès et avant le prélèvement**

Après réception par la coordination de la confirmation de l'absence d'opposition au don inscrit sur le Registre National des Refus, deux options :

#### **1. Pas de perfusion in situ des organes**

Une laparotomie d'emblée avec canulation aortique et lavage des organes, permet un prélèvement rapide des reins et des poumons (pas de prélèvement hépatique si pas de recours à la CRN). Cette technique n'est possible que si la LAT est réalisée à proximité ou dans le bloc opératoire dans le respect des délais d'ischémie recommandés par le protocole.

#### **2. Mise en place d'une circulation régionale normothermique (CRN)**

La procédure de circulation normothermique est vivement recommandée mais non obligatoire, sauf en cas de prélèvement hépatique.

Elle permet de réaliser la procédure de LAT en réanimation, de retarder la préparation préopératoire (rasage, préparation cutanée et drapage), d'éviter un transfert en urgence vers le bloc opératoire dès la déclaration de décès et de reconditionner en normothermie les organes abdominaux.

Après l'entretien avec les proches et le recueil de l'absence d'opposition du malade au don de ses organes, les deux désilets : un artériel et un veineux sont mis en place par voie fémorale. La voie artérielle pourra ainsi être utilisée pour confirmer la disparition de la pulsativité artérielle et déclarer le décès.

La pose d'une sonde de Fogarty dans l'aorte au niveau sous diaphragmatique est obligatoire pour empêcher la revascularisation du cerveau et du cœur.

La mise en place d'une CRN ne pourra être réalisée que si des désilets fémoraux ont été posés avant la mise en œuvre de la LAT, pour pouvoir monter rapidement dans un deuxième temps, sur guide, les canules de la circulation régionale normothermique. La famille aura été informée au préalable que des actes médicaux seront entrepris en vue de préserver la viabilité des organes.

En aucun cas, les canules ne devront être posées avant la survenue du décès pour éviter une ischémie aigue de membre chez un malade dont le décès ne serait pas intervenu dans les délais estimés tolérables d'ischémie chaude fonctionnelle des organes.

Il est indispensable, que chaque centre participant à cette activité et ayant fait le choix de la CRN, maîtrise parfaitement cette technique.

La CRN est recommandée dans tous les cas surtout si la phase d'ischémie chaude fonctionnelle dépasse 15-20 minutes et elle est obligatoire si le prélèvement hépatique est possible et la greffe du foie envisagée.

La circulation régionale normothermique ne concerne que les organes sous diaphragmatiques (sonde d'occlusion intra-aortique au niveau sous diaphragmatique). Les protocoles anglais et canadiens de prélèvement pulmonaire sur donneurs décédés après arrêt circulatoire de la catégorie III de Maastricht ne prévoient pas le recours à la CRN. Dans le cas des donneurs dits non contrôlés, les équipes espagnoles prévoient dans leur protocole d'une part l'utilisation de la CRN pour les organes intra-abdominaux et d'autre part le recours au remplissage des cavités pleurales par du Perfadex glacé pour le prélèvement pulmonaire. Cette stratégie a été mise en place pour le prélèvement sur donneurs décédés après arrêt circulatoire dits non contrôlés dans le but d'attendre l'autorisation du procureur et l'entretien avec les proches. Le COPIL a conclu que cela ne s'avérait pas nécessaire dans le cas des donneurs de la catégorie III de Maastricht.

Si le bilan de qualification et les délais d'ischémie chaude fonctionnelle le permettent, le prélèvement pulmonaire est envisagé et nécessite, après la déclaration de décès et l'interrogation du RNR, la reventilation et la réintubation (le cas échéant) dans le but d'assurer la ré-expansion des poumons

La ventilation est effectuée en FIO<sub>2</sub> 50% avec un volume courant de 7ml/kg et une PEEP à 5 en maintenant une pression de plateau de 25 mmHg, suivie d'une bronchoscopie bronchique et prélèvements distaux.

## B. Prélèvement chirurgical des reins

Lorsque toutes les conditions sont réunies pour procéder au prélèvement chirurgical des reins, la technique de prélèvement mise en œuvre est celle d'un prélèvement de reins sur un sujet décédé en mort encéphalique.

La perfusion et le lavage des reins seront faits à l'aide d'une solution de conservation de 4ème génération.

Si un prélèvement de rein est réalisé, il convient par ailleurs :

- de s'assurer de la prise en charge des biopsies rénales,
- d'assurer la traçabilité des greffons,
- d'assurer la restitution *ad integrum* du corps à la famille.

## C. Préservation des reins

Il est désormais admis que la qualité du liquide de préservation est un facteur essentiel dans la survie du greffon et qu'elle est impliquée, entre autres, dans les causes de non-fonction primaire du greffon. L'agression combinée de l'ischémie froide et de l'ischémie chaude est le phénomène le plus dommageable pour le greffon.

Le débat actuel tourne surtout autour de l'utilisation d'une machine à perfusion pour ces organes en remplacement de la méthode classique de préservation dans un liquide de conservation maintenu dans un container à 4°C. La majorité des études comparant ces deux techniques concernent le donneur décédé en mort encéphalique.

Dans une méta-analyse, Wight et al suggèrent que l'utilisation de la machine à perfusion, en comparaison de la préservation en container, est un facteur indépendant de diminution du retard de fonction du greffon (RR= 0.804 [0.672 – 0.961]) aussi bien pour les donneurs décédés en mort encéphalique (EME) que pour les donneurs décédés après arrêt circulatoire (DDAC), en majorité de la catégorie III de Maastricht. En revanche, ils ne constatent pas d'effet sur la survie des greffons à un an, possiblement par un manque de puissance en regard de l'indicateur [6].

Dans une étude récente, Lodhli et al ont repris les données de la base américaine nationale SRTR pour analyser le devenir de 4 923 greffes rénales à partir de donneurs adultes de la catégorie III de Maastricht, entre 01/01/2000 et le 01/09/2010, dont 67% (3 330) ont fait l'objet d'une perfusion sur machine [9]. Les reins DDAC présentent un risque de reprise retardée de fonction plus élevé que les reins prélevés sur donneurs en EME (adjusted odds ratio, AOR 3.2; 3.0–3.5). Les reins perfusés ont un risque moindre de reprise retardée de fonction (AOR 0.59; 0.56–0.63) comparés à ceux conservés en container. Quand les auteurs testent l'interaction selon le type de donneurs, la durée d'ischémie froide et les modalités de conservation (machine vs container), ils trouvent que les reins DDAC non perfusés ont le risque le plus élevé de DGF (AOR 5.01; 4.43–5.67) pour un groupe de référence (donneur EME, perfusés, IF < 12h).

La perfusion sert de support pour deux tests de viabilité, à savoir la mesure des résistances intrarénales et la mesure de la concentration de l'alpha-gluthation S-transférase (peu utilisé en France). Le

refus ou l'acceptation des greffons selon les valeurs des index de résistance est laissé à l'appréciation des équipes. Ces valeurs sont systématiquement enregistrées à T0, T30mn, T3h et Tfin, communiquées aux équipes via le pôle national de régulation des greffons (PNRG) et saisies dans Cristal Donneur (T0, T30) et Cristal Receveur (T3h et Tfin). Des index de résistance élevés en fin de perfusion sont d'après plusieurs études (dont l'étude randomisée d'Eurotransplant [8], un facteur de risque indépendant de retard de fonction et d'échec de greffe à 1 an, mais cet indicateur a une faible valeur prédictive (AURC= 0,58) et ne peut, pour l'instant, faute de valeur seuil reconnue, faire l'objet d'une politique consensuelle d'acceptation ou de refus des greffons.

L'équipe de Lyon a récemment publié les résultats de greffes rénales réalisées à partir de donneurs DAC non contrôlés. Les auteurs ne déplorent aucun cas de non fonction primaire et suggèrent le rôle primordial de la perfusion des reins sur machine dans la sélection des greffons éligibles pour la greffe. Le constat de valeurs de résistance élevées a conduit à l'élimination de 30% des greffons prélevés et un seuil de résistance inférieur à 0.35 mmHg/mL/min sur la machine RM3 est associée à de bons résultats post greffe.

Sur le plan physiopathologique, la perfusion des reins sur machine permet une réduction du taux de retard de reprise de fonction grâce à la diminution de la vasoconstriction intra-rénale, l'amélioration de la perfusion du cortex rénal, l'expulsion de microthrombi du cortex rénal et de la micro-circulation médullaire, le maintien du pH intracellulaire, la diminution de l'œdème tissulaire, l'apport de substrats métaboliques et l'élimination des produits du catabolisme. Son utilisation est limitée par son coût, la logistique qui lui est inhérente et sa délicate manipulation avec des risques de lésions du greffon.

**L'utilisation d'une machine à perfusion des reins explantés est donc un impératif à respecter dans le cadre de ce protocole.**

## D. Prélèvement chirurgical du foie

Lorsque toutes les conditions sont réunies pour procéder au prélèvement chirurgical du foie, la technique de prélèvement mise en œuvre est celle d'un prélèvement de foie sur un sujet décédé en mort encéphalique.

La perfusion et le lavage des reins seront faits à l'aide d'une solution de conservation de 4ème génération.

Si un prélèvement de foie est réalisé, il convient par ailleurs :

- de s'assurer de la réalisation puis de la lecture en extemporané de l'histologie du greffon hépatique,
- d'assurer la traçabilité du greffon hépatique,
- d'assurer la restitution *ad integrum* du corps à la famille.

## E. Préservation du greffon hépatique

A ce jour, il n'existe pas de modèle autorisé par l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) et commercialisé en France de machine à perfuser spécifique des greffons hépatiques comme c'est le cas pour les greffons rénaux. Des modèles de perfusion en hypothermie ont été testés

aux Etats-Unis et aux Pays-Bas ou en normothermie en Espagne (à partir de la masse sanguine du donneur).

Très récemment, Dutkowski et al ont publié le premier essai clinique chez l'homme de perfusion sur machine avec oxygénation de 8 greffons hépatiques obtenus à partir de donneurs de la catégorie III de Maastricht après une phase de préservation initiale en container à 4° [11].

Le recours à ce dispositif (HOPE) semble bien toléré, facile à utiliser, et semble être un bon moyen de « réhabiliter » des greffons ayant subi une période d'ischémie chaude prolongée en offrant la possibilité de « post-conditionner » ces greffons endommagés.

Pour l'instant, et en attendant de plus amples informations sur l'impact de l'utilisation d'une telle machine sur la qualité du greffon, les greffons hépatiques sont conservés à 4°C dans un container isotherme.

## F. Prélèvement chirurgical des poumons

Le prélèvement concerne le bloc bi-pulmonaire et ne diffère pas fondamentalement de celui réalisé chez le donneur à cœur battant en évitant au maximum les plaies parenchymateuses et œsophagiennes. Les poumons seront prélevés inflatés si possible avec un clamp en place sur la trachée. Il conviendra cependant de pratiquer la section de la trachée cervicale immédiatement sous le cricoïde, et de l'artère pulmonaire commune immédiatement au-dessus de la valve pulmonaire. La collerette atriale gauche est confectionnée de façon identique à ce qui est fait en cas de séparation in situ du cœur et des poumons lorsque le cœur est aussi prélevé. Il peut être nécessaire de prélever un segment d'aorte thoracique descendante si la longueur du tronc de l'artère pulmonaire commune est insuffisante.

En présence d'une CRN, pour que l'extraction des poumons soit possible, il faut :

- soit avoir réalisé une échographie cardiaque à bulles et éliminé une communication inter-auriculaire, permettant de poursuivre la recirculation abdominale normothermique telle qu'elle est décrite avec une canule veineuse positionnée en veine cave inférieure (VCI) ;
- soit, en l'absence d'échographie cardiaque à bulles ou en présence d'une CIA révélée par cette dernière, prévoir une double canulation de la veine cave inférieure et de la veine cave supérieure lors de l'ouverture de l'oreillette droite (+ retrait de la canule introduite par voie fémorale) pour éviter une prise d'air lors de l'ouverture de l'oreillette dans le dispositif de recirculation extracorporelle.

