

# Rapport d'évaluation de la phase pilote du programme de prélèvements sur donneurs de la catégorie III de Maastricht

## 1. Historique

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 le cadre du plan Greffe 2 (2012-2016) pour améliorer l'accès à la greffe pour de nombreux malades inscrits sur la liste nationale d'attente.

En réponse à la proposition n°62 du rapport parlementaire d'information sur la révision des lois de bioéthique (2009), le conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine (ABM), qui réunit des personnes d'horizons différents<sup>1</sup> et est chargé des questions éthiques dans les champs d'activité de l'Agence, a mené depuis 2009 ses propres débats sur les questions éthiques que soulèvent 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, dans le cadre fixé par la loi du 22 avril 2005 relative aux droits des malades et à la fin de vie dite loi Léonetti. Les conclusions de ce groupe de réflexion, alimentées des travaux menés en parallèle par le Comité consultatif national d'éthique (CCNE) et les comités d'éthique des sociétés savantes SFAR et SRLF, ont été présentées devant le conseil d'orientation de l'ABM en février 2012 puis devant l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECST) en février 2013 lors d'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. 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'élaborer un protocole national en collaboration étroite avec les professionnels afin de définir les conditions techniques de sa mise en œuvre.

---

<sup>1</sup> Conformément à la loi, ce sont des parlementaires, des experts scientifiques et médicaux, des représentants d'associations, des personnalités qualifiées (sciences humaines, sociales, morales ou politiques), des membres d'institutions, comme le Comité Consultatif National d'Éthique ou la Commission Nationale Consultative des Droits de l'Homme, la Cour de cassation ou le Conseil d'Etat.

La rédaction du protocole a été confiée à un comité de pilotage, constitué de professionnels de la réanimation, du prélèvement et de la greffe. Ce protocole s'articule autour de trois grands principes :

- Les soins de fin de vie n'excluent pas la possibilité d'être donneur potentiel d'organes et de tissus après sa mort ;
- L'éventualité d'un prélèvement ne peut interférer ni dans la décision de LAT, ni dans son mode de réalisation, ni dans les soins palliatifs d'accompagnement. Elle ne doit en rien conduire à causer ou accélérer le décès ;
- Les filières de prise en charge de la fin de vie et de prélèvement doivent être étanches. La décision et la mise en œuvre de la LAT sont sous la responsabilité de l'équipe médicale de réanimation indépendamment de toute procédure potentielle de don d'organes et sans implication de l'équipe de coordination ni des équipes de greffes. L'information des proches est découplée dans le temps : discussion et décision de LAT, modalités de la LAT à venir, sous la responsabilité de la seule équipe médicale de réanimation, d'une part, et information sur le don (s'il n'y a pas de contre-indication de première évidence) sous la responsabilité de la coordination hospitalière, d'autre part.

Les premières réunions ont été consacrées aux modalités de mise en œuvre de ce type de prélèvement en réanimation, aux conditions de réalisation de la limitation ou arrêt des thérapeutiques, aux conditions d'accueil et d'information des familles et aux missions des coordinations hospitalières.

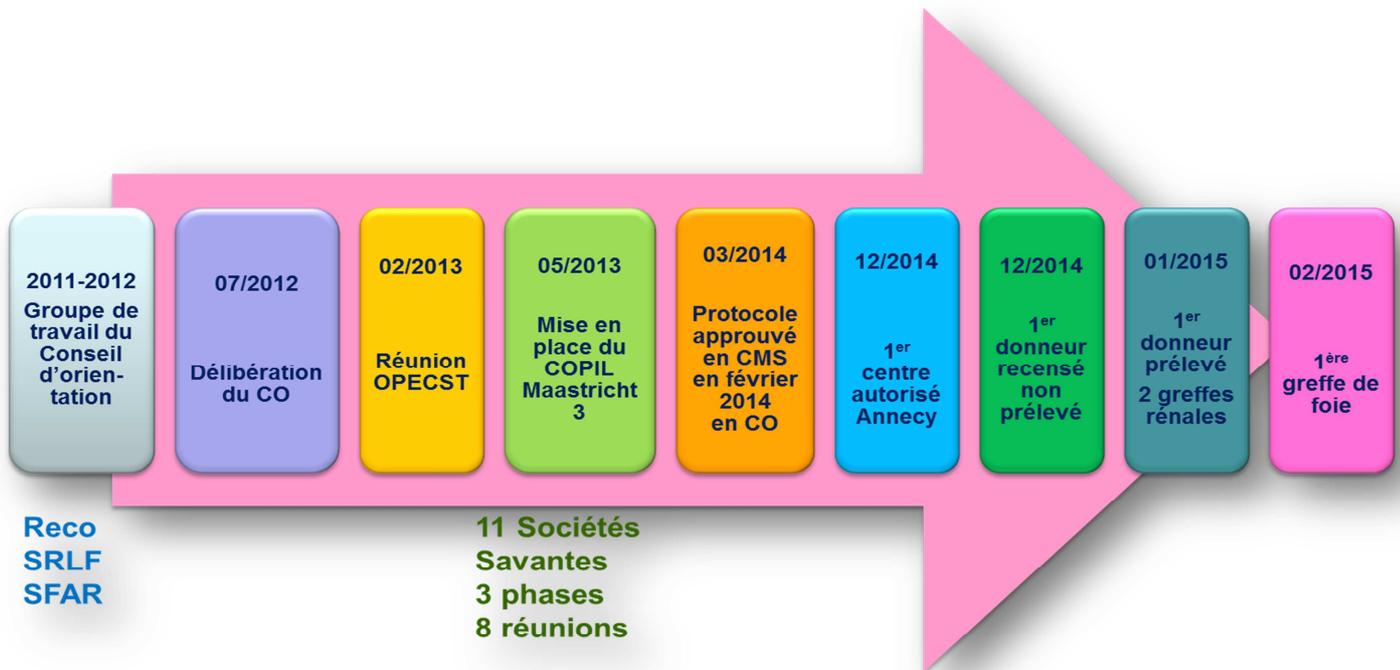
La dernière partie du protocole a été consacrée aux conditions à réunir pour garantir la qualité des organes, aux modalités d'information des receveurs et aux méthodes d'évaluation des différentes étapes de la procédure. Un registre spécifique a été créé dans le système d'information CRISTAL Donneur pour le recueil des conditions de décision et de réalisation de la LAT.

L'objectif du protocole est aussi de limiter le risque de non fonction ou de dysfonction des organes après la greffe. Les critères de sélection du donneur ont donc été choisis en vue de limiter ces risques et n'autorisent le prélèvement d'organes et la greffe que chez les donneurs de moins de 60 ans et sous condition du respect des durées d'ischémie chaude compatibles avec la viabilité des greffons. De même, la sélection des receveurs est capitale pour le succès de la greffe, dans le but de limiter l'accumulation des autres facteurs de risque bien identifiés d'échec de greffe.

Ce protocole rigoureux a fait l'objet d'une démarche de co-construction associant les professionnels de santé et les associations. Il a ensuite été approuvé en comité médical et scientifique et en conseil d'orientation de l'Agence. Il a été décidé, pour un protocole aux enjeux éthiques et médico-scientifiques très importants, de le mettre en œuvre de façon très progressive et contrôlée.

Il a donc été prévu une phase pilote d'un an durant laquelle le protocole serait initié sur un nombre limité d'établissements autorisés et expérimentés dans l'activité de prélèvement d'organes, motivés et conscients des enjeux liés au prélèvement dans le cadre d'une limitation et arrêt des thérapeutiques. A l'issue de cette phase pilote, une évaluation serait menée afin de déterminer le devenir de ce programme. Dans un souci de transparence sur un sujet intéressant l'ensemble de la société, cette démarche a été clairement affichée lors du lancement du programme en décembre 2014.

C'est dans ce cadre que la phase pilote s'est déroulée durant toute l'année 2015. Le présent rapport a pour objet d'en faire l'évaluation.



## 2. Les établissements autorisés

Les conditions posées dans le protocole national pour qu'un établissement hospitalier puisse être autorisé au prélèvement de DDAC M3 sont strictes et visent à s'assurer de la qualité des équipes et de l'engagement de l'ensemble de l'établissement au vu des enjeux associés à ce protocole. Ce sont les suivantes :

- être autorisé au prélèvement d'organes ;
- être expérimenté 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) ;
- établir un protocole de soins rédigé (procédure écrite) et partagé 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 doivent être en mesure de demander et d'interpréter les examens à réaliser afin de déterminer au plus juste le pronostic du malade ;
- 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 dans le cadre d'une convention avec l'Agence de la biomédecine.

Chaque établissement candidat a, dans un premier temps, mis en place un comité de pilotage local (COFIL) constitué:

- de représentants de la direction hospitalière
- des professionnels médicaux et paramédicaux du ou des services de réanimation et des blocs opératoires
- de l'équipe de coordination hospitalière de prélèvement d'organes et de tissus
- des équipes de greffe de l'établissement ou de proximité le cas échéant (cas des deux CH non autorisés à la greffe d'organes).

Ce COFIL avait pour première mission de présenter le protocole national et d'initier une réflexion au sein de l'établissement avec l'ensemble du personnel. Ces réunions avaient pour but de permettre aux professionnels d'exprimer leurs doutes ou leurs désaccords, de poser toutes les questions nécessaires, de communiquer en toute transparence sur le protocole et de fédérer l'ensemble des professionnels sur le projet.

