

**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 Régis Bronchard, Dr Laurent Durin,
Direction générale médicale et scientifique de l'Agence de la biomédecine

Membres du comité de pilotage 2013-2018

Nom	Représentant
ANTOINE Corinne (DPGOT – St Denis)	Pilote groupe de travail - Agence
AUDIBERT Gérard (Nancy)	SFAR ¹
BADET Lionel (Lyon)	AFU ²
BARROU Benoit (La Pitié, Paris)	SFT ³ pour le Rein
BEYDON Laurent (Angers)	SFAR
CHARPENTIER Julien (Cochin, Paris)	CMS ⁴
CONTI Filomena (St Antoine, Paris)	SFT pour le Foie
DONDERO Federica (Beaujon, Clichy)	ACHBT ⁵
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 ⁶ 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 ⁷
LOGEROT Hélène (St Denis)	Agence de la biomédecine - OFAS
MAL Hervé (Bichat, Paris)	SPLF ⁸
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 ⁹
RIOU Bruno (La Pitié, Paris)	SFMU ¹⁰
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 ¹¹
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 ¹² Agence
THOMAS Pascal (Marseille)	SFCTCV ¹³
THUONG Marie (Pontoise)	SRLF
VIDECOQ Michel (Nantes)	CH de prélèvement d'organes

¹ SFAR : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation

² AFU : Association française d'urologie

³ SFT : Société Francophone de Transplantation

⁴ CMS : Comité médical et scientifique de l'Agence de la biomédecine

⁵ ACHBT : Association de chirurgie hépato-biliaire et de transplantation hépatique

⁶ CH : Coordination hospitalière

⁷ SRLF : Société de Réanimation de Langue Française

⁸ SPLF : Société de pneumologie de langue française

⁹ AFEF : Association française pour l'étude du foie

¹⁰ SFMU : Société Française de Médecine d'Urgence

¹¹ AFCH : Association Française des Coordonnateurs Hospitaliers

¹² CO : Conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine

¹³ SFCTCV : Société française de chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

Membres du comité de pilotage renouvelé en novembre 2018

Experts désignés par les sociétés savantes

Société Française d'Anesthésie et de Réanimation

- AUDIBERT Gérard (Nancy)
- GREGOIRE Arnaud (Lyon HCL)
- CHEISSON Gaelle (Le Kremlin-Bicêtre APHP)
- VEBER Benoit (Rouen)
- PUYBASSET Louis (La Pitié, APHP Paris)

Société de Réanimation de Langue Française

- ROCH Antoine (La Rochelle)
- MARTIN-LEFEVRE Laurent (La Roche sur Yon)
- MEGARBANE Bruno (Lariboisière, Paris)
- GAY Samuel (Annecy)
- CHARPENTIER Julien (Cochin APHP Paris)

Société Française de Médecine d'Urgence

- RIOU Bruno (La Pitié, Paris)

Société de réanimation et d'anesthésie réanimation pédiatrique

- DAUGER Stéphane pour GFRUP
- LAFFARGUE Anne pour l'ADARPEF

Société francophone de transplantation :

- BARROU Benoit (CRN) (La Pitié, APHP Paris)
- CONTI Filomena (Foie) (La Pitié, APHP Paris)
- ROUX Antoine (Poumons) (Foch, Suresnes)
- THIERRY Antoine (Rein) (Poitiers)

Association française pour l'étude du foie

- CONTI Filomena (La Pitié, APHP Paris)

Société française de chirurgie thoracique et de chirurgie cardio-vasculaire

- SAGE Edouard (Foch, Suresnes)
- MERCIER Olaf (CMLL, Plessy Robinson)

Association française d'urologie

- BADET Lionel (Lyon)

Société française de néphrologie, dialyse et transplantation :

- DANTAL Jacques (Nantes)

Membres de coordinations hospitalières de prélèvement d'organes

- VENHARD Jean Christophe (Tours)
- BOURSIER Laurent (Poitiers)
- ROUSSIN France (Saint Louis, Paris)
- JOSEPH Liliane (Kremlin-Bicêtre)
- DOREZ Didier (représentant formation, Annecy)
- CORNUAULT Matthieu (représentant formation, Nantes)