La pneumoplégie est ensuite réalisée avec la CRN en place et fonctionnelle pour les organes intra-abdominaux.

## **G. Réhabilitation ex-vivo des poumons**

Les greffons bi-pulmonaires prélevés chez des donneurs Maastricht 3 impliquent un complément d'évaluation de la transplantabilité de ces poumons.

Même si le poumon est l'organe qui supporte le mieux l'ischémie chaude, celle imposée par les conditions de réalisation du prélèvement sur donneurs décédés après arrêt circulatoire est longue et potentiellement délétère.

Le recours à une perfusion sous machine versus immersion statique offre une amélioration des conditions de préservation, une réhabilitation de l'organe et une évaluation de sa viabilité.

Une des techniques validées est le reconditionnement ex-vivo de ces poumons utilisant deux dispositifs médicaux : la « chambre » XVIVO et la solution de Steen, tous deux disposants du marquage CE et fabriqués par Vitrolife (Box 9080, SE-400 92 Göteborg, Suède). C'est un dispositif non transportable avec une perfusion en hypothermie.

L'autre technique est le dispositif OCS, utilisant du sang oxygéné en normothermie comme modalité de perfusion. Ce dispositif est transportable. Du fait du recours à une perfusion normothermique, il réduit la durée d'ischémie froide à moins d'une heure.

Ces deux dispositifs permettent une évaluation approfondie et continue des performances des poumons.

Le tableau ci-après propose une comparaison des différents systèmes de perfusion ex-vivo actuellement disponibles :

	Toronto	Lund (Vivoline)	Organ Care System
<b>Perfusion</b>			
Target total	40% cardiac output (1 h)	100% cardiac output (1 h)	2.5 L (15–30 min)
Start rate	150 mL/min	100 mL/min	200 mL/min
Pulmonary arterial pressure	<15 mm Hg	<20 mm Hg*	<20 mm Hg
Left atrial pressure	3–5 mm Hg	0 mm Hg	0 mm Hg
Pump	Centrifugal	Roller	Pulsatile
Perfusate	2 L Steen solution	2 L Steen solution plus red blood cells (haematocrit 10%)	1.5 L Steen solution plus red blood cells (haematocrit 20%)
<b>Ventilation</b>			
Mode	Volume controlled	Volume controlled	Volume controlled
Tidal volume	7 mL/kg	5–7 mL/kg	6 mL/kg
Frequency	7 bpm	20 bpm	10 bpm
Positive end-expiratory pressure	5 cm H <sub>2</sub> O	5 cm H <sub>2</sub> O	5 cm H <sub>2</sub> O
Fraction of inspired oxygen	21%	50%	21%
<b>Temperature</b>			
Start ventilation	32°C	32°C	32°C
Start perfusion	25°C	25°C	32°C
Start evaluation	37°C	37°C	37°C
Perfusion time	12 h	2 h	Duration of transport†
*Pulmonary arterial pressure of <15 mm Hg used in pigs. †Mean time of 5 h in pilot study (range 3–10). <sup>78</sup>			

**Table 2: Ex-vivo lung perfusion protocols**

## **PARTIE III : CRITERES D'AUTORISATION D'UN CENTRE HOSPITALIER POUR LE PRELEVEMENT D'ORGANES SUR DONNEURS DECEDES DE LA CATEGORIE III DE MAASTRICHT ET D'UNE EQUIPE CHIRURGICALE POUR CE TYPE DE GREFFE - ASPECTS MEDICO- ECONOMIQUES**

### **A. Les centres hospitaliers de prélèvement**

Ce programme ne sera mis en œuvre que sur des sites pilotes expérimentés maîtrisant les procédures de limitation ou arrêt des thérapeutiques (LAT). Ce projet devra être porté par l'ensemble de la communauté de l'établissement et fera l'objet d'une convention signée dans laquelle l'établissement s'engage auprès de l'Agence de la biomédecine à respecter toutes les conditions du protocole.

Les centres devront :

- être autorisés au prélèvement d'organes ;
- être expérimentés pour la prise en charge de donneurs en état de mort encéphalique (EME) avec une coordination hospitalière de prélèvement ;
- bénéficier d'un accord fort des professionnels impliqués et de l'établissement (direction hospitalière, CME) ;
- avoir un protocole de soins rédigé (procédure écrite) et bien établi au sein de l'établissement ou du service de prise en charge du malade pour la décision et la mise en œuvre des LAT comprenant le recours à des consultants, extérieurs aux services de réanimation, de transplantation et des coordinations de prélèvement, experts - autant que faire se peut - dans la pathologie du patient. Ces consultants devront être en mesure de demander et d'interpréter les examens à réaliser pour déterminer au plus juste le pronostic du malade ;
- avoir la possibilité de dédier un bloc opératoire pour le prélèvement et/ou la ou les greffes pendant un délai de quelques heures du fait de l'incertitude du moment de survenue de l'arrêt cardio-circulatoire ;
- disposer obligatoirement sur le site hospitalier d'une équipe chirurgicale en mesure de réaliser le prélèvement rénal et idéalement les prélèvements du foie et des poumons dès la mise en œuvre de la LAT ;
- avoir signé un engagement de respect des conditions du protocole et de saisie exhaustive et en temps réel de toutes les données relatives à l'ensemble de la procédure dans le cadre d'une

convention avec l'Agence de la biomédecine. Par ailleurs, les centres s'engagent à déclarer auprès de l'Agence et de l'ANSM tout évènement grave survenu lors de la prise en charge du donneur ou des receveurs.

Les sites pilotes pourront être aussi bien des centres hospitalo-universitaires que des centres hospitaliers généraux. Les hôpitaux non universitaires devront être autonomes pour le prélèvement de reins, voir quand cela est possible du foie. Ce programme implique que l'établissement dispose d'un nombre suffisant de chirurgiens, en mesure de se libérer rapidement de leurs obligations en cours sur un créneau horaire incertain.

L'Agence sera vigilante sur ces points lors de l'évaluation de la demande d'autorisation pour être site pilote (recommandations sur les effectifs minimums du service de chirurgie).

Pour les CHG ou les CHU ne disposant pas d'équipes de greffe hépatique ou pulmonaire sur site, il est fortement recommandé de prévoir un jumelage entre le service de réanimation et une équipe de greffe, afin d'améliorer l'efficacité de la procédure et de bénéficier de l'expertise des chirurgiens de l'équipe de greffe en terme de qualification du greffon.

Enfin, l'Agence met en place un programme de formation des coordinations hospitalières pour aider les médecins et infirmières des futurs sites pilotes à mieux appréhender les particularités de ce programme. Il comprend des modules ciblés sur la prise en charge des donneurs potentiels et leurs proches assurés par les pilotes du projet et des coordinateurs et coordinatrices déjà expérimentés et une session dédiée à la maîtrise du registre spécifique Maastricht III dans CRISTAL Donneur.

Ce programme a fait et doit encore faire l'objet de présentations lors des réunions annuelles des sociétés savantes de réanimation et d'anesthésie réanimation ou celles plus spécifiques au domaine de la transplantation rénale, hépatique ou pulmonaire. Cette présentation est aussi prévue lors des réunions des groupes de travail rassemblant les professionnels de la greffe hépatique, rénale ou pulmonaire organisées trois fois par an pour chaque organe par l'Agence de la biomédecine.

## **B. Les équipes de greffe**

La sélection des receveurs et le respect des délais d'ischémies chaude et froide acceptables sont essentiels pour le succès de la greffe, dans ce contexte de donneur décédés après arrêt circulatoire et d'hypoperfusion prolongée dans le but de :

- limiter l'accumulation des autres facteurs de risque identifiés d'échec de greffe ;
- permettre une meilleure acceptabilité de ce programme auprès des professionnels, des patients et de la société civile.

Le non-respect de ces critères ou des délais peut conduire à une altération des résultats actuellement, en greffe rénale et hépatique, comparables à ceux obtenus à partir de donneurs en Etat de Mort Encéphalique (EME) dits à critères élargis.

Le respect des critères de sélection des receveurs et le respect des délais d'ischémie chaude et froide sont obligatoires. Les équipes de greffe hépatique, rénale et pulmonaires qui souhaitent avoir des

propositions de greffons prélevés sur DDAC pour leurs malades devront s'engager, par voie de convention, à respecter ces critères et les délais d'ischémies chaudes et froides.

En cas de non-respect des critères du protocole dont des dépassements répétés des délais d'ischémie par une équipe, l'Agence se réserve le droit d'exclure du protocole cette équipe jusqu'à la mise en œuvre des mesures correctrices nécessaires.

Enfin, ces équipes devront transmettre toutes les données habituellement recueillies pour l'évaluation des résultats de la greffe et de l'état de santé des patients greffés via l'outil CRISTAL Receveur (en post greffe immédiat, à 6 mois lors de la phase de démarrage du programme (2 ans) et à un an).

## C. Les aspects médico-économiques

### Préambule

Dans le cadre du financement des établissements de santé par la tarification à l'activité, celles relatives au prélèvement chirurgical et à la greffe d'organes font l'objet de financements spécifiques, et sont de plusieurs types.

L'activité de prélèvement est financée « au fil de l'eau », par un forfait appelé PO, décliné selon le ou les organes prélevés, via une saisie PMSI (séjour du patient donneur décédé). L'activité de greffe est financée par un groupe homogène de séjour (GHS), spécifique de l'organe et décliné en quatre niveaux de gravité, à l'instar de tous les séjours hospitaliers.

A ces deux financements s'ajoutent deux familles de forfaits annuels, versés en début d'année, sur la base de l'activité de l'année antérieure : forfait dit CPO destiné à financer les activités de la coordination hospitalière de prélèvement (décliné selon l'autorisation, l'activité de recensement et de prélèvement de tissus effectuées), et forfait annuel greffe, ou FAG, destiné à prendre en charge les activités connexes à la greffe (coordinations hospitalières de greffe, typages HLA, transport des greffons, missions d'étude clinique, ... etc).

### Les forfaits prélèvement (PO)

Les forfaits PO1 à PO3 sont destinés à couvrir les charges de diagnostic de mort encéphalique, d'occupation des blocs opératoires, de bilan et typage HLA des donneurs, de restitution et de transport du corps du donneur, et de conservation des organes ; ils sont versés à l'établissement siège du prélèvement. Par ailleurs, la prise en charge d'un donneur décédé en état de mort encéphalique permet la facturation d'un supplément de réanimation spécifique, quelle que soit la durée de passage en réanimation, par le codage de l'acte marqueur « *EQMF003 suppléance hémodynamique et ventilatoire d'un patient en état de mort encéphalique, en vue d'un prélèvement d'organes* ».

Lors de la mise en place du programme de prélèvements de rein puis de foie sur les donneurs des catégories I et II de Maastricht en 2006, il a été créé un forfait spécifique, appelé PO4, d'une part parce que les forfaits PO1 à PO3 concernaient les donneurs en état de mort encéphalique, d'autre part parce qu'il s'agissait alors de prendre en considération, en sus du prélèvement proprement dit,

une prise en charge d'amont différente (nécessité notamment d'une implication importante et soutenue sur un délai assez court, utilisation d'une machine à perfusion). Il faut noter ici qu'il n'y a pas d'acte marqueur permettant la facturation d'un supplément de réanimation, et que l'acte de circulation régionale normothermique non encore inscrit à la nomenclature, ne peut être codé.

Rappelons enfin que le montant du forfait PO4 est le plus élevé des forfaits PO (11 258 €, versus 8 486 € pour le forfait PO3, correspondant au prélèvement multi-organes le plus souvent pratiqué).