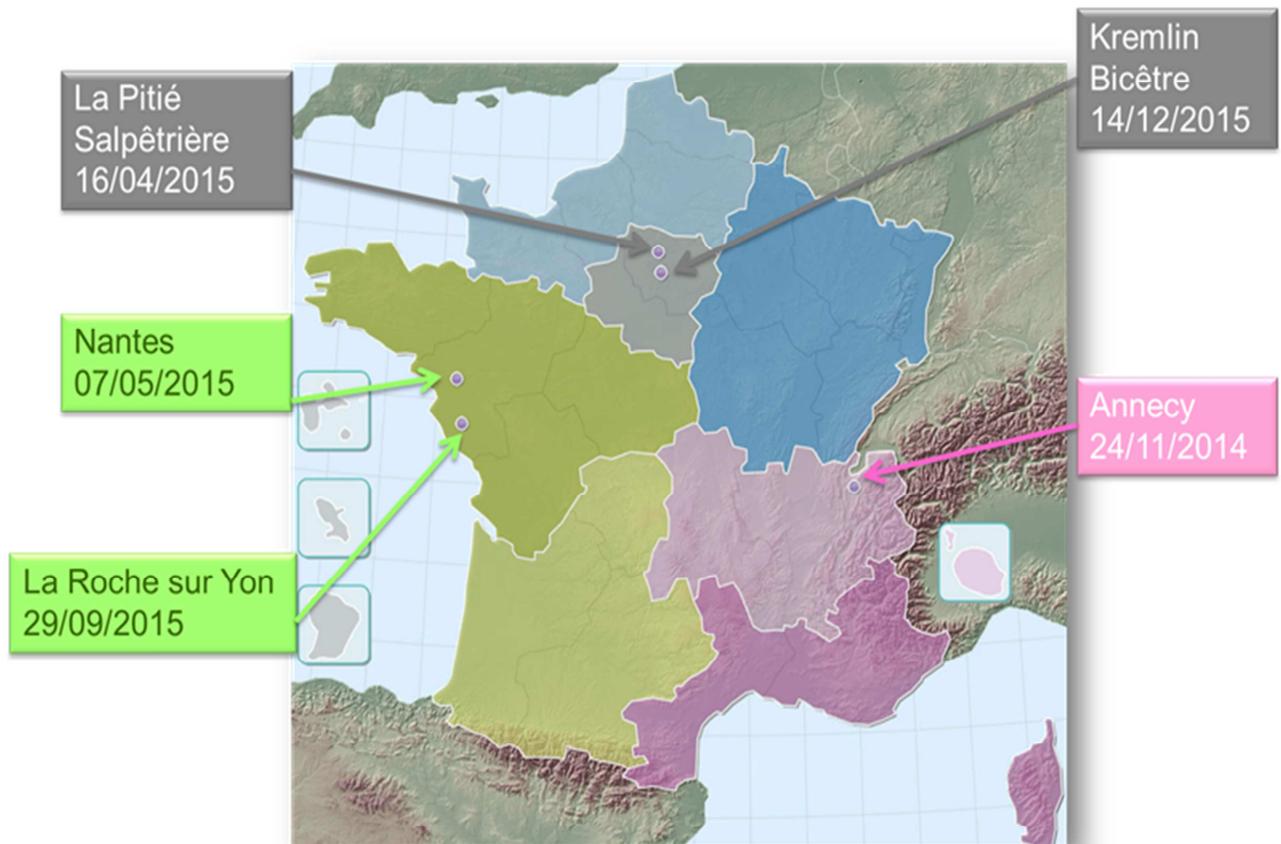
Une fois le protocole local rédigé, validé en commission médicale d'établissement locale et adressé à l'Agence de la biomédecine, une visite d'audit a été menée par les pilotes du programme sur chaque site, en présence des différents membres du COFIL et des représentants du service de régulation et d'appui de la région c'est-à-dire l'un des quatre services territoriaux de l'Agence de la biomédecine.

Les sites étant jugés conformes, une convention dans laquelle l'établissement s'engage auprès de l'ABM à respecter toutes les conditions du protocole a pu être signée par l'ABM et l'établissement candidat.

A ce jour et dans la limite que s'était fixé l'Agence pour la phase pilote, 5 établissements sont autorisés pour le prélèvement sur donneurs décédés de la catégorie III de Maastricht (DDAC M3) :

- 2 centres hospitaliers: Annecy depuis novembre 2014 et La Roche sur Yon depuis septembre 2015 ;
- 3 centres hospitaliers universitaires : La Pitié Salpêtrière (AP-HP) depuis avril 2015, Nantes depuis mai 2015 et Kremlin Bicêtre (AP-HP) depuis décembre 2015.

A noter que les deux centres hospitaliers ne sont pas autorisés à la greffe d'organe. L'échantillon retenu pour la phase pilote visait justement à refléter la diversité (organisationnelle et géographique) des activités concernées.



### 3. Activités du programme : phase pilote du 1er décembre 2014 au 31/12/2015

#### 1) Recensement

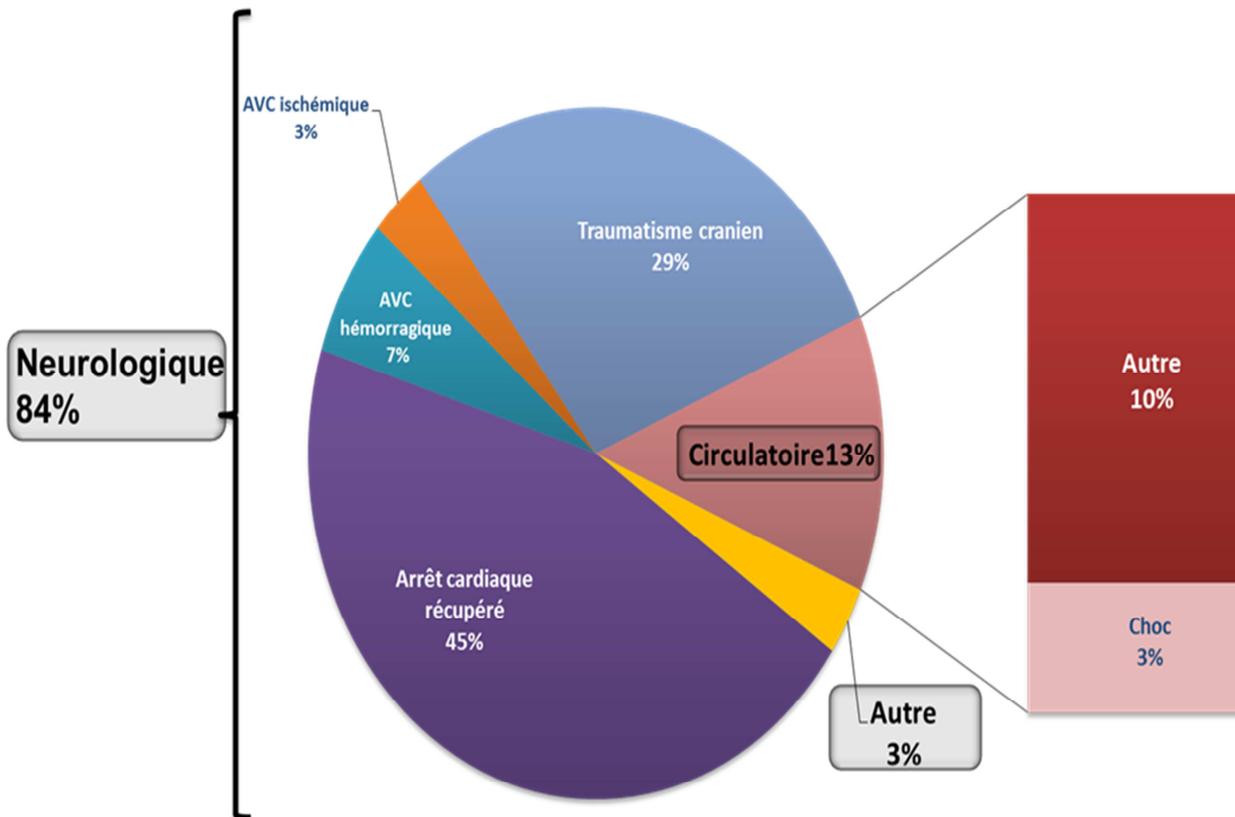
Au total, 31 donneurs ont été recensés, qui sont les patients pour lesquels la coordination hospitalière de prélèvement de l'établissement a été appelée après qu'une décision de LAT a été prise et transcrite dans le dossier.

#### Description des donneurs recensés et de la procédure

##### ▪ Motifs d'admission parmi les donneurs recensés (figure ci-dessous) :

Tous les donneurs recensés étaient des patients dits cérébro-lésés souffrant principalement d'une anoxie cérébrale (après un arrêt cardiaque récupéré par les secours), d'un traumatisme crânien grave, d'une défaillance circulatoire ou plus rarement d'un accident vasculaire cérébral massif.

Les motifs d'admission en réanimation sont classés comme « neurologiques » dans 84% (vs « circulatoires » 13%) ; parmi ces causes neurologiques, l'origine anoxique (arrêt cardiaque récupéré) représente 45% des motifs d'admission en réanimation.



Il n'y a pas de différence concernant les motifs d'admission en réanimation entre les donneurs recensés et ceux finalement prélevés.

▪ Caractéristiques cliniques des donneurs recensés et prélevés

La majorité des donneurs recensés et prélevés étaient des hommes (93%), âgés en moyenne de 49 ans, alors que les femmes représentent 37,7% des donneurs SME (donneurs décédés en état de mort encéphalique) de moins de 61 ans. On relève dans le programme DDAC M3 (donneur décédé après arrêt circulatoire) la même proportion élevée d'hommes que dans le programme DDAC M2 (donneur décédé après arrêt circulatoire Maastricht II). Cette différence s'explique en partie par l'épidémiologie de l'arrêt cardiaque en France.

La moyenne d'âge est plus basse que celle observée pour les donneurs SME (57,7 ans [56,8 - 58,6] en 2014), différence attendue puisqu'une limite d'âge a été imposée dans les protocoles DDAC M2 (55 ans) et DDAC M3 (60 ans).