## **PARTIE IV : CATEGORIE DE DONNEURS ET DE RECEVEURS POUVANT ETRE INCLUS DANS CE PROTOCOLE ET CRITERES D'ATTRIBUTION DES GREFFONS**

### **A. La greffe rénale**

#### **1. Critères de sélection des receveurs**

Les résultats de la greffe rénale à partir de donneurs décédés de la catégorie III de Maastricht sont considérés comme satisfaisants et globalement comparables à ceux de donneurs en EME dits à critères élargis [34] [65] [67]. Dans un article récent, Snoeijs et al ont même mis en évidence un bénéfice pour les receveurs de greffons rénaux issus de donneurs DAC comparés aux malades, éligibles pour la greffe mais restés en dialyse [66].

Des facteurs de risque bien établis tels qu'une ischémie chaude ou froide trop longue, le choix d'un donneur HLA incompatible, le rang de la greffe ou des doses élevées d'anticalcineurines compromettent les résultats de ce type de greffe.

Les lésions organiques rénales sont secondaires et corrélées au temps d'ischémie chaude fonctionnelle et totale, c'est à dire à la période d'hypoperfusion rénale dès lors que l'hypotension devient critique et surtout à la période d'asystolie. L'ischémie chaude n'est que le premier assaut d'un processus lésionnel plus complexe appelé Ischémie/reperfusion. Ce processus est responsable de lésions, certaines irréversibles, au niveau des greffons, imputables à la succession d'événements tels que la disparition de flux sanguin dans le greffon, l'hypothermie (après clampage des vaisseaux et mise sur machine), l'hypoxie (pas d'apport d'oxygène pendant l'asystolie et la perfusion) puis au réchauffement (brutal) et à la ré-oxygénation des tissus.

L'impact de cette ischémie cellulaire critique sur le caractère réversible ou non des lésions et le devenir des greffons dépend de sa durée mais aussi à la capacité du greffon et/ou du receveur à pouvoir réparer ou minimiser les dégâts cellulaires et limiter le risque d'une immunogénicité accrue de l'endothélium et de la réponse immune qui en découle.

Cette période d'ischémie chaude est incontournable et intrinsèque au prélèvement après arrêt circulatoire. Les critères de sélection du donneur ont été choisis en vue de limiter ces risques et n'autorisent le prélèvement d'organes et la greffe que pour les donneurs de moins de 60 ans et qu'en présence de durées d'ischémie chaude compatibles avec la viabilité des greffons. De même, la sélection des receveurs est capitale pour le succès de la greffe en cas de donneur DAC, dans le but de limiter l'accumulation des autres facteurs de risque bien identifiés d'échec de greffe.

Summer et al [65], dans leur étude publiée dans le Lancet en 2010 (données du « UK transplant registry » répertoriant 9 134 greffes rénales dont 8 289 greffes à partir de donneurs EME et 845 donneurs DAC Maastricht III pour la période du 01/01/2000 au 31/12/2007) montrent que les malades retransplantés ou ceux greffés avec un long délai d'ischémie froide (IF) d'un rein prélevé sur un donneur DAC (catégorie III de Maastricht) présentent un risque d'échec plus élevé. Le taux de survie greffons à 4 ans est de 61% en cas d'antécédent de greffe contre 81% pour les primo-greffes, alors que ces greffes étaient réalisées après rendu du crossmatch. De même, ce taux passe de 91% à 81% à 3 ans selon que l'IF est en dessous ou dépasse 12h, cet effet de l'allongement de l'IF ayant été retrouvé et publié par d'autres équipes [62]<sup>16</sup>. Les auteurs concluaient d'une part, que l'allongement de la durée d'ischémie froide n'est pas acceptable, ce délai étant le seul facteur pronostique maîtrisable du programme, et d'autre part qu'il est préférable de ne pas proposer ces greffons à des malades en attente de retransplantation tant que les causes de ces échecs ne sont pas mieux comprises.

L'équipe de greffe rénale s'engage à réaliser la greffe en urgence à toute heure du jour ou de la nuit pour obtenir une durée d'ischémie froide la plus courte possible et dans tous les cas en moins de 18h. Les équipes qui accepteront les greffons devront s'engager à respecter ce délai d'ischémie sinon elles seront exclues du programme (critère majeur signalé dans la convention).

Le choix du protocole immunosuppresseur semble avoir un impact sur la capacité de récupération du greffon et sur la fonction à moyen et long terme. Il faut en effet prendre en considération les lésions importantes et très fréquentes de nécrose tubulaire aiguë secondaire à l'ischémie chaude prolongée et les effets délétères des inhibiteurs de la calcineurine (CNI), néphrotoxiques, sur les capacités de récupération des néphrons et la qualité de fonction du greffon. Peu d'études se sont intéressées aux évaluations histologiques des greffons prélevés à partir de donneurs DAC.

Récemment, l'équipe de St Louis a publié à deux reprises les données des évaluations histologiques systématiques des greffons rénaux prélevés et greffés à partir de donneurs DAC dits non contrôlés (ref abboud, viglietti). L'analyse des biopsies pré-implantatoires révèle des lésions très fréquentes de nécrose épithéliale tubulaire (25% sont légères, 25% modérées et 50% sévères). Les biopsies systématiques à 3 mois montraient entre autres une fibrose interstitielle-atrophie tubulaire fréquente (80% des biopsies) et dans 1/3 des cas des calcifications intra et péri-tubulaires et des signes de toxicité des inhibiteurs de la calcineurine. Dans une analyse comparant ces données à celles de greffons issus de donneurs EME, il s'avère que les lésions de fibrose interstitielle sont absentes à J0, identifiées dès la BR à 3 mois, et que le score de fibrose interstitielle et d'atrophie tubulaire est plus important à un an dans le groupe DAC dits non contrôlés que dans le groupe contrôle ( $1.5 \pm 0.7$  (donneur DAC) vs.  $1.0 \pm 0.9$  (donneur EME);  $p=0.003$ ). La durée de no flow et l'âge du donneur s'avèrent significativement associés au risque de fibrose accélérée. La même équipe a constaté un impact bénéfique d'un protocole avec épargne précoce en anticalcineurines compensée par des

<sup>16</sup> Locke et al retrouvent que l'allongement de l'IF a un impact sur le taux de retard de fonction du greffon avec une baisse du taux de DGF de 15 % si IF < 12 h et une survie greffon à 5 ans de 81,6% si IF < 12h (vs 65,9 %) (American Journal of Transplantation, 2007).

doses plus fortes de Mycophénolate Mofétil sur la fonction du greffon avec un gain de clairance de la créatinine à 1 an de 41 à 52 ml/mn.

Parmi les dernières séries comparatives publiées, une majorité des receveurs ayant reçu un greffon issu de donneur décédé après arrêt circulatoire ont reçu une induction par anticorps polyclonaux et une introduction différée des anticalcineurines. Ces études montrent un taux de rejet identique entre les receveurs qu'ils aient reçu un greffon issu d'un donneur EME ou DAC [59]. L'équipe de Lyon, dans une analyse comparative et rétrospective de leur activité à partir de donneurs DAC dits non contrôlés versus les greffes combinées pancréas-rein observe une incidence plus élevée de rejet dit « borderline » avec plus d'infiltrat interstitiel dans le groupe DAC dits non contrôlés, attribués à l'activation de l'immunité allo-immune favorisée par les lésions d'ischémie-reperfusion en contexte d'ischémie chaude prolongée. Pour les auteurs, cette incidence plus élevée de lésions de rejet sur des biopsies systématiques chez des patients à bas risque immunologique (sans Ac anti-HLA dans les deux groupes) confirme rétrospectivement le choix d'une induction par serum anti-lymphocytaire pour le protocole DDAC et suggère un intérêt potentiel de maintenir les corticoïdes jusqu'à J90 post greffe.

L'argumentaire pour le recours à une induction déplétante et une introduction différée des anticalcineurines néphrotoxiques est le même que ce soient des donneurs DAC dits contrôlés ou non contrôlés :

- rôle positif pour limiter les lésions d'ischémie reperfusion (sur l'adhésion et l'infiltration lymphocytaire en réponse à l'ischémie et l'anoxie de la phase de non perfusion cellulaire) et l'incidence de la reprise retardée de fonction,
- la baisse de l'incidence des rejets [65],
- la baisse des lésions de néphrotoxicité des anticalcineurines, introduites plus tardivement et à doses moindres, en contexte de reprise retardée de fonction et de souffrance endothéliale d'origine ischémique (immunogénicité accrue).

Au total, le traitement immunosuppresseur doit comporter :

- une induction par sérum anti-lymphocytaire,
- l'introduction retardée des anti-calcineurines,
- une corticothérapie : selon les habitudes des équipes mais recommandée jusqu'à M3
- l'association à un anti-métabolite (mycophénolate mofétil ou azathioprine) dans le but de limiter la posologie des anticalcineurines.

**La biopsie rénale préimplantatoire** est vivement recommandée dans tous les cas mais l'attente de sa lecture extemporanée pour décider de la greffe est difficile compte-tenu des délais d'ischémie froide courts. Toutefois, on rappelle que ces prélèvements seront effectués en règle générale en fin de matinée ou en début d'après-midi ce qui rend cette analyse possible en heures ouvrables pour les sites qui le souhaitent. Certaines études la recommandent en cas de donneur âgé ou présentant des comorbidités cardio-vasculaires [14] [17].

**Critères de sélection des receveurs : empêcher ou limiter les autres facteurs connus d'échec de greffe et optimiser les résultats :**

- Age  $\geq$  18 ans, pas d'âge maximal
- Patient en attente d'une première greffe d'organe
- Avec un dossier immunologique Cristal Receveur à jour des résultats de recherche d'anticorps anti-HLA par technique sensible et un transfert automatique des données HLA accepté. Le but de cette mise à jour est d'éviter :
  - ✓ les refus tardifs de greffons rénaux HLA incompatibles
  - ✓ la transplantation de greffons rénaux HLA incompatibles dont les résultats post greffe sont critiques dans ce contexte d'ischémie chaude prolongée et d'incidence élevée de reprise retardée de fonction.
- Patient dûment informé et consentant. Bien que les résultats des transplantations à partir de donneurs décédés après arrêt circulatoire se soient très nettement améliorés au fil des années et semblent désormais comparables avec ceux des donneurs décédés en mort encéphalique, l'information et le recueil d'un consentement éclairé auprès du receveur restent incontournables. Il s'agit de pouvoir expliciter au patient le risque de non fonction primaire et celui de reprise retardée de fonction du greffon impliquant pour ce dernier, le maintien de la dialyse pour une période pouvant dépasser 15 jours,

## **2. Critères d'attribution des greffons rénaux**

Le typage HLA du donneur doit être réalisé sur du sang périphérique sur un échantillon prélevé après l'entretien avec la famille et en l'absence d'opposition au don de la part du patient d'après le témoignage des proches. La liste des receveurs potentiels peut ainsi être établie avant le prélèvement chirurgical des reins et les cross match réalisés dès l'obtention de ganglions et de segments de rate, prélevés en per opératoire.

Certaines conditions fixées dans ce protocole influent sur les modalités d'attribution des greffons rénaux :

- choix d'un receveur pré-identifié et ayant accepté de recevoir un greffon issu d'un donneur décédé après arrêt circulatoire de la catégorie III de Maastricht,
- choix d'un receveur dont le dossier immunologique est à jour avec le transfert automatique des données HLA accepté,
- délai incompressible d'ischémie froide.

Du fait des contraintes liées à l'ischémie froide, il est préférable de limiter le transfert des greffons, en particuliers interrégionaux, dépendants des horaires de train, et d'écarter de l'aide au choix les malades bénéficiant d'une priorité nationale. La priorité nationale Super Urgence est accordée aux malades n'ayant plus de possibilité de poursuivre la dialyse faute de voie d'abord. Il est logique de ne pas proposer ce type de greffons à risque élevé de reprise retardée de fonction à ces malades pour lesquels les dialyses sont techniquement difficiles. Ces greffons ne seront pas non plus proposés

dans le cadre des priorités nationales « Hyperimmunisés », ni aux priorités régionales « Immunisés », pour prévenir le risque de refus après retour d'un crossmatch positif et éviter de proposer des greffons à haut risque de reprise retardée de fonction du greffon à des malades à haut risque immunologique (risque accru de rejet en cas de receveurs hyperimmunisés par augmentation de l'immunogénicité de l'endothélium en réponse à l'agression ischémique avec un risque de retard diagnostique du rejet chez un patient anurique ou oligurique en post greffe).