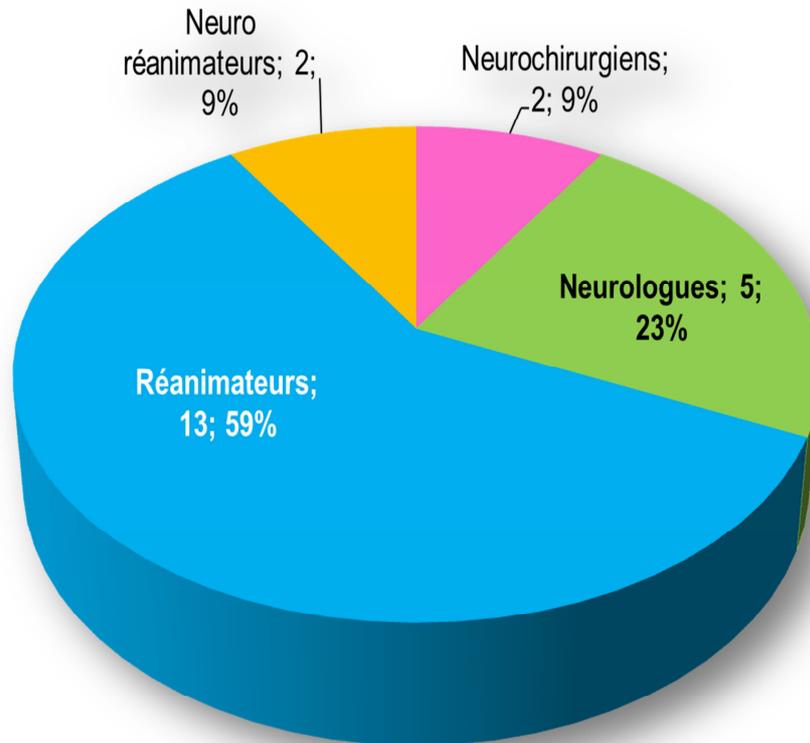
ANNEE 2015		Type		
		DDAC MI/II de moins de 56 ans	DDAC MIII de moins de 61 ans	SME de moins de 61 ans
<b>Age du donneur</b>				
Recensés	<b>N</b>	113	31	1892
	<b>Moyenne</b>	44,0	49,2	43,1
	<b>Médiane</b>	45,5	51,4	47,1
Recensés non prélevés	<b>N</b>	73	16	946
	<b>Moyenne</b>	44,5	48,8	42,9
	<b>Médiane</b>	46,1	50,9	47,5
Recensés et prélevés d'un organe	<b>N</b>	40	15	946
	<b>Moyenne</b>	43,1	49,7	43,2
	<b>Médiane</b>	43,7	54,3	46,9
<b>Sexe du donneur recensé</b>				
Féminin	%	18,6	10,0	37,7
Masculin	%	81,4	90,0	62,3

Les données issues du registre spécifique mis en place dans CRISTAL, à la demande des sociétés savantes de réanimation, et concernant les modalités de décision et de réalisation de la LAT, confirment le respect de toutes les dispositions réglementaires et éthiques relatives à la fin de vie en réanimation.

L'analyse de ces données, disponibles pour toutes les procédures enclenchées, montre que les services de réanimation impliqués ont effectivement intégré la nécessité d'une décision de LAT réfléchi sur plusieurs jours, médicalement argumentée avec souvent plusieurs explorations complémentaires et confortée de manière multidisciplinaire avec le recours systématique à un consultant extérieur.

- Le délai moyen entre l'admission et la validation de la LAT des donneurs recensés est de 9,4 jours (médiane 7 jours), témoignant du temps consacré à l'établissement du pronostic et à la discussion de LAT
- Modalités de décision de la limitation ou arrêt des thérapeutiques
  - Examens complémentaires réalisés pour conforter le pronostic
    - o Scanner 40,9%, IRM 27,3%
    - o Potentiels évoqués 22,7%, EEG 36,4%
    - o NSE : 4,6%, PS100 : 36,4%
    - o Dans 54,6% : le pronostic a été conforté par 2 examens ou plus

- Recours à un consultant : 100%
- Spécialités du consultant :



La coordination hospitalière de prélèvement n'est appelée par l'équipe de réanimation qu'une fois la décision de LAT expliquée, comprise, acceptée par les proches et transcrites dans le dossier du patient. C'est un des principes fondamentaux du programme Maastricht 3 avec une étanchéité des filières et une chronologie découplée entre la décision de LAT sous la responsabilité exclusive de l'équipe de réanimation et la procédure de don faisant intervenir la coordination hospitalière de prélèvement.

▪ Déroulement de la procédure

La procédure de don a été interrompue dans 9 cas sur 31 soit 29% ; les causes étant les suivantes :

- 7 refus recueillis auprès des proches ou du représentant légal du défunt (mineur, majeur s/tutelle)
- 1 refus administratif
- 1 risque de transmission infectieuse

Dans 22 cas (soit 71% des recensements), il n'y a donc pas eu d'opposition du défunt rapportée par les proches ou d'autre cause de refus et la procédure a pu se poursuivre (= donneurs éligibles pour le prélèvement en vue du don d'organes).

Parmi les 22 donneurs éligibles, 7 (32%), n'ont pas été prélevés pour les raisons suivantes :

- 2 abandons de procédure (horaire de LAT non compatible avec la disponibilité d'une équipe de prélèvement) ;
- 2 échecs techniques de canulation ;
- 3 délais dépassés, à savoir une phase agonique dépassant 3 heures.

Le constat de 3 cas de non prélèvement du fait du dépassement du délai autorisé pour la phase agonique était attendu dans le contexte du protocole français, où les recommandations de mise en œuvre de la LAT précisent que celle-ci doit se faire selon les modalités habituelles du service concernant l'extubation et la sédation. Le protocole stipule entre autre que « 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 ».

La comparaison des causes d'échec de prélèvement entre les procédures DDAC Maastricht II, DDAC Maastricht III et les donneurs SME âgés de moins de 61 ans (pour avoir des groupes comparables en âge) révèle un taux de prélèvement comparable à celui observé en cas de donneurs SME âgés de moins de 61 ans (48,4% versus 50%) et un taux de refus plus bas pour le programme DACC M3 (22,6 %), comparé aux donneurs en EME (35,1%). Ces chiffres doivent être interprétés avec précaution s'agissant d'un pool de donneurs restreints dans le groupe DDAC M3 et d'une phase pilote engageant des centres très motivés.

ANNEE 2015		Type		
		DDAC MII/II de moins de 56 ans	DDAC MIII de moins de 61 ans	SME de moins de 61 ans
<b>Devenir du donneur</b>				
Antécédents médicaux	N	11	1	151
	%	9,7	3,2	8,0
Incidents médicaux	N	31	5	123
	%	27,4	16,3	6,5
Prélevé	N	40	15	946
	%	35,4	48,4	50
Refus administratif	N	,	1	1
	%	,	3,2	0,1
Refus du défunt, des proches ou du représentant légal	N	30	7	664
	%	26,6	22,6	35,1
autres	N	1	2	7
	%	0,9	6,5	0,4
<b>Total recensés</b>	<b>N</b>	<b>113</b>	<b>31</b>	<b>1892</b>

#### Modalités de réalisation de la LAT

- Lieu de réalisation de la LAT : en réanimation, sauf 2 procédures initiées en salle de réveil (SSPI)
- Extubation ou décanulation 100% des cas
- Sédation titrée 100 % des cas
- Présence des proches durant la procédure dans 54,6%

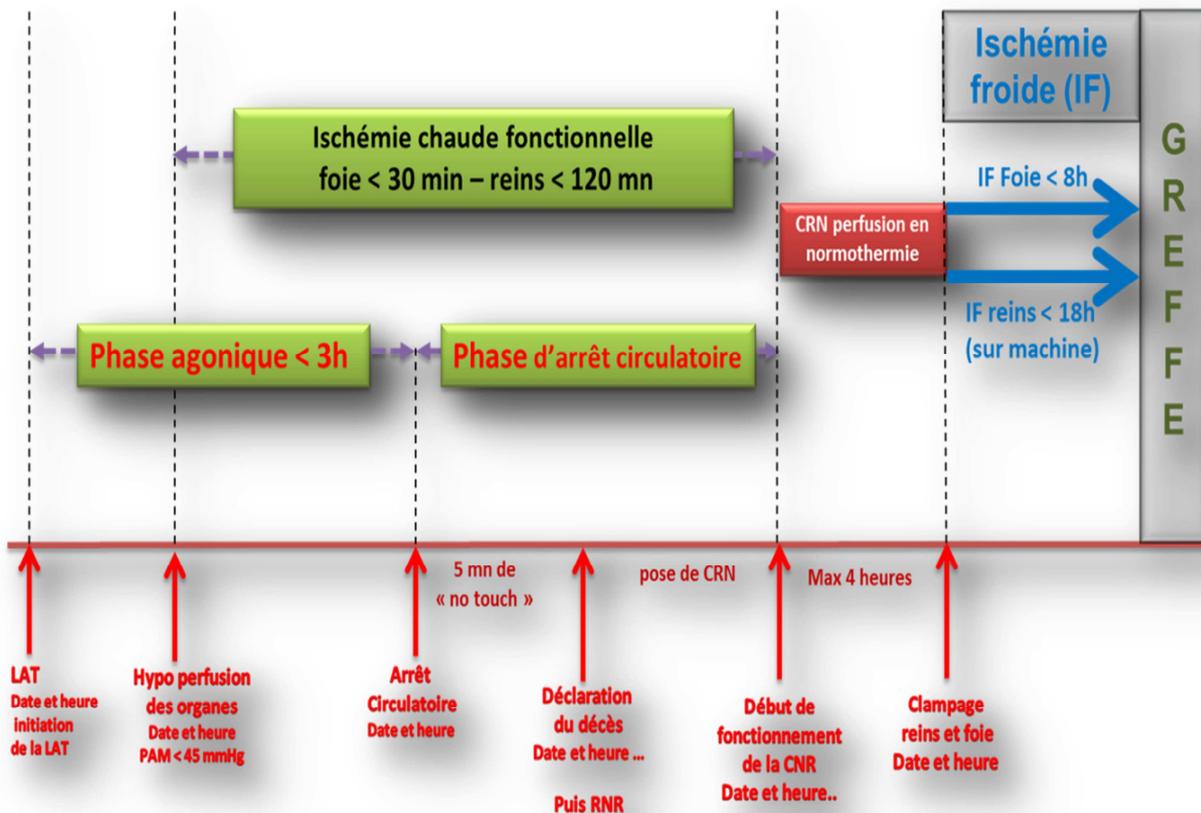
Le respect des délais des phases agoniques et d'ischémie chaude fonctionnelle est très important car les phases d'hypo et de non perfusion des organes sont un facteur pronostique majeur pour la viabilité de l'organe après la greffe.

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 circulation régionale normothermique (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.

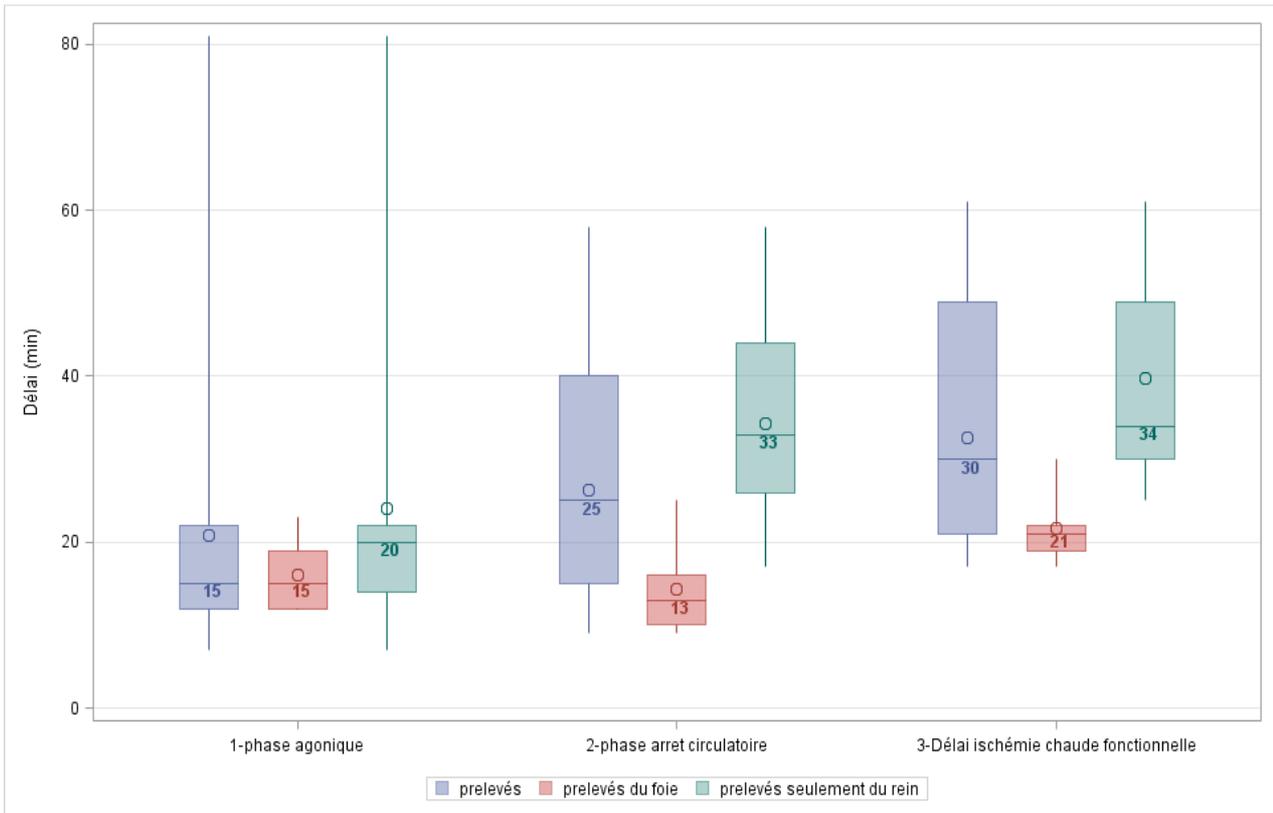
La phase d'ischémie chaude totale : du début de la mise en œuvre de la limitation d'arrêt thérapeutique jusqu'à la perfusion des organes soit en hypothermie (laparotomie +/- sternotomie rapide au bloc), soit en normothermie via la CRN. Elle correspond à la somme de la phase agonique et de la phase d'arrêt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



Les délais de phase agonique et de d'ischémie chaude fonctionnelle sont disponibles pour tous les donneurs prélevés et sont en conformité avec le protocole national.

Dans le graphe ci-dessous ont été résumés, le temps moyen, médian, minimal, maximal, 1<sup>er</sup> et 3<sup>ème</sup> quartile de la phase agonique, de la phase d'arrêt circulatoire et de la phase d'ischémie chaude fonctionnelle, d'une part pour tous les donneurs prélevés (violet), et d'autre part pour les donneurs prélevés d'un foie greffé (rouge) et les donneurs prélevés d'un rein greffé (vert) :



Le chiffre écrit dans chaque rectangle représente le temps moyen et est symbolisé par la barre dans le rectangle. La médiane correspond au cercle dans le rectangle, alors que le 1<sup>er</sup> et 3<sup>ème</sup> quartile correspondent à la partie inférieure et supérieure du rectangle. Les extrémités des barres correspondent à la valeur minimale et maximale des délais étudiés. Le délai moyen de la phase agonique est de 21 minutes parmi les donneurs prélevés d'un organe greffé et au maximum de 81 minutes (pour une valeur maximale autorisée de 180 minutes).

Le délai de la phase d'arrêt circulatoire est de 26 minutes parmi les donneurs prélevés d'un organe et au maximum de 58 minutes (pas de valeur maximale autorisée).

Le délai moyen d'ischémie chaude fonctionnelle est de 22 minutes parmi les donneurs prélevés d'un foie greffé (avec un délai maximum de 30 minutes pour une valeur autorisée  $\leq 30$  minutes) et de 33 minutes parmi les donneurs prélevés d'un rein greffé (avec ou sans foie greffé) avec un délai maximum de 61 minutes (pour une valeur autorisée de 120 minutes).

Les 4 sites pilotes ont eu recours à une circulation régionale normothermique (CRN) en réanimation puis un transfert au bloc, sans précipitation, sous CRN pour la réalisation du prélèvement d'organes.

Après la déclaration de décès et l'interrogation du registre national des refus, la circulation régionale normothermique a été mise en place soit par voie percutanée, soit par voie chirurgicale selon les habitudes des centres dans 100% des procédures.

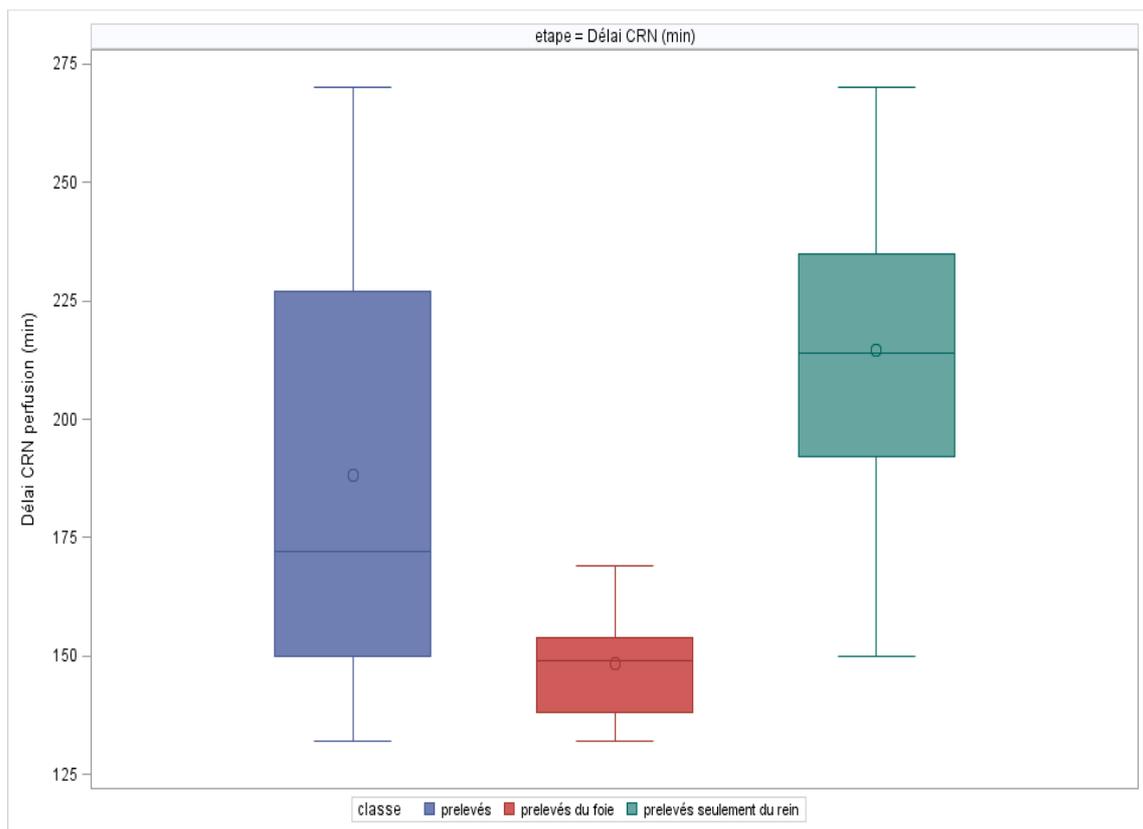
Cette stratégie a nécessité la pose de désilets artériels et veineux fémoraux avant le début de la LAT pour faciliter la pose rapide des canules après le constat du décès dans 64% des cas. Les proches étaient informés de cette disposition et de son objectif. Dans un des sites pilotes, la CRN est posée par voie chirurgicale par une unité mobile dédiée à la mise en place de circulation extracorporelle (37% des cas) sans avoir recours à la pose de désilets avant la mise en œuvre de la LAT.