Les principes proposés pour l'attribution des greffons rénaux prélevés sur donneurs décédés après arrêt circulatoire de la catégorie III de Maastricht sont détaillées :

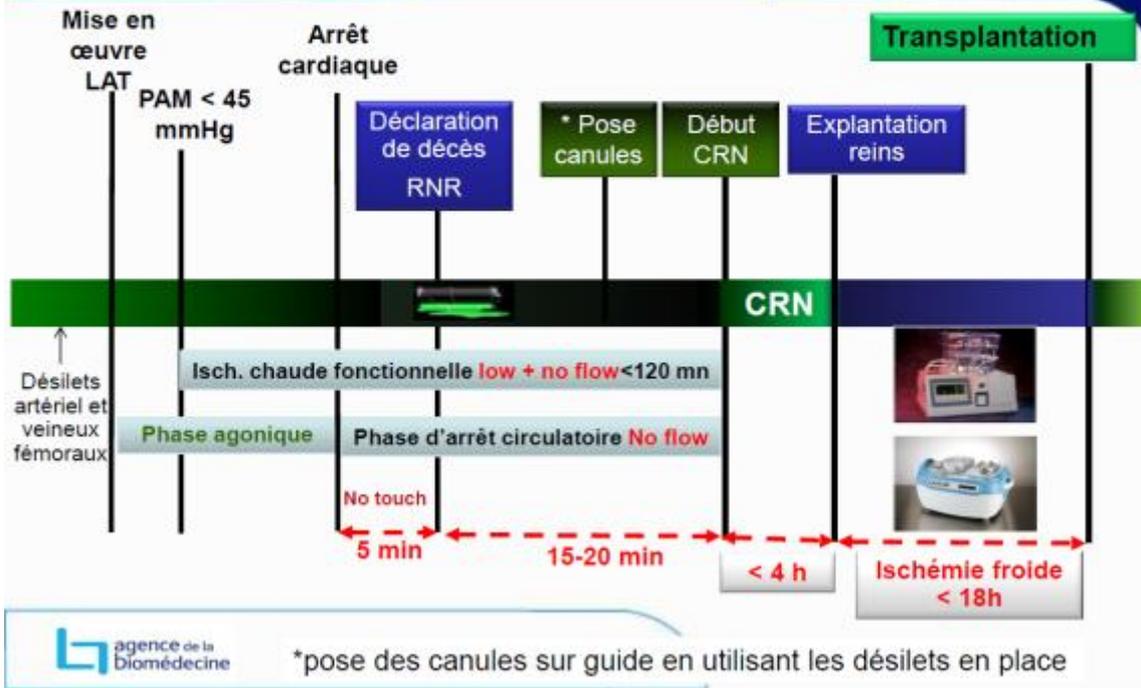
- Pas de propositions aux patients de la catégorie super-urgence.
- Pas de propositions aux patients dans le cadre de la priorité nationale hyperimmunisée et régionale immunisée.
- Les équipes qui acceptent le ou les greffon(s) s'engagent :
  - ✓ à poursuivre la perfusion des reins par la machine jusqu'à la transplantation, avec une évaluation régulière du niveau des résistances et de leur compatibilité avec une transplantation. Les paramètres de surveillance de la perfusion doivent être saisis dans Cristal.
  - ✓ à respecter le délai d'ischémie froide sinon elles seront exclues du programme (critère majeur signalé dans la convention entre l'équipe de greffe et l'Agence).
- A l'échelon local, interrégional et national, l'attribution des greffons est fondée sur l'application du score REIN qui prend en compte l'ancienneté d'inscription sur liste d'attente, l'ancienneté de dialyse, le nombre d'incompatibilités HLA entre donneur et receveur, le différentiel d'âge entre donneur et receveur, la distance entre les sites de prélèvement et de greffe et l'indicateur de difficulté d'accès à la greffe.
- Si le prélèvement rénal est effectué dans le centre hospitalier de l'équipe de greffe rénale ou dans l'un des hôpitaux du réseau de prélèvement, l'un des 2 reins prélevés est considéré comme le greffon local. Le greffon rénal est attribué par le pôle national de répartition des greffons (PNRG) selon la liste d'aide au choix produite par le score Rein, en isogroupe puis en groupe ABO compatible, uniquement pour les malades répondant aux critères de sélection du protocole, avec possibilité de dérogation qui doit être justifiée par écrit dans les 48 heures auprès du PNRG.
- Le second greffon rénal est attribué par le PNRG à un patient de la zone interrégionale de prélèvement et de répartition (ZIPR), répondant aux critères de sélection du protocole, en isogroupe puis en groupe sanguin ABO compatible, selon les modalités du score Rein définies au sein de chaque interrégion et approuvées par l'Agence de la biomédecine, sans possibilité de dérogation.
- En l'absence de receveurs à l'échelon interrégional, la proposition est faite aux équipes hors de la ZIPR les plus proches du centre de prélèvement, sur la base du score REIN national, à des malades répondant aux critères de sélection du protocole, en isogroupe puis en groupe sanguin ABO compatible.
- Une immunisation anti-HLA élevée estimée par le PRA LCT et le TGI n'est pas un critère d'exclusion dans l'édition de la liste d'aide au choix selon le score Rein, surtout en cas de très

bonne compatibilité HLA entre le donneur et le receveur. Dans le cas d'appariement HLA médiocre, les équipes doivent être vigilantes sur le risque accru de rejet en contexte de non reprise immédiate de diurèse et de fonction et sur le risque d'allo-immunisation majeure en cas d'échec précoce.

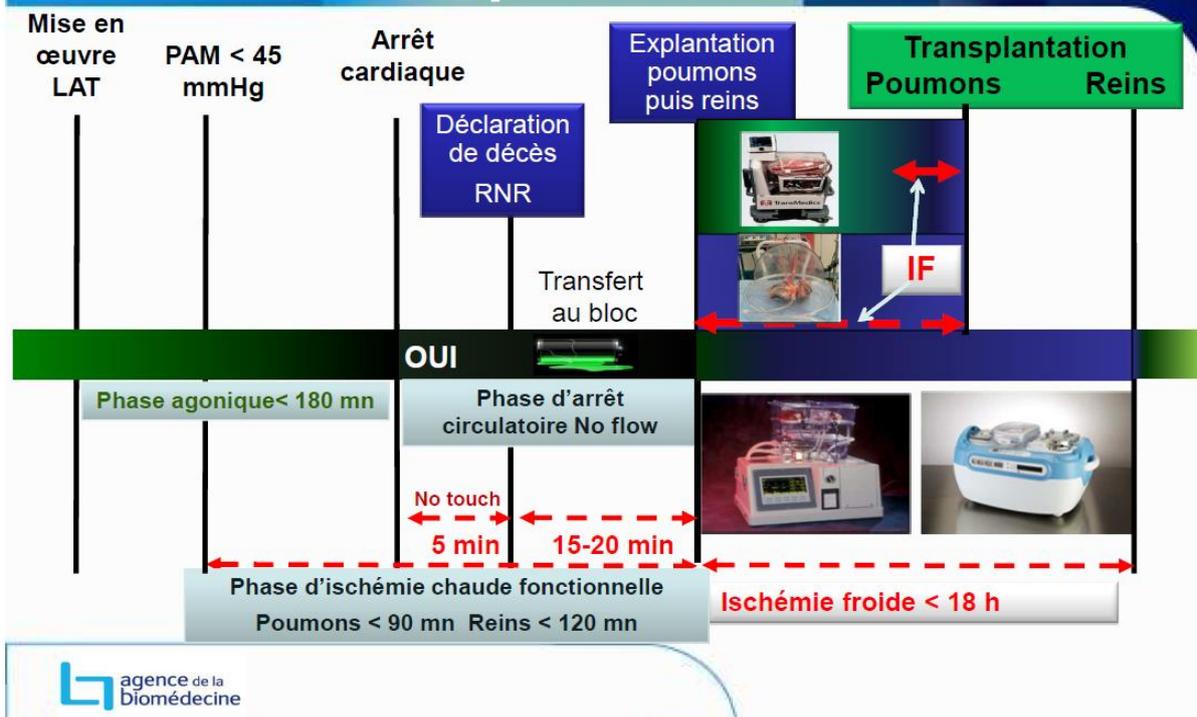
- Au moment de l'acceptation de la proposition de greffons, l'équipe de greffe s'engage à réaliser la transplantation dans un délai d'ischémie froide inférieur à 18 heures. **En cas de dépassements répétés de ce délai par une équipe et de non-respect du protocole, l'Agence se réserve le droit d'exclure du protocole cette équipe jusqu'à la mise en œuvre des mesures correctrices nécessaires.**

## Prélèvement de reins sous CRN

[LAT-Arrêt circ < 180 mn] + [PAM < 45- Arrêt circ < 100 min]



## Prélèvements Poumons – Reins Sternotomie-laparatomie d'emblée



## B. La greffe hépatique

### 1. Critères de sélection des receveurs

Les résultats de la greffe hépatique à partir de donneurs DAC de la catégorie III de Maastricht sont considérés comme satisfaisants et globalement comparables à ceux de donneurs EME dits à critères élargis ou aux donneurs EME de plus de 60 ans [45].

Ce type de donneurs représente jusqu'à 19-20% des greffes hépatiques aux Pays Bas et en Belgique.

Le prélèvement et la greffe de foie à partir de donneurs décédés après arrêt circulatoire peinent à se développer car le foie est le plus sensible des trois organes à l'ischémie chaude. Les études montrent que le taux de non fonction primaire et de cholangiopathie ischémique est lié, non seulement à l'âge du donneur (seuil à 60 ans dans beaucoup d'études), mais surtout à la durée des périodes d'ischémie chaude qui ne peut dépasser 30 minutes et d'ischémie froide qui ne peut dépasser 8 heures [36] [37] [38] [40] [41] [42] [43].

La grande majorité des études publiées sont unicentriques, rétrospectives, parfois comparatives. Ces articles rapportent globalement une majoration du risque de défaillance de l'ordre de 30%.

Pour donner un ordre de grandeur, seront citées les données de l'étude d'Abt et al [36]:

- Taux plus élevé de non-fonction primaire du greffon (11,8% versus 6,4%,  $p=0,008$ )
- Taux plus élevé de retransplantation (13,9% versus 8,3%,  $p=0,04$ )
- Sans différence de survie du patient selon le type de donneurs DAC versus EME (79,7% versus 85% à 1 an,  $p=0,082$ , 72,1% versus 77,4% à 3 ans,  $p=0,146$ ) mais avec une surmortalité précoce (60 premiers jours).
- On relève plus de dysfonctions hépatiques et de complications biliaires

Les facteurs de risque d'échec en analyse unie puis multivariée selon un modèle de Cox sur la période initiale sont :

- La durée d'ischémie froide : facteur de risque indépendant majeur avec une majoration du risque de perte du greffon de 17% pour chaque heure supplémentaire soit un taux de perte du greffon au cours des 60 premiers jours de : 10,8% si IF < 8 heures, 30,4% si IF entre 8 et 12 heures et 58,3% si IF > 12 heures.
- L'état clinique pré-greffe du patient (ventilation mécanique et/ou utilisation de drogues inotropes, défaillance d'organes associée). Il est préférable d'attribuer ces greffons à des malades moins graves et moins instables sur le plan hémodynamique pour optimiser la reprise de fonction du greffon.

Les antécédents et l'état hépatique du donneur :

- La présence d'une défaillance hépatique aiguë avant le début de la LAT, d'une maladie hépatique chronique du foie et d'une stéatose hépatique modérée ou sévère sont des contre-indications.