Cette option a permis la continuité de la prise en charge du malade et de ses proches par l'équipe soignante de réanimation. Ainsi, la famille a pu rester en réanimation auprès de leur proche durant la phase agonique, sans être interrompue par la nécessité d'un retour en réanimation si la procédure s'était initiée au bloc opératoire et que le décès n'était pas survenu dans le temps imparti. Si elles le souhaitent, les familles pouvaient revenir se recueillir auprès du défunt durant la phase de CRN jusqu'au départ au bloc opératoire en vue du prélèvement.

Le recours à la CRN était recommandé par le protocole, d'une part pour la continuité et la qualité de l'accompagnement des proches et du défunt, d'autre part parce qu'elle permet la diminution notable des lésions secondaires à l'ischémie chaude de la phase agonique et de la phase d'arrêt circulatoire. Enfin, les équipes de prélèvement rénal et hépatique disposent de plus de temps pour organiser le prélèvement mais aussi permettre de tenir des délais d'ischémie froide courte en profitant de la période de CRN pour commencer l'intervention du receveur de foie.

On note deux échecs de canulation et l'annulation du prélèvement, soit un taux de 11,7% parmi les donneurs pour lesquels une pose de CRN a été tentée après la déclaration de décès et l'interrogation du registre national des refus. Ces deux échecs sont survenus au début du programme et sont liées à des spécificités morphologiques du donneur. En 2015, ce sont 36,5% des procédures DDAC Maastricht 2 qui ont dû être interrompues du fait d'un problème de canulation ou de fonctionnement de la CRN.

Dans le graphe ci-dessous ont été résumés, le temps moyen, médian, minimal, maximal, 1<sup>er</sup> et 3<sup>ème</sup> quartile de la phase de perfusion in situ en normothermie (CRN) :



Pour espérer un effet bénéfique de la CRN, le délai recommandé de fonctionnement est de 2 à 4 heures. Le délai moyen de perfusion sous CRN observé est conforme au protocole soit 188 minutes en moyenne avec une durée minimale de 132 minutes et maximale de 270 minutes.

## 2) Prélèvement

Au total, 15 donneurs ont été prélevés d'un organe en 2015 (48,4% des donneurs recensés), chiffre comparable à celui qui est observé en cas de donneurs SME de moins de 61 ans et nettement supérieur à celui observé en cas de DACC M2 (35,4%).

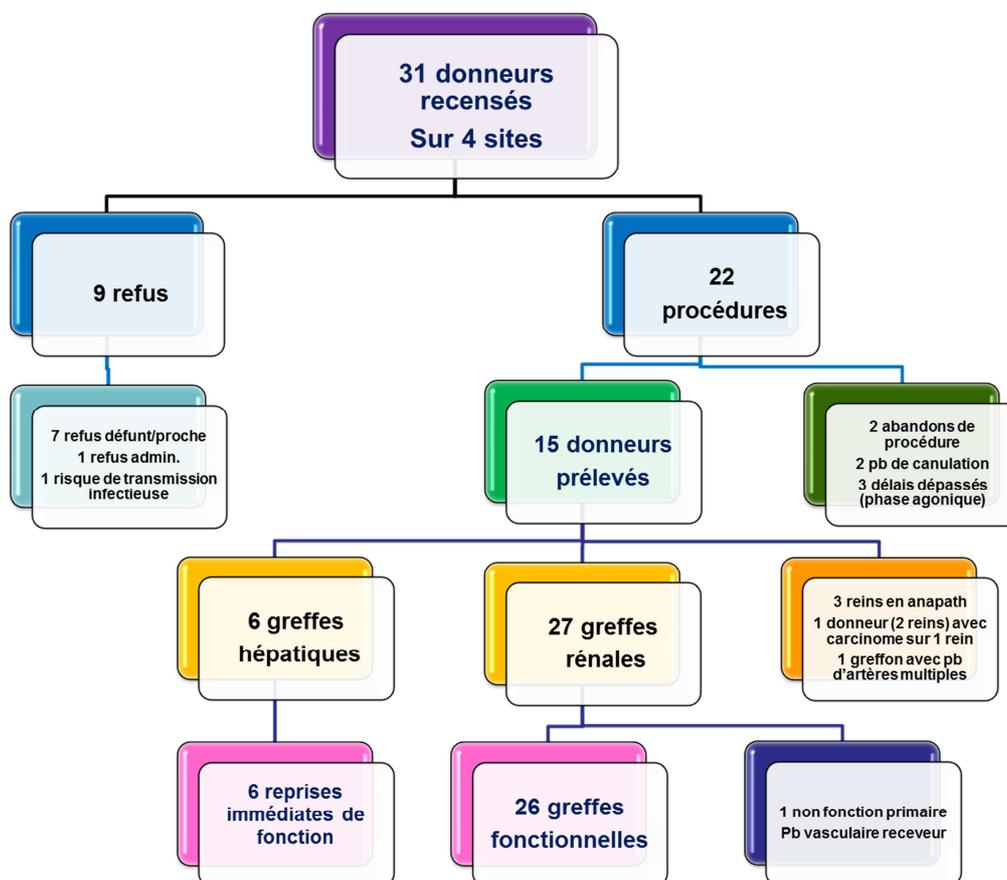
Seuls 14 donneurs ont été prélevés d'un organe greffé car deux reins d'un même donneur se sont avérés contre indiqués pour greffe (découverte d'un carcinome rénal sur l'un des deux reins).

Un greffon rénal avec artères multiples n'a pas été greffé du fait d'une anatomie vasculaire non compatible avec celle du receveur choisi. Ce greffon avait été déconditionné et ne pouvait pas être proposé à un autre receveur.

## 3) Greffe

Pendant la période pilote, 27 greffes rénales et 6 greffes hépatiques ont été réalisées.

Le schéma suivant résume l'ensemble des informations ci-dessus :



## Rappel sur les modalités d'attribution des greffons rénaux

Lorsqu'une équipe chirurgicale prélève un donneur dans le cadre du programme DDAC M3 dans un centre autorisé :

1. Dès le prélèvement, les 2 reins sont placés sous machine à perfusion. Lors d'un éventuel transfert, l'autonomie de la machine à perfusion permet un trajet maximum de 24 heures. Les deux reins doivent rester perfusés 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.
2. Les greffons ne peuvent être attribués qu'aux receveurs ayant accepté une greffe à partir d'un donneur décédé après arrêt circulatoire et répondant aux critères d'éligibilité du protocole.
3. Pas de proposition via la priorité nationale ou régionale pour ne pas allonger le délai d'ischémie froide, éviter le risque de refus après retour d'un crossmatch positif et éviter de proposer des greffons à risque de reprise retardée de fonction du greffon à des malades à haut risque immunologique.
4. Si le centre préleveur a la possibilité de greffer l'un des deux reins dans un délai ne dépassant pas 18 heures d'ischémie froide, ce greffon est attribué par le Pôle National de Répartition des Greffons (PNRG) de l'ABM en isogroupe ou ABO compatible au patient éligible pour ce protocole et désigné par le score REIN (il prend en compte l'appariement HLA DR, HLA A et B, le différentiel d'âge, la difficulté d'accès à la greffe, la durée d'attente et de dialyse), avec possibilité de déroger à l'ordre établi par le score sous réserve de le justifier auprès du PNRG dans les 48h.
5. Le 2ème greffon ou les deux reins (en l'absence de receveurs à l'échelon local) seront proposés par le PNRG en isogroupe ou ABO compatible, selon le score Rein national, prenant en compte la distance entre le centre préleveur et le centre de greffe, uniquement à des receveurs éligibles pour ce protocole, inscrits auprès d'équipes de greffe acceptant la machine de perfusion rénale, ayant l'expérience et la maîtrise de cette technique, avec l'obligation de respecter les critères du protocole dont le délai d'ischémie froide inférieur à 18 heures.

Parmi les centres autorisés au programme DDAC M3, deux sont des centres hospitaliers sans activité de greffe (Annecy, La Roche sur Yon).

Destination des 27 greffons rénaux attribués par le pôle national de répartition des greffons de l'ABM (PNRG) :

ZIPR	Equipe de greffe	Attribution locale via le score rein	Attribution nationale via le score rein
3	Grenoble (A)		4
	LYON (A)		4
	<b>Total ZIPR 3</b>	<b>0</b>	<b>8</b>
6	Angers (A)		1
	Nantes (A+P)	6	
	Tours (A+P)		1
	Poitiers (A)		2
	<b>Total ZIPR 6</b>	<b>6</b>	<b>4</b>
7	Bicêtre (AP-HP)		3
	Pitié-Salpêtrière (AP-HP)	5	
	Saint Louis (AP-HP)		1
	<b>Total ZIPR 7</b>	<b>5</b>	<b>4</b>
	<b>Total toutes ZIPR</b>	<b>11</b>	<b>16</b>

### Rappel sur les modalités d'attribution des greffons hépatiques

Lorsqu'une équipe chirurgicale prélève un donneur dans un centre autorisé :

- 1- Le greffon hépatique ne peut être attribué qu'à un receveur ayant accepté une greffe à partir d'un donneur décédé après arrêt circulatoire et répondant aux critères de choix du protocole. Le greffon hépatique ne pourra être greffé qu'après le retour du résultat de l'examen extemporané anatomo-pathologique réalisé en urgence.
- 2- Si l'équipe chirurgicale locale (ou local réseau) a la possibilité de greffer le foie dans un délai ne dépassant pas 8 heures d'ischémie froide, le greffon hépatique lui est attribué par le PNRG pour les patients de sa liste d'attente, en isogroupe ou en groupe sanguin ABO compatible.
- 3- Si le centre préleveur ne souhaite pas conserver le greffon hépatique, le greffon sera proposé, en isogroupe ou ABO compatible, à une équipe de greffe hépatique par ordre de proximité, ayant des receveurs ABO compatible éligibles pour ce protocole, ayant accepté toutes les conditions du protocole dont le délai d'ischémie froide inférieur à 8 heures.

Le premier greffon hépatique a été prélevé sur le site d'Annecy, qui est lié par convention avec l'équipe de greffe hépatique de Lyon (A) (patients inscrits sur liste pour ce type de donneur, en capacité du fait de la proximité avec Annecy, de lire en urgence la biopsie hépatique et de réaliser la greffe dans les temps impartis par le protocole).