- Pour évaluer au mieux la stéatose hépatique : la biopsie hépatique avec lecture en urgence est rendue obligatoire (rappelons que les prélèvements seront organisés en journée). Le taux de stéatose hépatique doit être de moins de 20% dans ce contexte d'exposition prolongée à l'ischémie chaude. Ce taux pourra être révisé lors d'une version ultérieure du protocole lorsque l'utilisation de machines à perfusion des greffons hépatiques permettra une réhabilitation de l'organe et le recours à des tests de viabilité.
- Pour information, une définition du donneur décédé après arrêt cardio-circulatoire « optimal » a été proposée lors du 6<sup>ème</sup> congrès européen sur le donneur décédé après arrêt circulatoire :
  - o Age donneur : < 50 ans
  - o IMC : < 30
  - o Durée de séjour en réa : < 5 jours
  - o Taux de transaminases : < x4 N
  - o Phase agonique : < 30 minutes
  - o Durée d'ischémie chaude fonctionnelle : < 20 minutes
  - o Ischémie froide : < 8 heures
  - o stéatose : < 10%

#### La durée d'ischémie chaude fonctionnelle et circulation régionale normothermique

La grande majorité des études citées conclut à l'effet très délétère de la durée d'ischémie chaude dépassant 30 minutes sur la survie du greffon et la survenue de complications biliaires. Ces données sont résumées dans l'étude publiée par Mathur et al. [44].

Pour tenter de limiter les effets délétères de l'ischémie chaude, plusieurs auteurs recommandent le recours à la circulation régionale normothermique.

La CRN est déjà obligatoire pour le prélèvement et la greffe de foie dans le protocole DDAC non contrôlés et à ce jour, on ne déplore aucun cas de cholangiopathie ischémique parmi les 8 greffes hépatiques fonctionnelles.

La cinétique des transaminases et les valeurs maximales enregistrées durant la CRN sont considérées comme des marqueurs de viabilité indirecte du greffon hépatique dans les programmes DDAC non contrôlés français et espagnols et restent d'actualité pour le protocole Maastricht III.

#### Le recours à la perfusion sur machine

Plusieurs articles s'accordent pour dire que le recours à la perfusion sur machine devrait certainement améliorer la performance du programme et des résultats de la greffe à partir de donneurs DAC. En présence d'un nombre très restreint d'études publiées pour la perfusion hépatique après prélèvement sur donneur décédé après arrêt circulatoire et en l'absence de machine autorisée et disponible en France à ce jour, il n'y a pas de recommandation particulière sur les modalités de conservation des greffons hépatiques.

Le recours à une perfusion sur machine est souhaitable dès qu'un ou plusieurs prototypes seront disponibles en France.

En conséquence, le protocole DDAC Maastricht III pour la greffe hépatique implique :

- De réaliser la greffe en urgence à toute heure du jour ou de la nuit pour obtenir une durée d'ischémie froide < 8 heures. Les équipes qui accepteront les greffons devront s'engager à respecter ce délai d'ischémie sinon elles seront exclues du programme (critère majeur signalé dans la convention entre l'équipe de greffe et l'Agence).
- De sélectionner un greffon :
  - d'un donneur âgé de moins de 60 ans,
  - phase agonique : < 180 minutes et phase d'ischémie chaude fonctionnelle : < 30 minutes,
  - uniquement si recours à la CRN avec une cinétique des transaminases sous CRN conforme au protocole,
  - uniquement si la biopsie préimplantatoire confirme l'absence de maladie hépatique chronique et retrouve une stéatose < 20 %,
- De sélectionner des receveurs sans risque surajouté, permettant de réaliser une greffe hépatique dans des délais rapides et de tolérer le syndrome de reperfusion hépatique, avec comme critères :
  - receveur âgé de moins de 66 ans,
  - en attente d'une première greffe d'organe,
  - appartenant à la classe IV UNOS (non ventilé, sans drogues inotropes, ..) et en l'absence de pathologie cardiovasculaire, respiratoire et rénale,
  - sans antécédents chirurgicaux majeurs et sans thrombose portale
  - avec un score MELD < 25

Ces mesures peuvent contribuer à l'amélioration des résultats. L'avantage est de cibler une population à moindre risque de dysfonction précoce du greffon et de non fonction primaire.

- Pour un patient dûment informé et consentant. Bien que les résultats des transplantations à partir de donneurs décédés après arrêt circulatoire se soient très nettement améliorés avec les années, l'information et le recueil d'un consentement éclairé auprès du receveur restent incontournables. Il s'agit de pouvoir expliciter au patient le risque de non fonction primaire et celui de cholangiopathie ischémique ou de thrombose artérielle précoce.

## 2. Critères d'attribution des greffons hépatiques

Certaines conditions fixées dans ce protocole influent sur les modalités d'attribution des greffons hépatiques avec en particulier l'exclusion des priorités :

- Choix d'un receveur pré-identifié, en isogroupe ou ABO compatible, et ayant accepté de recevoir un greffon issu d'un donneur décédé après arrêt circulatoire.
- Choix d'un receveur en attente d'une première greffe et ayant un état général et hémodynamique permettant de supporter la dysfonction initiale du greffon et d'optimiser la reprise de fonction du greffon, soit un score de MELD < 25 et hors catégorie Super Urgence.
- Délai incompressible d'ischémie froide.

Le délai d'ischémie froide maximal étant très court, le foie est greffé, si possible à l'échelon local (local ou local réseau), en isogroupe ou en groupe sanguin ABO compatible, à un receveur répondant aux critères de sélection sus décrits.

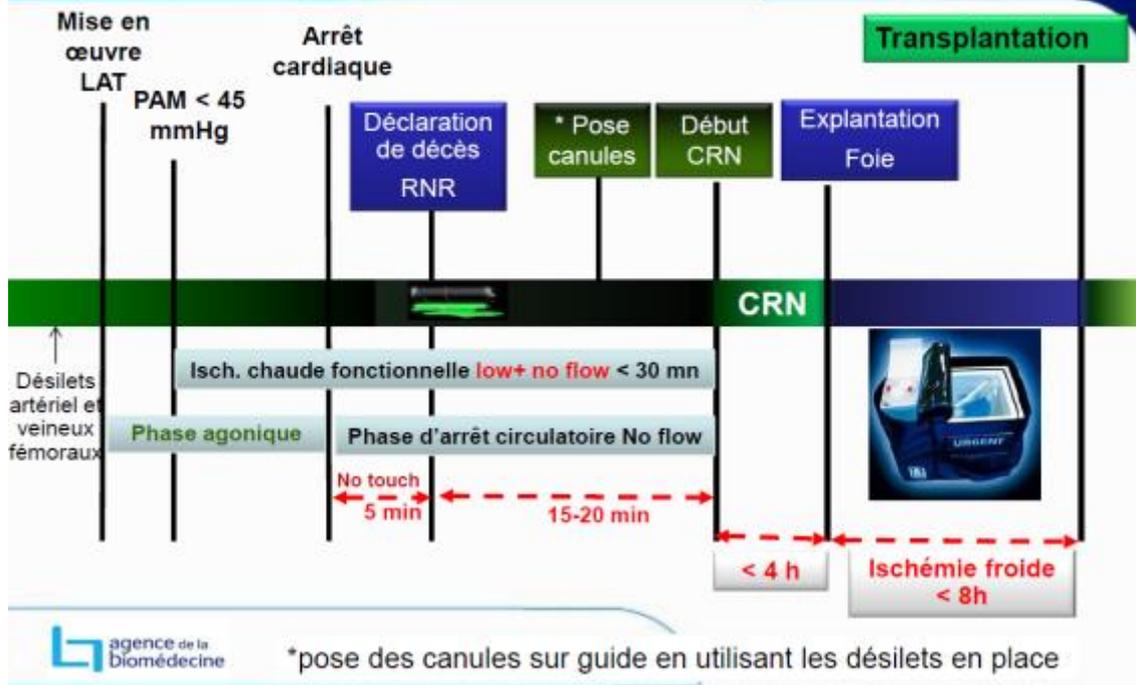
En l'absence de receveur à l'échelon local en groupe sanguin compatible, le greffon est proposé en groupe sanguin ABO compatible aux équipes les plus proches en temps de trajet, ayant des receveurs répondant aux critères de sélection sus décrits.

L'équipe chirurgicale de greffe doit avoir bien appréhendé les spécificités du prélèvement chirurgical :

- du fait du dispositif de CRN en place
- en matière de disponibilité sur site dès la mise en œuvre de la LAT
- et avoir des receveurs ABO compatibles éligibles sur liste.

# Prélèvement de foie sous CRN

[LAT-Arret circ < 180 mn] + [PAM < 45- Arrêt circ < 10-15 min]



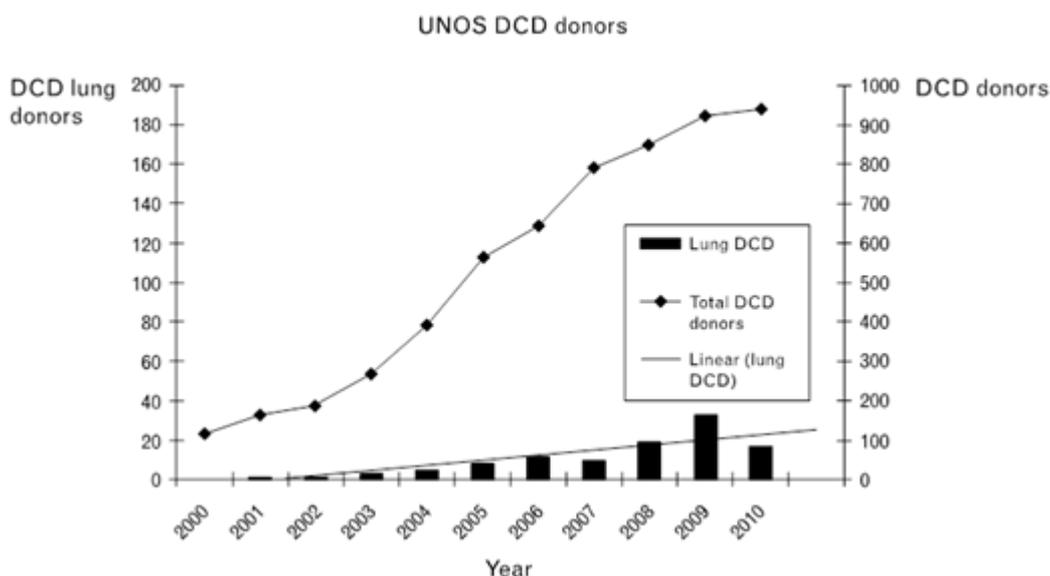
## C. La greffe pulmonaire

### 1. Critères de sélection des receveurs

L'arrêté du 2 août 2005, fixant la liste des organes pour lesquels le prélèvement sur une personne décédée présentant un arrêt cardiaque et respiratoire persistant est autorisé, précise que les organes qui peuvent être prélevés sont le rein et le foie. Le prélèvement et la greffe des poumons vont donc nécessiter une modification de l'arrêté qui se justifie par les bons résultats publiés à l'échelon international et l'augmentation non négligeable de greffons que peut apporter ce protocole. En 2012, 322 greffes pulmonaires ont pu être réalisées parmi les 479 candidats à la greffe inscrits sur liste et 23 sont décédés ou sont sortis de liste pour aggravation durant la phase d'attente.

La première transplantation pulmonaire utilisant les poumons d'un donneur décédé après arrêt circulatoire date de 1993 à Chicago. L'utilisation de ces donneurs fut développée en réponse à un manque de greffon pulmonaire provenant des donneurs en état de mort encéphalique. Anecdotique jusqu'en 2005, l'activité de transplantation à partir de ces donneurs s'est développée en Amérique du Nord, en Australie et en Europe. Entre 90 et 100 greffes pulmonaires à partir de donneurs DAC sont enregistrées sur le registre international en 2009 et 2010, dont une cinquantaine en Europe. En 2010, ce type de greffe représentait 2% des greffes pulmonaires aux Etats-Unis.

Figure 1 : Quantification du nombre de donneurs DAC et du nombre de prélèvements pulmonaires aux Etats Unis. (d'après Wigfield CH, Love RB.[53]).



Le protocole de prélèvement utilisé est identique selon les pays et à celui d'un donneur en état de mort cérébrale. L'évaluation du donneur se fait sur la clinique, la radiographie et les gaz du sang du donneur avant la LAT mais aussi sur l'examen des poumons après le flush pulmonaire. Ainsi l'intervention sur le receveur n'est débutée que lorsque les poumons ont été prélevés et examinés.

Les résultats de la greffe pulmonaire à partir de donneurs décédés de la catégorie III sont considérés comme très satisfaisants. Il semble que les poumons tolèrent particulièrement bien l'ischémie chaude, voire mieux que l'orage cytokinique provoqué par l'état de mort encéphalique. Les résultats de la greffe pulmonaire sont tout à fait comparables à ceux observés à partir de donneurs en EME selon le registre de l'ISHLT (de janvier 2007 à juin 2010,  $p=0,66$ ) avec un taux identique de défaillance primaire du greffon, une survie à moyen terme identique et pour le moment pas de différence en terme de survenue de la bronchiolite oblitérante. En revanche, le temps écoulé entre l'arrêt des soins et le flush pulmonaire est corrélé à la survenue de complications. Plus le temps est long, plus le risque de complications est élevé [47]. Le seuil de 120 min a été établi de manière empirique comme étant le seuil à ne pas dépasser. L'ensemble des séries déjà publiées avec ces bons résultats dépassent rarement une heure.

**Tableau I** : Résultats à court et moyen terme des différents programmes de transplantation pulmonaire utilisant des donneurs décédés après arrêt circulatoire (tiré de Wigfield CH, Love RB.[53]).

Cohort	Years	Maastricht Category (MC)	<i>n</i>	PGD ( <i>n</i> ) ISHLT GRADE <sup>€</sup> >2	Survival % at 1 year	Survival % at 3 years	BOS ( <i>n</i> ) at 3 years
UW/Loyola [27*]	'9-'09	MC III	24	12.3%	80.4	80.4	2
St Louis [35]	'03-'11	MC III	13	4/13	84.6	47	3
Cleveland [36]	'04-'7	MC III	31 <sup>\$</sup>	3	90	86 <sup>Ω</sup>	4
Australia [11*]	'06-'10	MC III	32	3/32	100	NA	9
Newcastle [37*]	'07-'11	MC III	25	4/25	72	57.4	3
Groningen [38,39*]	'05-'09	MC III	35	24 <sup>#</sup>	95	pending	pending
Toronto [40]	'04-'11	MC III	31 <sup>Σ</sup>	3	84	61	
Spain [41,42]		MC I		9/17; 53%	69	58	

Information presented based on personal communication with representative physicians of each lung transplant program for updates on previously published cohorts (see references and acknowledgments). N/A, data not available; €, ISHLT criteria for primary graft dysfunction (PGD) [43]; #, data at 72 h after LTx; Σ, includes ex-vivo lung perfusion (EVLP) optimized donation after cardiac death (DCD) lungs in this cohort; Ω, survival at 24 months; \$, 2004–2007 cohort, three patients required extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) to survive.

Mis à part ce temps pronostique entre le début de la LAT et le flush pulmonaire, les prélèvements pulmonaires sur donneurs décédés après arrêt circulatoire restaient minoritaires par rapport aux greffes de reins et de foie par un manque d'évaluation fiable du greffon au moment du prélèvement.

La perfusion pulmonaire ex vivo permet d'évaluer de manière optimale ces greffons pulmonaires avant transplantation et son recours systématique pourrait augmenter ainsi le nombre de prélèvement pulmonaire chez ce type de donneur [54].

L'équipe de Toronto s'est beaucoup investie dans la greffe pulmonaire à partir de donneurs DAC type Maastricht III qui représentent 10% des 673 transplantations pulmonaires réalisées ces six dernières années. Le reconditionnement pulmonaire ex-vivo a été dans réalisé 50% des cas à la phase initiale de leur programme et est désormais quasi systématique. Le nombre de poumons éliminés du fait des tests de viabilité n'est pas détaillé. Cette information est importante pour évaluer l'efficacité du programme en cas de prélèvements pulmonaires. Au final, les résultats de survie post greffe sont comparables à ceux obtenus en cas de donneurs en état de mort encéphalique (ref CYPELL).

## Propositions

### ➤ Critères de sélection des donneurs

- donneur < 60 ans (comme le rein et le foie)
- Critères d'exclusion identiques à ceux utilisés en cas de donneur en état de mort encéphalique

### ➤ Les explorations pulmonaires à réaliser après la décision de LAT et avant l'entretien avec les proches :

- Gaz du sang en FiO<sub>2</sub> 100 % puis 40%, PEEP 5

### ➤ Les explorations pulmonaires à réaliser après l'entretien avec les proches et le recueil de non opposition :

- Le scanner thoraco-abdomino-pelvien est fortement recommandé et s'il est réalisé, les coupes thoraciques sont obligatoires (transfert d'images du centre préleveur vers l'équipe de greffe).
- La bronchoscopie est obligatoire avec prélèvements à visée bactériologique et description macroscopique des bronches (items Cristal Donneur).
  - o Tumeur endobronchique : oui/non
  - o Aspect inflammatoire des voies aériennes distales: oui/non
  - o Sécrétions bronchiques distales purulentes après toilette bronchique: oui/non

➤ Conduite à tenir pour la protection des voies aériennes après la déclaration de décès selon les modalités de LAT (extubation – déventilation)

- Pour les LAT avec extubation, le donneur décédé est ré-intubé après la déclaration de décès et l'interrogation du RNR, et ventilé en FIO<sub>2</sub> 50%, un volume courant de 7ml/kg PEEP 5 en maintenant une pression de plateau de 25 mmHg suivie d'une bronscopie bronchique et prélèvements distaux.

➤ Périodes d'ischémie chaude fonctionnelle maximale et pneumoplégie

La phase d'ischémie chaude fonctionnelle (entre le moment où la PAM passe en dessous de 45 mmHg et celui de la pneumoplégie) doit être inférieure à 90 minutes, dont la période d'arrêt circulatoire (non flow) d'environ 20 à 30 minutes. Au-delà il faut renoncer au prélèvement pulmonaire.

En l'absence de recours à une perfusion normothermique in situ par CRN, le donneur est transféré rapidement au bloc opératoire pour les LAT réalisées en réanimation. Dès que l'installation chirurgicale est terminée (asepsie, drapage, ..), réalisation d'une sternotomie d'emblée avec pneumoplégie classique

Il faudra s'assurer auprès de l'équipe de greffe rénale que l'absence de recours à la CRN n'est pas une cause potentielle de refus de greffons, les reins tolérant moins bien l'ischémie chaude que les poumons.

En présence d'une CRN pour que l'extraction des poumons soit possible, il faut :

- soit avoir réalisée une échographie cardiaque à bulles et éliminer une communication inter-auriculaire, permettant de continuer la procédure de CRN telle qu'elle est écrite avec une canule veineuse positionnée en veine cave inférieure (VCI).
- soit, en l'absence d'échographie cardiaque à bulles ou en présence d'une CIA révélée par cette dernière, prévoir une double canulation de la veine cave inférieure et de la veine cave supérieure lors de l'ouverture de l'oreillette droite (+ retrait de la canule introduite par voie fémorale) pour éviter une prise d'air dans le dispositif de recirculation extracorporelle.

La pneumoplégie est ensuite réalisée avec la CRN en place et fonctionnelle pour les organes intra-abdominaux.

➤ Reconditionnement ex vivo **obligatoire** + tests de viabilité : complaisance pulmonaire, résistances vasculaires, échanges gazeux

La greffon pulmonaire est transplanté en fonction des tests de viabilité réalisés durant la perfusion (compliance pulmonaire, résistances vasculaires, échanges gazeux), de manière comparable à la stratégie en place pour les greffons pulmonaires non optimaux :

- Durée minimale 2 heures
- PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> >350 en fin de procédure

➤ Ischémie froide maximale :

Pas de délai maximal proposé, les greffons étant perfusés ex vivo

➤ Critères de sélection des receveurs

- Age < 65 ans
- En attente d'une première transplantation d'organes et toujours en attente d'un greffon de donneur en EME
- Pour un patient dûment informé et consentant
- Hors malade inscrit dans la catégorie super-Urgence

## 2. Règles de répartition des greffons pulmonaires

Certaines conditions fixées dans ce protocole influent sur les modalités d'attribution des greffons pulmonaires avec en particulier l'exclusion des malades bénéficiant de la priorité Super-Urgence.

Les séries publiées font état certes d'une survie globale à 1 an et 3 ans comparables entre les donneurs DAC et EME mais aussi d'un taux de dysfonction précoce du greffon (PGD ou primary graft dysfunction) plus élevé en cas de donneurs DAC. Il est préférable d'attribuer ces greffons à des malades moins graves et moins instables sur le plan hémodynamique pour optimiser la reprise de fonction du greffon.

En dehors des priorités nationales (super urgence) et régionales (greffon combinée poumons + autre organe), l'attribution des greffons pulmonaires prélevés sur donneurs en EME est une allocation équipe pour le patient qui leur semble le plus urgent à greffer tout en respectant les contraintes morphologiques.

En cas de greffons issus d'un donneur DAC, le greffon pulmonaire sera proposé d'abord à l'équipe locale, en isogroupe puis en groupe sanguin ABO compatible pour un patient informé, consentant et répondant aux critères de sélection du protocole. La notion de local sera étendu dans ce cas, à l'équipe de greffe pulmonaire qui aura contracté une convention avec le site pilote de prélèvement s'il n'y en a pas sur le site pour une collaboration plus efficace. L'équipe chirurgicale de greffe doit avoir bien appréhendé les spécificités du prélèvement chirurgical en particulier en matière de disponibilité sur site dès la mise en œuvre de la LAT et en cas de CRN en place, maîtriser et posséder un dispositif de reconditionnement ex vivo et enfin avoir des receveurs éligibles sur liste.

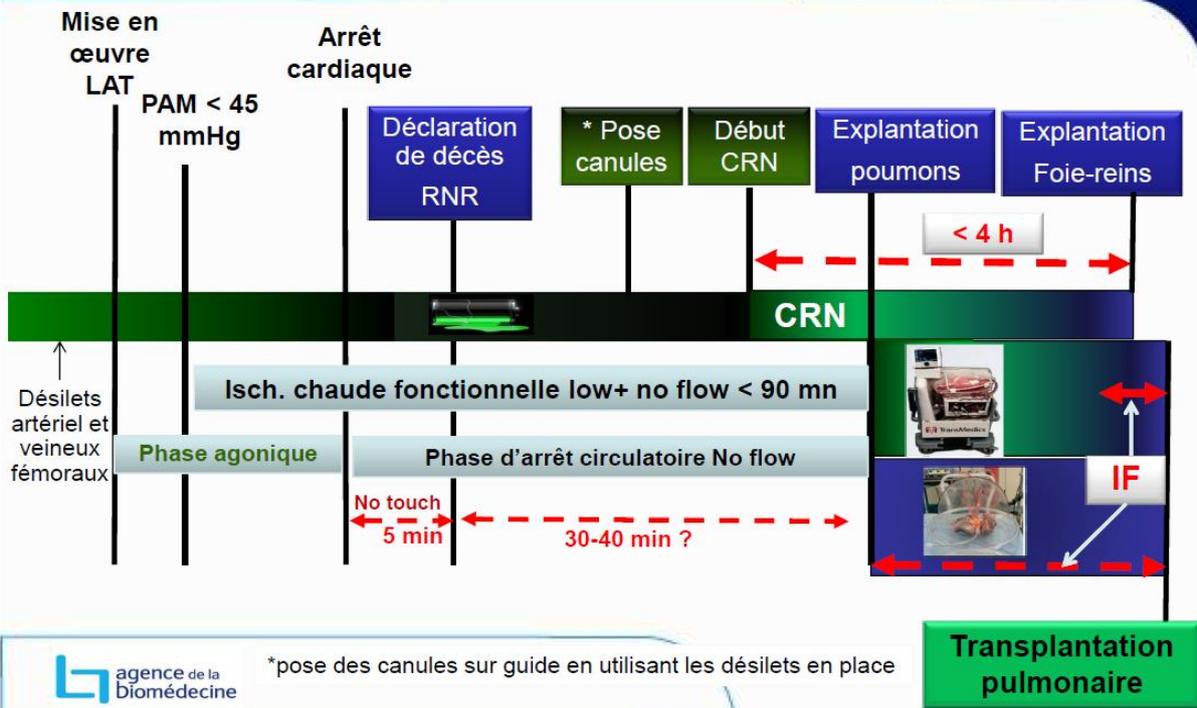
En l'absence de receveurs potentiels à l'échelon local, le greffon est proposé à l'équipe la plus proche, familiarisée avec la technique de reconditionnement ex vivo et possédant un des deux dispositifs, ayant des malades inscrits pour ce type de greffe dans Cristal.