Les 5 autres greffons ont été prélevés et greffés par l'équipe de greffe hépatique de La Pitié Salpêtrière dans le cadre d'une attribution locale, en exception au score national Foie, en conformité avec les règles de répartition.

#### 4. Résultats des transplantations

##### Greffe rénale

On déplore un cas de non fonction primaire en rapport avec une thrombose veineuse dans un contexte de maladie lupique de la receveuse et un risque intrinsèque de thrombose. Le rein adelphe et le greffon hépatique prélevés chez le même donneur ont présenté une reprise immédiate de fonction.

##### Caractéristiques des donneurs, des conditions de greffe et des receveurs en fonction des critères d'inclusion et d'exclusion stipulés dans le protocole pour la greffe rénale

Donneurs et conditions de greffe n=15	
Age < 60 ans	15 (100%)
Pas de maladie rénale chronique ou de défaillance rénale avant initiation de la LAT	15 (100%)
Recours à la circulation régionale normothermique	15 (100%)
Receveurs pour la greffe rénale N= 27	
Perfusion sur machine	27 (100%)
Ischémie froide < 18 h	27 (100%)
> 18 ans	27 (100%)
En attente d'une 1ère greffe	27 (100%)
Informé et consentant	27 (100%)
Dossier HLA dans CRISTAL à jour et validé	27 (100%)
Cross match virtuel négatif	27 (100%)

### Caractéristiques des malades transplantés

(Comparaison avec les greffes issues de donneurs DDACM2 et donneurs SME < 61 ans réalisées de 2013 à 2015)

	DDAC M3	DDAC M2	SME < 61 ans
<b>Genre masculin</b>	77,8 %	81 %	62 %
<b>Age moyen en années</b>	51,9 +/- 9,9 ans Age médian : 52,1 ans	53,4 +/- 10,4 ans Age médian : 54,3 ans	46,7 ans +/- 11,7 ans Age médian : 48,4 ans
<b>Délai moyen d'attente (en mois)</b>	26,5 mois Médiane 19 mois (2 – 76)	22,3 mois Médiane 18,5 mois	27,1 mois Médiane : 21,5 mois
<b>Durée moyenne de dialyse</b>	33,5 mois Médiane : 28,6 mois (5,3 – 83,5)	32,3 mois Médiane : 27,5 mois	41,6 mois Médiane : 33,3 mois
<b>Greffes préemptives</b>	18,5 %	16,5 %	10,5 %
<b>Receveurs immunisés contre un Ag HLA</b>	29,6 % (patients en attente de retransplantation exclus)	Malades immunisés exclus	40,3 %
<b>Taux moyen d'immunisation dans le système HLA</b>	10,9 % (Maximum 80 %) Cross matches virtuels et réels négatifs	Malades immunisés exclus	19,3 %
<b>Ischémie froide moyenne</b>	10,8 heures (médiane 9,5 h ; Q1 7,9 h ; Q3 12,9 h ; 4,9 -> 19 h)	12,7 h (< 18 h obligatoire)	16,5 h (médiane 15,3h, Q1 : 12 h ; Q3 : 20 h ; max 48 h)

## Résultats préliminaires en greffe rénale

- 1 seul cas de non fonction primaire (en rapport avec une pathologie du receveur)
- 1 seul cas de reprise retardée de fonction (3,7%)
- Pour les malades greffés depuis plus d'un mois : créatinine moyenne 110 µmol/l

Le taux de non fonction primaire (échec de greffe immédiat avec l'absence de reprise de fonction du greffon après la transplantation) est de 3,7% contre 2,8% en cas de greffons prélevés sur un donneur SME de moins de 61 ans et 4,4% en cas de greffons prélevés sur DACC M2 (année 2013-2015).

Un seul cas de reprise retardée de la fonction du greffon rénal (définie par la nécessité d'une séance de dialyse dans la 1ère semaine suivant la greffe) est un résultat inespéré. Ce taux est de l'ordre de 20,7% en cas de greffe rénale à partir d'un donneur SME âgé de moins de 61 ans (limite d'âge choisi pour avoir des donneurs de profil de risque comparable entre donneurs SME et DDAC M3) et est de 67,1% en cas de greffons prélevés sur DACC M2.

La comparaison des résultats post greffe montre des résultats à court terme nettement meilleurs en cas de donneurs DACC M3 comparés aux greffes réalisées à partir de donneurs SME âgés de 60 et moins, et nettement supérieurs à ceux enregistrés avec des DACC M2

type de donneur	N Obs	Variables	Nombre	N manquants	Moyenne	Médiane
Décédé après arrêt circulatoire de type Maastricht I et II	194	Créatinine à la sortie	140	54	343	317
		DFG à la sortie*	140	54	23	18
		Durée d'hospitalisation**	183	11	20	18
Décédé après arrêt circulatoire de type Maastricht III	27	Créatinine à la sortie	22	5	155	135
		DFG à la sortie*	22	5	54	51
		Durée d'hospitalisation**	24	3	11	10
Décédé en mort encéphalique	6228	Créatinine à la sortie	2974	437	175	145
		DFG à la sortie*	2974	437	46	44
		Durée d'hospitalisation**	3117	294	14	12

\*DFG à la sortie estimé par la formule du MDRD sans l'origine ethnique (ml/mn/1,73 m2)

\*\*Délai en jours entre la date de greffe et la date de sortie d'hospitalisation

Le taux de créatine à la sortie est en moyenne de 155  $\mu\text{mol/l}$  contre respectivement 184  $\mu\text{mol/l}$  en cas de donneurs SME (< 61 ans) et 343  $\mu\text{mol/l}$  en cas de DDAC M2.

Le taux de survie à 3 mois n'est pas enregistré dans CRISTAL pour la greffe rénale. Seul le taux de survie à un an est calculé. A ce jour, 26 des 27 greffons rénaux greffés dans le cadre du programme DDAC M3 sont déclarés fonctionnels mais la majorité ont un délai de suivi post greffe inférieur à un an.

A titre indicatif, 6,8 % des greffes issues de DDAC M2 et 9,4% des greffes issues de donneurs SME (< 61 ans) sont déclarées non fonctionnelles à 3 mois ou sans aucune nouvelle post greffe pour la période 2013-2014.

Ces excellents résultats sont liés aux choix délibérés qui ont été faits dans ce protocole de compenser la présence d'un délai d'ischémie chaude incontournable (et potentiellement délétère pour la qualité des greffons) :

- par la sélection de donneurs âgés de moins de 61 ans (35% des donneurs SME prélevés d'un rein greffé ont plus de 65 ans) ;
- par la mise d'un reconditionnement post ischémique grâce au recours à la CRN ;
- par l'obligation de réaliser la greffe dans un délai de 18 heures ; un délai d'ischémie froide long a un impact négatif en terme de survie à moyen terme pour toutes les greffes issues de donneurs décédés mais tout particulièrement en cas de phase d'ischémie chaude préalable (arrêt circulatoire prolongé) et en cas de donneurs âgés ;
- par la sélection de receveurs sans prise de risque immunologique (pas d'Ac anti HLA dirigés contre le greffon au moment de la greffe et receveurs en attente d'une première greffe rénale).

Cette première phase a démontré que le bilan de qualification des organes est complet. La présence de comorbidités cardiovasculaires n'est pas une contre-indication pour le programme, contrairement aux donneurs de la catégorie II de Maastricht pour lesquels on ne dispose d'aucun moyen d'investigation pour évaluer la fonction des organes avec l'arrêt circulatoire. Seule la défaillance de l'organe concerné est une contre-indication (néphropathie ou hépatopathie sous-jacente).

Au vu de ces très bons résultats post greffe et de la disponibilité d'un bilan de qualification complet, il est raisonnable de poser la question d'augmenter l'âge maximal des donneurs à 65 ans inclus.

## Greffe hépatique

Au total 5 prélèvements suivis de greffe ont été effectués par l'équipe de La Pitié Salpêtrière, et 1 greffe par l'équipe de Lyon (A) (prélèvement réalisé sur le site du CH d'Annecy).

### Caractéristiques des donneurs, des conditions de greffe et des receveurs en fonction des critères d'inclusion et d'exclusion stipulés dans le protocole pour la greffe hépatique

Donneur et conditions de greffe n=6		
Age < 60 ans	6 (100%)	
Pas de maladie hépatique chronique ou de défaillance hépatique avant initiation de la LAT	6 (100%)	
Phase agonique < 180 minutes	6 (100%)	
Ischémie chaude fonctionnelle < 30minutes	6 (100%)	
Recours à la circulation régionale normothermique	6 (100%)	
Ischémie froide < 8 h	6 (100%)	Ischémie froide moyenne : 6,5 h
Receveur pour la greffe hépatique N= 6		
> 18 ans < Age < 65 ans	6 (100%)	âge moyen 52,7 ans
En attente d'une 1ère greffe	6 (100%)	
Informé et consentant	6 (100%)	
MELD < 25	6 (100%)	MELD moyen à la greffe : 12,2
Sans pathologie extra-hépatique grave	6 (100%)	
Sans antécédents chirurgicaux majeurs et sans thrombose portale	6 (100%)	

### Caractéristiques des patients transplantés

- Indications de greffe: carcinomes hépato-cellulaires (CHC) :100%
  - o Le CHC représente 36,6% des nouveaux inscrits en 2014
- 6 hommes d'âge moyen 52,7 ans (43 -> 61 ans)
  - o si donneurs SME et inscrits pour CHC : homme = 87,3%, Age moyen à la greffe : 59 ans
- Délai moyen d'attente: 7,8 mois (0,4 -> 13 mois)
  - o Si donneurs SME et inscrits pour CHC : 10,7 mois
- Score MELD moyen à la greffe : 12,2 (8 -> 14)
  - o Si donneurs SME et inscrits pour CHC : MELD moyen = 14
- Ischémie froide moyenne : 6,5 heures, médiane 7 h (4,4 -> 8,3 h)
  - o Si donneurs SME, ischémie froide moyenne 7,7 heures, médiane 7,5 h (1,0 -> 15,1 h)  
(Données sur les greffes hépatiques issues de donneurs SME en 2014 après exclusion des greffes multiples)

### Résultats préliminaires en greffe hépatique

- Aucune dysfonction du greffon
- Pas de syndrome de reperfusion
- 100% de survie greffon (recul > 6mois)

Pour les patients greffés en 2013 avec un donneur SME :

Année de greffe	N	Survie à 3 mois	Survie à 6 mois	Survie à 1 an
2013	581	93,8% [91,5% - 95,5%]	92,5% [90,1% - 94,4%]	90,6% [87,9% - 92,7%]
nombre de sujets à risque*		541	533	514

La survie à 3 mois des greffons hépatiques est de 100% dans le cadre du programme Maastricht III. Ces résultats sont excellents, supérieurs à ceux observés en cas de greffons hépatiques prélevés sur de donneurs SME (93,8%). A raison de 2 greffes hépatiques DDAC M2 par an en moyenne, il n'y a pas de taux de survie calculé à 3 mois mais le taux de non fonction primaire est de 15,8% pour la période 2011-2015 (19 greffes).