**Les équipes qui accepteront les greffons devront s'engager à respecter le délai d'ischémie chaude sinon elles seront exclues du programme (critère majeur signalé dans la convention entre l'équipe de greffe et l'Agence).**

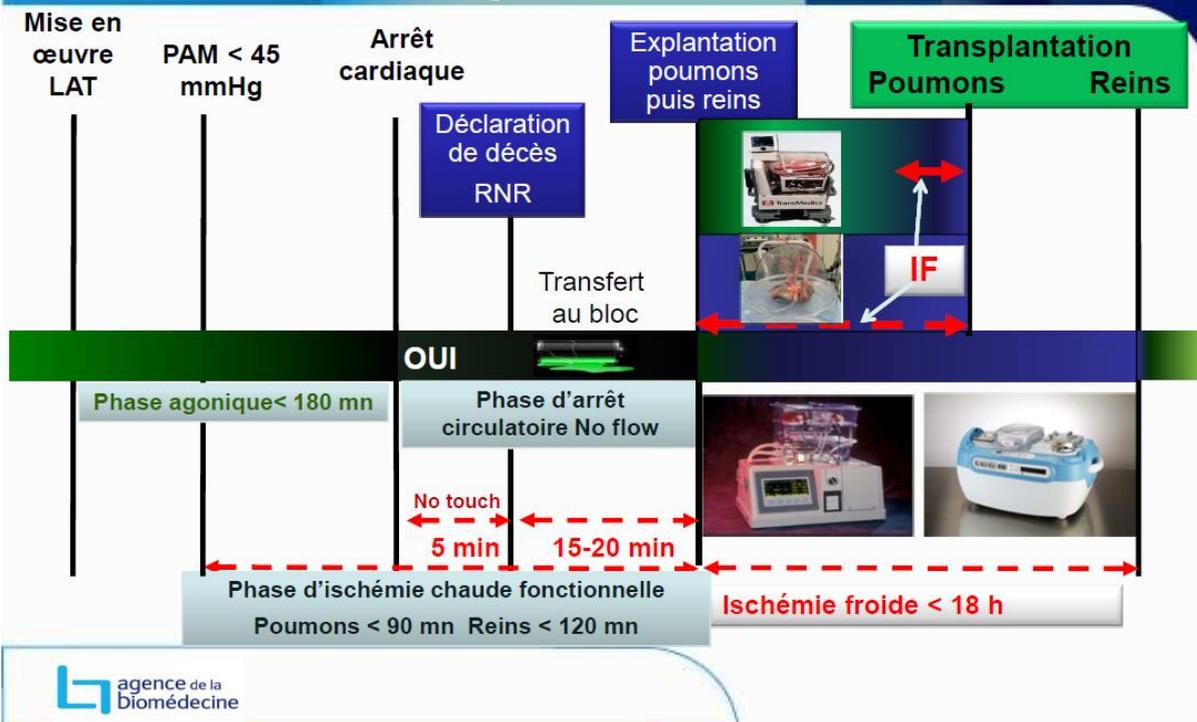
- Pas de protocole immunosuppresseur particulier

# Prélèvement de poumons sous CRN

[LAT-Arrêt circ < 180 mn] + [PAM < 45- Arrêt circ < 50-60 min]



# Prélèvements Poumons – Reins Sternotomie-laparatomie d'emblée



## Actions de communication sur la mise en place en France de prélèvements d'organes sur personnes décédées par arrêt cardiaque suite à une limitation ou un arrêt des thérapeutiques

### **Mise à jour du site internet grand public**

Le site [www.dondorganes.fr](http://www.dondorganes.fr) de l'Agence de la biomédecine est le relai d'une information complète et vulgarisée pour le grand public sur le don et la greffe d'organes et de tissus en France. Il est cité lors de chacune des communications grand public sur le don d'organes. Un nouveau texte présentant la nouvelle voie de prélèvement d'organes en France y a été ajouté début octobre 2014.

### **Réunion d'information par l'Agence de la biomédecine à la demande du Pr Jean-Louis Touraine le 17 septembre 2014**

A la veille du congrès national de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation qui s'est tenu du 18 au 20 septembre 2014, Monsieur Jean-Louis Touraine, député du Rhône, auteur du rapport "Greffes d'organes : les prélèvements sur donneurs décédés après arrêt cardiaque", a organisé une réunion d'information et d'échanges qui a permis à l'Agence de la biomédecine de rendre compte de l'avancée du programme de prélèvements d'organes sur des donneurs décédés après arrêt circulatoire de la catégorie III de Maastricht.

Ont été invités à cette réunion des associations, le comité de pilotage du projet, les espaces éthiques régionaux, mais également les représentants des sociétés savantes, de la DGS, du CCNE et de l'Académie de médecine. L'objet de la réunion du 17 septembre 2014 était de présenter le protocole et le calendrier de mise en œuvre dans les établissements pilotes souhaitant s'impliquer dans cette activité de prélèvement.

### **Relations presse**

Un dossier d'information complet et pédagogique a été rédigé par la direction de la communication de l'Agence de la biomédecine pour présenter la mise en place des prélèvements de type Maastricht III en France.

Une sélection de dix journalistes spécialisés « santé » des principaux médias nationaux et de la presse professionnelle (notamment ceux qui avaient été présents lors de la séance de l'OPECST en 2013) ont été conviés le 19 septembre 2014 à un point presse. Le dossier d'information a notamment été remis ou envoyé à ces dix journalistes.

Depuis le 19 septembre, le dossier d'information n'est envoyé qu'aux journalistes contactant l'Agence de la biomédecine pour demander des informations sur le sujet ou sollicitant une interview d'un expert.

**Associations, relais de l'information sur le terrain**

Des éléments de langage vont être envoyés aux associations engagées pour le don d'organes en France pour qu'elles soient un relais et un accompagnement de la mise en place des prélèvements de type Maastricht III. Ces éléments de langage leurs seront remis d'ici la fin de l'année 2014.

## Bibliographie THEMATIQUE

## ETHIQUE

---

- [1] Truog RD, Miller FG. The dead donor rule and organ transplantation. *N Engl J Med* 2008;14(359):674–5.
- [2] Rapports de la mission parlementaire au nom de la mission d'information sur la révision des lois de bioéthique (auditions en 2009 – rapport adopté le 19 janvier 2010).  
<http://www.agence-biomedecine.fr/RIPG>
- [3] Avis CCNE - n°115 : Questions d'éthique relatives au prélèvement et au don d'organes à des fins de transplantation (7 avril 2011)  
<http://www.ccne-ethique.fr/fr/publications/questions-dethique-relatives-au-prelevement-et-au-don-dorganes-des-fins-de>
- [4] Rapport de l'OPECST : «La greffe d'organes : le prélèvement sur donneurs décédés après arrêt cardiaque » compte-rendu de l'audition publique du 7 février 2013.  
<http://www.assemblee-nationale.fr/14/rap-off/i1246.asp>

## PERFUSION D'ORGANES

---

- [5] Valero R, Cabrer C, Oppenheimer F, Trias E, Sanchez-Ibanez J, De Cabo FM, et al. Normothermic recirculation reduces primary graft dysfunction of kidneys obtained from non-heart-beating donors. *Transplant Int* 2000;13:303–10.
- [6] Wight, JP, Chilcott, JB, Holmes, MW, and Brewer, N. Pulsatile machine perfusion vs. cold storage of kidney for transplantation: a rapid and systemic review. *Clin Transplant*. 2003; 17: 293–307
- [7] Matsuoka L, Shah T, Aswad S, Bunnapradist S, Cho Y, Mendez RG, et al. Pulsatile perfusion reduces the incidence of delayed graft function in expanded criteria donor kidney transplantation. *Am J Transplant* 2006;6:1473–8.
- [8] Jochmans I, Moers C, Smits JM, Leuvenink HGD, Treckmann J, Paul A, Rahmelc A, Squifflete JP, van Heurnf E, Monbaliu D, Ploeg RJ and Pirenne J. The Prognostic Value of Renal Resistance During Hypothermic Machine Perfusion of Deceased Donor Kidneys. *Am J Transplant* 2011;11(10):2214-2220.
- [9] Lodhi SA, Lamb KE, Uddin I, Meier-Kriesche HU. Pulsatile pump decreases risk of delayed graft function in kidneys donated after cardiac death. *Am J Transplant* 2012;12:2774–80.

- [10] Barrou B, Billault C, Nicolas-Robin A. The use of extracorporeal membranous oxygenation in donors after cardiac death. *Curr Opin Organ Transplant* 2013;18:148–53.
- [11] Dutkowsski P, Schlegel A, de Oliveira M, Müllhaupt B, Neff F, Clavien PA. *J Hepatol.* 2014 Apr;60(4):765-72
- [12] Schlegel A, Dutkowsski P. Role of hypothermic machine perfusion in liver transplantation. *Transpl Int.* 2014 May 23

## **PRISE EN CHARGE DU DONNEUR**

---

- [13] Lewis J, Peltier J, Nelson H, Snyder W, Schneider K, Steinberger D, et al. Development of the university of Wisconsin donation after cardiac death evaluation tool. *Prog Transplant* 2003;13:265–73
- [14] Snoeijs MGJ, Buurmann WA, Christiaans L., Van Hooff JP, Goldschmeding R, Van Suylen RJ, Peutz-Kootstra CJ and Van Heurn LWE. Histological Assessment of Preimplantation Biopsies May Improve Selection of Kidneys from Old donors After Cardiac death. *AJ Transplant* 2008;8 (9):1844-1851
- [15] DeVita MA, Brooks MM, Zawistowski C, Rudich S, Daly B, Chaitin E. Donors after cardiac death: validation of identification criteria (DVIC) study for predictors of rapid death. *Am J Transplant* 2008;8:432–41.
- [16] Suntharalingam C, Sharples L, Dudley C, Bradley JA, Watson CJ. Time to cardiac death after withdrawal of life-sustaining treatment in potential organ donors. *Am J Transplant* 2009;9:2157–65.
- [17] Snoeijs MGJ, Boonstra LA, Buurmann WA, Goldschmeding R, Van Suylen RJ, Van Heurn LWE and Peutz-Kootstra CJ. Histological assessment of pre-transplant kidney biopsies is reproducible and representative. *Histopathology* 2010;56 (2):198-202
- [18] Manara AR, Murphy PG, O’Callaghan G. Donation after circulatory death. *Br J Anaesth* 2012;108 (Suppl. 1):i108–21.

## RECOMMANDATIONS FRANÇAISES

---

- [19] Lienhart A, Puybasset L, Beloucif S, Boulard G. Recommandations de bonnes pratiques cliniques concernant l'application de la loi no 2005-370 du 22 avril 2005 relative aux droits des malades et à la fin de vie. *Ann Fr Anesth Reanim* 2006;25:e4–8.
- [20] Recommandations sur l'information et l'abord des proches des donneurs potentiels d'organes et de tissus décédés après arrêt cardiaque dans l'optique d'un prélèvement. *Ann. Fr. Med. Urgence* 2011 ;1 :438-441  
[http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/recommandations-sur-l-information-et-l-abord-des-proches-des-donneurs-potentiels-d-organes-et-de-tissus-decedes-apres-arret\\_cardiaque-dans-l-optique-d-un-prelevement.pdf](http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/recommandations-sur-l-information-et-l-abord-des-proches-des-donneurs-potentiels-d-organes-et-de-tissus-decedes-apres-arret_cardiaque-dans-l-optique-d-un-prelevement.pdf)
- [21] Société de réanimation de langue française website. Available at:  
<http://www.srlf.org/mediatheque/conferencerecommandations/organisation-securisation-ethique/recommandations-de-la-srlf-concernant-les-limitations-therapeutiques-2008-.r.phtml>
- [22] Puybasset L, Bazin JE, Beloucif S, Bizouarn P, Crozier S, Devalois B, et al. Analyse critique du prélèvement en condition M3 de Maastricht. *Ann Fr Anesth Reanim* 2012;31:454–61.
- [23] Graftieaux JP, Bollaert PE, Haddad L, Kentish-Barnes N, Nitenberg N, Robert R, et al. Contribution of the ethics committee of the French society of intensive care medicine to a scenario for the implementation of organ donation after Maastricht III-type cardiac death in France. *Reanimation* 2012;21:236–44.
- [24] C. Antoine et al. / *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 33 (2014) 138–143

## RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES

---

- [25] Kootstra G, Daemen JHC, Oomen APA. Categories of non-heart-beating donors. *Transplant Proc* 1995;27:2893–4.
- [26] Bernat JL, D'Alessandro AM, Port FK, Bleck TP, Heard SO, Medina J, et al. Report of a National Conference on Donation after cardiac death. *Am J Transplant* 2006;6:281–91.
- [27] Shemie SD, Baker AJ, Knoll G, Wall W, Rocker G, Howes D, et al. National recommendations for donation after cardio-circulatory death in Canada: donation after cardio-circulatory death in Canada. *CMAJ* 2006;175:S1.

- [28] Reich DJ, Mulligan DC, Abt PL, Pruett TL, Abecassis MM, D'Alessandro A, et al. for the ASTS Standards on Organ Transplantation Committee ASTS recommended practice guidelines for controlled donation after cardiac death organ procurement and transplantation. *Am J Transplant* 2009;9:2004–11.
- [29] Organ and Tissue Authority, Australian government National. Protocol for Donation after Cardiac death. Website. Available at:  
<http://www.donatelife.gov.au/Media/docs/DCD%20protocol%2020311-0e4e2c3d-2ef5-4dff-b7efaf63d0bf6a8a-1.PDF>.
- [30] An Ethical Framework for Controlled donation after Circulatory death consultation ; UK donation ethics committee January 2011.
- [31] Transplantation from donors after deceased circulatory death. United Kingdom guidelines. British Transplant Society website. Available at: <http://www.bts.org.uk/Documents/2013-02-04%20DCD%20guidelines.pdf>.
- [32] European Recommendations on Donation after Circulatory Death. 6th International Conference on Organ Donation after Circulatory Death: Practices, Expert Recommendations and Future of DCD Donation and Transplantation in Europe Paris, 7–9 February 2013. [www.esot.org](http://www.esot.org)
- [33] Andrews A, Burnapp L, and Manas D. Summary of the British Transplantation Society Guidelines for Transplantation from Donors After Deceased Circulatory Death. *Transplantation* 2014;97(3):265-270

## RESULTATS

---

### A. DE LA TRANSPLANTATIONS D'ORGANES :

- [34] Dominguez-Gil B, Haase-Kromwijk B, Van Leiden H, Neuberger J, Coene L, Morel P, et al. European Committee (Partial Agreement) on Organ Transplantation. Council of Europe (CD-P-TO). Current situation of donation after circulatory death in European countries. *Transpl Int* 2011;24:676–86.
- [35] Morrissey PE, Monaco AP. Donation After Circulatory Death : Current Practices, Ongoing Challenges, and Potential Improvements. *Transplantation* 2014;97(3):258-264

## **B. DE LA TRANSPLANTATION HEPATIQUE**

- [36] Abt PL, Desai, NM, Crawford, MD, Forman L, Markmann JW, Olthoff KM, Markmann JF. Survival Following Liver Transplantation From Non-Heart-Beating Donors. *Annals of Surgery* 2004;239(1):87-92
- [37] Mateo R, Cho Y, Singh G, Stapfer M, Donovan J, Kahn J, et al. Risk factors for graft survival after liver transplantation from donation after cardiac death donors: an analysis of OPTN/UNOS data. *Am J Transplant* 2006;6:791–6.
- [38] Lee KW, Simpkins CE, Montgomery RA, Locke JE, Segev DL, Maley WR. Factors affecting graft survival after liver transplantation from donation after cardiac death donors. *Transplantation* 2006;27(82):1683–8.
- [39] Fondevila C, Hessheimer AJ, Ruiz A, Calatayud D, Ferrer J, Charco R, et al. Liver transplant using donors after unexpected cardiac death: novel preservation protocol and acceptance criteria. *Am J Transplant* 2007;7:1849–55.
- [40] Grewal HP, Willingham DL, Nguyen J, Hewitt WR, Taner BC, Cornell D, Rosser BG, Keaveny AP, Aranda-Michel J, Satyanarayana R, Harnois D, Dickson RC, Kramer DJ and Hughes CB. Liver Transplantation Using controlled Donation After cardiac Death Donors : An Analyssis of a Large Single-center experience. *Liver Transplantation* 2009 15:1028-1035
- [41] SkaroAI, Jay CL, Baker TB, Wang E, Pasricha S, Lyuksemburg V et al. The impact of ischaemic cholangiopathy in liver transplantation using donors after cardiac death: the untold story. *Surgery* 2009;146:543-552
- [42] De Vera ME, Lopez-Solis R, Dvorchik I, Campos S, Morris W, Demetris AJ, et al. Liver transplantation using donation after cardiac death donors : longterm follow-up from a single centre. *Am J Transplant* 2009;9:773-781
- [43] Reich DJ, Hong JC. Current status of donation after cardiac death liver transplantation. *Current Opinion in Organ Transplantation* 2010;15 (3):316-321
- [44] Mathur AK, Heimbach J, Steffick DE, Sonnenday CJ, Goodrich NP, Merion RM. Donation after cardiac death liver transplantation: predictors of outcome. *Am J Transplant* 2010;10:2512–9.
- [45] Monbaliu D, Pirenne J, Talbot D. Liver transplantation using donation after cardiac death donors. *J Hepatol* 2012;56:474–85.

### C. DE LA TRANSPLANTATION PULMONAIRE

- [46] Christie J, Kotloff R, Ahya V, et al. The effect of primary graft dysfunction on survival after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:1312–1316.
- [47] Oto T, Levvy B, McEgan R, et al. A practical approach to clinical lung transplantation from a Maastricht Category III donor with cardiac death. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26:196–199.
- [48] Puri V, Patterson GA, Krupnick AS, et al. Lung transplantation and donation after cardiac death: a single center experience. *Ann Thorac Surg* 2009;88:1609–1615. Mason DP, Thuita L, Alster JM, et al. Should lung transplantation be performed using donation after cardiac death? The United States experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 136:1061–1066.
- [49] Cypel M, Sato M, Yildirim E, et al. Initial experience with lung donation after cardiocirculatory death in Canada. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28:753–758
- [50] De Oliveira NC, Love RB, Alessandro A, et al. Lung transplantation with donation after cardiac death donors: long-term follow-up in a single center. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010 139:1306–1315
- [51] Butt T, Dark J, et al. Non-heart-beating lung transplantation. *Br J Transplant* 2010; 5:12–14.
- [52] Erasmus M, Verschuuren E, Erik A, et al. Lung transplantation from nonheparinized category III non-heart-beating donors. A single-centre report. *Transplantation* 2010; 89:452–457.
- [53] Wigfield CH, Love RB. Donation after cardiac death lung transplantation outcomes. *Curr Opin Organ Transplant* 2011;16:462–8.
- [54] Cypel M, Yeung JC, Liu M, Anraku M, Chen F, Karolak W, Sato M, Laratta J, Azad S, Madonik M, Chow CW, Chaparro C, Hutcheon M, Singer LG, Slutsky AS, Yasufuku K, de Perrot M, Pierre AF, Waddell TK, Keshavjee S. Normothermic ex vivo lung perfusion in clinical lung transplantation. *N Engl J Med*. 2011 Apr 14;364(15):1431-40
- [55] Levey BJ, Harkess M, Hopkins P, Chambers D, Merry C, Glanville AR, et al. Excellent clinical outcomes from a national donation-after-determination-of-cardiac-death lung transplant collaborative. *Am J Transplant* 2012;12:2406–13.

- [56] Cypel M, Keshavjee S. Strategies for safe donor expansion: donor management, donations after cardiac death, ex vivo lung perfusion. *Curr Opin Organ Transplant* 2013;18:513–7.
- [57] International Registry for Heart and Lung Transplantation. Website available: <http://www.ishlt.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry&-year=2012>.

#### **D. DE LA TRANSPLANTATION RENALE**

- [58] Weber M, Dindo D, Demartines N, Ambuhl PM, Clavien PA. Kidney transplantation from donors without a heartbeat. *N Engl J Med* 2002;347:248–55
- [59] Brook NR, Waller JR, Nicholson ML. Non-heart-beating kidney donation: current practice and future developments. *Kidney Int* 2003;63:1516–29.
- [60] Sanchez-Fructuoso AI, Marques M, Prats D, Conesa J, Calvo N, Pe´ rez-Conti´ n MJ, et al. Victims of cardiac arrest occurring outside the hospital: a source of transplantable kidneys. *Ann Intern Med* 2006;145:157–64.
- [61] Kokkinos C, Antcliffe D, Nanidis T, Darzi AW, Tekkis P, Papalois V. Outcome of kidney transplantation from non-heart-beating versus heart-beating cadaveric donors. *Transplantation* 2007;83:1193–9.
- [62] Locke JE, Segev DL, Warren DS, Dominici F, Simpkins CE, Montgomery RA. Outcomes of kidneys from donors after cardiac death: implications for allocation and preservation. *Am J Transplant* 2007;7:1797–807.
- [63] Tojimbara T, Fuchinoue S, Iwadoh K, Koyama I, Sannomiya A, Kato Y, et al. Improved outcomes of renal transplantation from cardiac death donors: a 30-year single center experience. *Am J Transplant* 2007;7:609–17.
- [64] Barlow AD, Metcalfe MS, Johari Y, Elwell R, Veitch PS, Nicholson ML. Casematched comparison of long-term results of non-heart-beating and heartbeating donor renal transplants. *Br J Surg* 2009;96:685–91.
- [65] Summers DM, Johnson RJ, Allen J, Fuggle SV, Collett D, Watson CJ, et al. Analysis of factors that affect outcome after transplantation of kidneys donated after cardiac death in the UK: a cohort study. *Lancet* 2010;376:1303–11.

- [66] Snoeijs MG, Schaubel DE, Hené R, Hoitsma AJ, Idu MM, Izermans JN, Ploeg RJ, Ringers J, Christians MH, Buurman WA and Van Heurn LWE. Kidneys from Donors after Cardiac Death Provide Survival Benefit. *JASN* 2010;21 (6):1015-1021
- [67] Wadei HM, Heckman MG, Rawai B, Taner CB, Farahat W, Nur L, Mai ML, Prendergast M, Gonwa TA. Comparison of kidney function between donation after cardiac death and donation after brain death kidney transplantation. *Transplantation* 2013;96 (3):225
- [68] Heinbokel T, Elkhal A, Liu G, Edtinger K, Tullius SG. Immunosenescence and organ transplantation. *Transplant Rev (Orlando)* 2013;27:65–75.



**Pour tout complément d'information,  
merci de contacter le service de régulation et d'appui de votre région**



**Siège national :**

Agence de la biomédecine  
1 avenue du Stade de France  
93212 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX

[www.agence-biomedecine.fr](http://www.agence-biomedecine.fr)