Ces résultats sont liés, là encore, aux choix délibérés qui ont été faits dans ce protocole de compenser la présence d'un délai d'ischémie chaude délétère et incontournable :

- par la sélection de donneurs âgés de moins de 61 ans (35% des donneurs SME prélevés d'un foie greffé ont plus de 65 ans).

- par un délai très court d'ischémie chaude fonctionnelle (ICF) tolérable ( $\leq 30$  minutes) et la mise en œuvre d'un reconditionnement post ischémique grâce au recours à la CRN. D'après les données de la littérature, la greffe hépatique à partir de DDAC M3 se complique de 30% de perte de greffon avec indication de retransplantation. Ces pertes de greffon sont secondaires à la survenue d'une cholangite ischémique (souffrance et altération des voies biliaires du foie en rapport avec la période d'ischémie chaude prolongée). A ce jour, aucun cas de dysfonction n'a été déclaré, démontrant que le respect des recommandations internationales sur le délai maximal d'ICF et le recours à une ré-oxygénation du parenchyme hépatique et à une restauration par la CRN des fonctions cellulaires altérées par l'ischémie, semblent efficaces.
- par la mise en place de tests de viabilité du greffon hépatique durant la CRN. Etant donné le risque vital en cas d'échec précoce de greffe hépatique, non seulement la CRN est obligatoire mais le foie ne peut être greffé que si les taux de transaminases (enzymes produites par le foie en cas de souffrance de l'organe) enregistrés durant la CRN sont conformes au protocole. La cinétique des transaminases était conforme dans tous les cas où le foie a été prélevé et greffé.
- par la mise en place d'une biopsie hépatique préimplantatoire obligatoire pour éliminer un taux élevé de stéatose, qui pourrait favoriser un échec immédiat de greffe dans un contexte d'ischémie chaude prolongée. Toutes les biopsies du protocole ont été réalisées et lues en urgence avec un résultat conforme au protocole.
- par le respect d'une durée d'ischémie froide (IF)  $\leq 8$  heures. Les données de la littérature ont chiffré l'impact d'une IF longue 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. Pour ces 6 premières greffes de foie, la durée d'ischémie froide maximale a été de 8 heures.
- par la sélection de receveurs ne présentant pas de défaillance hémodynamique comme c'est le cas pour les patients inscrits en super urgence ou pour cirrhose décompensée par exemple. En effet, l'état clinique pré-greffe du patient (ventilation mécanique et/ou utilisation de drogues inotropes, défaillance d'organes associée) est déterminant pour le succès d'une greffe en cas de DACC. Il est préférable d'attribuer ces greffons à des malades moins instables sur le plan hémodynamique pour optimiser la perfusion après le déclampage et la reprise de fonction du greffon fragilisé par la période d'ischémie chaude prolongée. Désormais, près de 40% des inscriptions en liste d'attente de greffe hépatique correspondent à des malades présentant un hépatocarcinome. Dans plus de 90% des cas, ces patients n'ont pas de défaillance hépatique ni hémodynamique ou rénale, l'urgence à la greffe étant liée à la capacité de leur proposer un greffon avant que la progression du cancer contre indique la greffe. Cela explique le choix des équipes de privilégier l'attribution des greffons hépatiques DACC M3 à ce type de receveurs avec un bénéfice individuel important du fait des délais d'attente parfois trop longs en regard de la progression de la maladie tumorale.

## 5. Suivi du programme par le comité de pilotage

Une réunion du comité de suivi du programme DDAC M3 s'est tenue le 18 décembre 2015 à l'Agence de la biomédecine en présence des professionnels des 4 sites pilotes ayant déjà commencé le programme (le site de Bicêtre n'était donc pas présent).

Toutes les informations et données chiffrées ont été présentées aux professionnels présents.

Les réanimateurs des 4 sites pilotes témoignent d'une mise en œuvre sans difficulté au sein de leur réanimation. Le calme, la clarté des informations et la transparence de la procédure ont été appréciés par le personnel médical et paramédical et par les familles. Plusieurs familles ont évoqué spontanément la question du don d'organes avant l'appel de la coordination hospitalière, témoignant indirectement de la qualité d'information et d'explication lors de la discussion de la LAT. Le constat d'une majorité de demande spontanée parmi les procédures enregistrées renforce l'idée que la survenue du décès après l'arrêt des traitements en réanimation doit offrir l'opportunité de donner ses organes après sa mort pour ceux qui le souhaitent. Plusieurs réanimations ont mis en place du temps dédié psychologue pour la prise en charge des proches en cas de LAT ou de démarche de don ; la qualité de l'accompagnement par l'équipe de la coordination hospitalière de prélèvement et du psychologue a été très appréciée par les familles mais aussi par les équipes de réanimation et participe pour beaucoup à l'adhésion au projet de don. Les coordinations hospitalières de prélèvement impliquées dans ce programme ont pu constater que la compréhension du protocole par les proches était bonne malgré une certaine complexité. Le taux de refus de 23,3%, inférieur à celui observé en cas de donneurs SME (35,1%), est un marqueur indirect en faveur de la compréhension et l'acceptation du protocole par les proches.

La procédure est conduite avec les proches qui sont informés à chaque étape. Ils ont la possibilité de rencontrer ou de parler avec un membre de la coordination hospitalière de prélèvement ou le psychologue dans les jours ou semaines suivant le don et cette disponibilité et cette écoute ont été très appréciées des familles.

De l'aveu même des professionnels présents, les questions relatives à l'étanchéité des deux procédures LAT et don, le rôle des soignants à chaque étape et la légitimité de la procédure de don se sont posées surtout au sein des professionnels de santé. La construction collégiale et nationale d'un protocole unique prenant en compte toutes les recommandations internationales et celles des sociétés savantes de réanimation, la réalisation systématique d'un « débriefing » après chaque procédure par l'équipe de la coordination hospitalière de prélèvement avec les professionnels de la réanimation et l'intégration dans ce dispositif d'un temps dédié psychologue clinicien intégré à la réanimation ou à la coordination hospitalière sont clairement des facteurs majeurs d'acceptabilité de ce programme.

Des réanimateurs présents ont témoigné que ce programme leur a permis au sein de leur service de retravailler et de formaliser avec beaucoup de rigueur et de transparence leurs procédures de LAT, avec le souhait pour l'avenir d'harmoniser certaines pratiques comme celles concernant la sédation. Les débriefings systématiques, initiés par la coordination hospitalière de prélèvement au lendemain d'une procédure, ont offert à chacun un espace de parole et ont permis d'éventuels ajustements du protocole local.

Tous les sites pilotes ont observé une hausse du nombre de donneurs SME prélevés durant l'année 2015. Cette hausse est nationale mais il était indispensable de constater qu'elle s'était produite au sein des 4 sites pilotes engagés, le programme DACC M3 devant exclure les donneurs susceptibles de passer en EME.

Recommandations du comité de suivi:

- Pratiques concernant la sédation lors de l'initiation de la LAT ; les protocoles de sédation peuvent varier d'une réanimation à l'autre. Tous les professionnels présents ont demandé que le protocole utilisé par le centre de La Pitié, conçu par le service de neuro-réanimation, ainsi que les protocoles proposés dans les recommandations des sociétés savantes de réanimation soient ajoutés en pièces jointes au protocole national.
- Age des donneurs : au vu des très bons résultats fonctionnels, des délais courts d'ischémie chaude et de la disponibilité d'un bilan de qualification complet des greffons (ce qui n'est pas le cas en cas de donneurs DDAC M2), les professionnels présents proposent d'augmenter l'âge maximal des donneurs de 60 à 65 ans.
- CRISTAL Donneur : modifications de certains items dans la base CRISTAL Donneur et en particulier la possibilité de basculer un dossier DDAC M3 vers un dossier EME (sans avoir à ressaisir toutes les données initiales) si le malade est passé finalement en état de mort encéphalique durant la phase de qualification des organes. Certaines variables nécessitent d'être explicitées comme celles concernant la déventilation/extubation, les modalités de pose de la CRN, ou supprimées comme la diurèse horaire (sur des délais de phase agonique inférieurs à une heure). Des spécifications techniques seront adressées au service informatique après validation par les coordinations hospitalières de prélèvement des sites pilotes
- Analyse du programme CRISTAL Action, de manière à disposer d'une photographie actualisée des pratiques en réanimation sur les LAT, permettant de construire des projections quant à l'impact de l'ouverture du programme DDAC M3 à d'autres établissements volontaires autorisés au prélèvement d'organes.
- Formation ; actuellement, plusieurs médecins coordinateurs et réanimateurs et des infirmières de coordination hospitalière de prélèvement ont été sollicités par des établissements souhaitant initier ce programme sur leur site hospitalier. Il est fondamental que cette formation soit structurée, encadrée et financée. Le coût pour les établissements est de l'ordre de 30 000 euros pour une formation en externe et de 300 euros pour les formations réalisées en interne et est à ce jour à la seule charge de l'établissement hospitalier avec un risque de veto de la part de l'administration hospitalière. Le programme DDAC Maastricht 3 fait partie des axes de travail du conseil de la formation de l'ABM pour 2016. Concernant la spécificité technique de la perfusion in situ normothermique (CRN) et ex situ en hypothermie sur machine à perfuser, plusieurs formations sont d'ores et déjà opérationnelles à l'initiative de professionnels de la transplantation.
- Moyens humains ; l'implication de la coordination hospitalière de prélèvement est fondamentale et très chronophage. S'agissant d'un nouveau programme, le temps de formation et d'information est très important avec un débriefing systématique pour chaque procédure au sein de la réanimation et du soutien technique pour la formation en interne des personnels médicaux et paramédicaux sur toutes les équipes sur les spécificités du programme comme la CRN.

Lors de la mise en œuvre de la procédure, il est impératif que deux infirmières de la coordination soient présentes en réanimation puis au bloc opératoire. La possibilité de mobiliser une double astreinte en week-end, les jours fériés ou en soirée (pour les procédures initiées en après-midi), est donc demandée par les professionnels. En effet, elle n'est pas prévue dans l'organisation actuelle des coordinations hospitalières de prélèvement (la poursuite de la procédure en week-end et les jours fériés obligerait à faire appel à du bénévolat si on veut éviter l'abandon de la procédure pour des raisons techniques).

- Financement : une valorisation du forfait PO4 (« prélèvement d'organe chez un donneur après arrêt circulatoire ») basée sur une étude médico-économique effectuée de manière prospective, et basée sur une méthodologie commune (grille) devrait être envisagée : les centres de la phase pilote se sont engagés à recueillir les données demandées, après validation concertée d'une grille proposée par l'ABM.

## 6. Conclusions

Outre les bonnes conditions de mise en œuvre relevées au point 5, y compris dans les relations avec les familles, l'évaluation conduite a montré que le protocole a été respecté : conditions éthiques, critères de sélection des donneurs, critères de sélection des receveurs, délais d'ischémie chaude et froide.

L'activité observée est satisfaisante pour un programme ouvert depuis quelques mois sur seulement 4 sites (5<sup>ème</sup> site ouvert seulement depuis décembre 2015).

Toutes les décisions de LAT ont fait l'objet d'une concertation avec l'équipe de soins, avec recours à un consultant extérieur au service en conformité avec les dispositions de la loi du 22 avril 2005 relative aux droits des malades et à la fin de vie. Les motifs d'admission en réanimation sont dominés par les cas neurologiques, en premier lieu l'anoxie.

Dans 2 cas, l'arrêt circulatoire ne s'est pas produit dans les délais impartis par le protocole en faveur du respect du « laisser mourir ».

Les greffes rénales réalisées présentent d'excellents résultats post greffe (3,7% de reprise retardée de fonction en greffe rénale et une valeur moyenne de créatinine excellente).

Les greffes hépatiques sont également très satisfaisantes, avec d'excellents résultats (activité concentrée sur le site de la Pitié-Salpêtrière).

En termes de biovigilance, 2 incidents sont à déplorer :

- un rein prélevé non greffé en juillet 2015 pour causes anatomiques (présence d'artères multiples non compatibles avec l'anatomie du receveur choisi). Ce greffon ayant été déconditionné ne pouvait être proposé à un autre receveur. Le compte rendu d'anatomopathologie conclut à un greffon de bonne qualité.
- un cas de non fonction primaire sur thrombose vasculaire secondaire du greffon en rapport avec les antécédents médicaux du receveur.

Ces bons résultats sont certainement dus à un protocole très précis et consensuel et au choix innovant des professionnels de mettre en place un reconditionnement post ischémique avec le recours à la CRN.

Le prélèvement des poumons est autorisé et prévu dans le cadre du protocole DDAC M3. A ce jour, un seul centre s'est positionné pour le prélèvement et la greffe de poumons. Ce centre (Bicêtre, AP-HP), en convention avec l'équipe de greffe pulmonaire du centre chirurgical Marie-Lannelongue, n'est autorisé que depuis 1 mois et n'a pas encore initié de procédure.

Afin d'aider les centres pilotes à démarrer le prélèvement pulmonaire, une réunion technique est prévue fin janvier 2016 à l'Agence de la biomédecine pour préciser et éventuellement modifier certains points de la procédure de prélèvement pulmonaire sous circulation régionale normothermique.

## **7. Les propositions d'évolution du programme**

### **1) Etendre l'âge maximal des donneurs.**

Le retour d'expérience des centres pilotes lors de la réunion du comité de suivi confirme la disponibilité d'un bilan de qualification des organes comparable à celui obtenu pour un donneur en état de mort encéphalique ainsi que des délais d'ischémie chaude relativement courts.

Ces deux éléments sont donc tout à fait rassurants pour envisager une extension de l'âge maximal des donneurs de 60 à 65 ans inclus, ce qui devrait par ailleurs améliorer le recensement au regard de l'âge moyen des malades faisant l'objet d'une procédure de LAT en réanimation.

Il faut savoir que le score d'attribution des greffons rénaux prend en compte l'appariement d'âge entre donneur et receveur.

Cette proposition doit faire l'objet d'un amendement au protocole et sera discuté au prochain comité médical et scientifique de l'Agence de la biomédecine.

### **2) Ouvrir le programme à d'autres établissements hospitaliers**

Les conclusions de cette phase pilote sont très positives avec un retour tout à fait rassurant de la part de professionnels des sites engagés dans ce protocole, des procédures de limitation ou arrêt des thérapeutiques qui se sont déroulées selon les dispositions réglementaires, des conditions d'inclusion et d'exclusion et des délais d'ischémie chaude et froide respectés et des proches qui ont le plus souvent évoqué le don d'organes avant l'intervention de la coordination hospitalière de prélèvement et ont témoigné à maintes reprises de la qualité de l'accompagnement par l'équipe de réanimation et de la coordination hospitalière de prélèvement tout au long de la procédure et aussi au décours pour ceux qui le souhaitaient.

Enfin il a pu être vérifié que les outils mis en place pour la collecte des données, relatives d'une part à la prise en charge du donneur et d'autre part aux résultats des greffes sont opérationnels et la saisie exhaustive avec une évaluation complète du programme dès la fin de la phase pilote.

Il paraît donc envisageable d'étendre ce programme à d'autres centres hospitaliers, volontaires pour mettre en œuvre ce programme dans leur établissement, dans les mêmes conditions que les sites pilotes déjà engagés, à savoir :

- être autorisé au prélèvement d'organes ;
- être expérimenté 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 ;
- 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 dans le cadre d'une convention avec l'Agence de la biomédecine.

Pour accompagner les centres hospitaliers qui souhaitent mettre en place le programme DDAC M3, deux documents ont été élaborés pour aider les établissements candidats.

Le premier détaille les prérequis pour la mise en place d'un programme M3 dans un établissement hospitalier (Annexe 1) et le second précise les pièces indispensables pour la composition du dossier de candidature pour être autorisé au prélèvement sur donneurs décédés après arrêt circulatoire de la catégorie III de Maastricht (Annexe 2).

Dans le 1<sup>er</sup> document, il est mentionné l'importance de l'organisation d'une réunion d'information sur site en présence des professionnels médicaux et paramédicaux et de la direction générale de l'établissement. Cette réunion, à laquelle sont invités des représentants de l'Agence de la biomédecine (les copilotes du projet et les représentants du SRA concerné), a pour objectif de présenter le protocole national, les procédures locales. Elle doit permettre aux professionnels d'exprimer leurs doutes ou leurs désaccords, de poser toutes les questions nécessaires. Cette réunion a pour but de communiquer en toute transparence sur le projet et de fédérer l'ensemble des professionnels sur le projet.

Une fois les procédures établies, l'ensemble du dossier devra être adressé à l'Agence. Après lecture et d'éventuelles corrections du protocole local, une visite sur site sera organisée en vue de la signature de la convention liant la direction du site et la direction de l'Agence.

# LEXIQUE

---

**ABM** : Agence de la biomédecine

**CCNE** : Comité consultatif national d'éthique

**CME** : Commission médicale d'établissement

**CMS** : Conseil médical et scientifique de l'Agence de la biomédecine

**CO** : Conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine

**CHC** : Carcinome hépato-cellulaire

**CRN** : Circulation régionale normothermique

**DDAC MII** : Donneur décédé après arrêt circulatoire dans la catégorie de 2 de Maastricht

**DDAC MIII** : Donneur décédé après arrêt circulatoire dans la catégorie de 3 de Maastricht

**Donneur SME** : Donneur en état de mort encéphalique

**DFG** : Débit de filtration glomérulaire

**ICF** : Ischémie chaude fonctionnelle

**IF** : Ischémie froide

**LAT** : Limitation ou arrêt des thérapeutiques

**NSE** : Neuron-Specific Enolase - (*un taux supérieur à 33µg/l est considéré comme un élément pronostique défavorable*)

**OPECST** : Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques

**PNRG** : Pôle national de répartition des greffons de l'ABM

**PS100** : Protéine S100 - (*un taux supérieur à 33µg/l est considéré comme un élément pronostique défavorable*)

**RNR** : Registre national des refus

**SSPI** : Service de soins post interventionnels

# REMERCIEMENTS

---

Les professionnels médicaux et paramédicaux des services de réanimation, des blocs opératoires et des coordinations hospitalières de prélèvement d'organes et de tissus de :

**Anecy**  
**La Pitié Salpêtrière**  
**Nantes**  
**La Roche sur Yon**

Les équipes chirurgicales et médicales de greffe de :

**Angers**  
**Grenoble**  
**La Pitié Salpêtrière**  
**Le Kremlin Bicêtre**  
**Lyon**  
**Nantes**  
**Poitiers**  
**Saint Louis**  
**Tours**

Le Pôle évaluation de l'Agence de la biomédecine :

**LEGEAI Camille**  
**DURAND Louise**  
**SAVOYE Emilie**