Agence de la biomédecine

- LAMRAOUI Mériam
- BASTIEN Olivier
- ANTOINE Corinne

SOMMAIRE

PARTIE I : UN PROTOCOLE NATIONAL	1
A. Le contexte réglementaire	1
B. Les principes du protocole national	2
1) La sélection des donneurs et des receveurs	2
2) Le respect des délais d'ischémie avec :	3
3) La mise sous circulation régionale normothermique	3
4) Le recours à la perfusion ex vivo	4
C. Formation	4
D. Création d'un registre spécifique concernant les malades faisant l'objet d'un arrêt des thérapeutiques actives et d'une démarche en vue du don de leurs organes	5
E. Résultats du programme DDAC M3 entre 2015 et 2018	5
F. Les aspects médico-économiques	8
1) Le financement de l'activité de la coordination hospitalière de prélèvement : forfait CPO : forfait de base et suppléments	8
2) Le financement du prélèvement : forfaits prélèvement d'organe (PO)	11
PARTIE II : ETAPES DU PROCESSUS DE PRISE EN CHARGE DES DONNEURS A RESPECTER	13
A. Décision de limitation ou d'arrêt des thérapeutiques actives (ATA). Information des proches sur l'ATA	13
B. Recensement d'un donneur potentiel. Première évaluation	15
C. Recherche de l'opposition et de contre-indications au don d'organes et de tissus	17
D. Mise en œuvre de l'arrêt des thérapeutiques actives et début de la phase agonique	18
1) Les traitements	18
2) Les conditions d'arrêt de la ventilation assistée	18
3) Le lieu de réalisation de l'arrêt des thérapeutiques actives (ATA)	18
4) Définition et délimitation des délais	20
E. Déclaration du décès	24
PARTIE III : PERFUSION NORMOTHERMIQUE IN SITU, PRELEVEMENT DES ORGANES ET MODALITES DE PRESERVATION	25
A. Modalités de préservation des organes après le constat de décès et avant le prélèvement	25
1) Préservation des voies aériennes si prélèvement pulmonaire	25
2) Pas de recours à la CRN	25
3) Mise en place d'une circulation régionale normothermique (CRN)	25
B. Le prélèvement d'organes et de tissus	27
1) Prélèvement chirurgical des reins et perfusion hypothermique	27
2) Prélèvement chirurgical du foie	28
3) Le prélèvement chirurgical du pancréas	28
4) Prélèvement chirurgical des poumons et réhabilitation ex-vivo des poumons	29
5) Les prélèvements de tissus	32
PARTIE IV : CONDITIONS DE REALISATION DES GREFFES D'ORGANES	33
A. La greffe rénale	33
1) Les résultats de la greffe rénale à partir de donneurs décédés de la catégorie III de Maastricht	33
2) Les résultats des 500 premières greffes rénales réalisées en France entre 2015 et 2018	34
3) Les critères retenus pour le protocole national	34
4) Répartition et attribution des greffons rénaux	37
B. La greffe hépatique	40
1) Les résultats de la greffe hépatique à partir de donneurs DDAC M3	40
2) Les résultats des 123 greffes hépatiques réalisées entre 2015 et 2018	41
3) Les critères retenus pour le protocole national	41
4) Critères d'attribution des greffons hépatiques	42
C. La greffe pancréatique : pancréas organe et îlots de Langerhans	45
1) Les résultats de la greffe pancréatique à partir de donneurs DDAC M3	45
2) Les critères retenus pour le protocole national	45
3) Critères d'attribution des greffons pancréatiques	47
D. La greffe pulmonaire	50
1) Les résultats de la greffe pulmonaire à partir de donneurs décédés de la catégorie III de Maastricht	50
2) Les résultats observés en greffe pulmonaire entre 2016 et 2018	51
3) Les critères retenus pour le protocole national	51
4) Règles de répartition des greffons pulmonaires	54
BIBLIOGRAPHIE THEMATIQUE	56

PARTIE I : UN PROTOCOLE NATIONAL

A. Le contexte réglementaire

L'article R.1232-4-1 et ses arrêtés d'application (Arrêté du 1er août 2014 et Arrêté du 13 avril 2018) prévoient que des prélèvements de reins, de foie, de poumons et de pancréas peuvent être effectués sur les personnes présentant un arrêt cardiaque et respiratoire persistant, appelés prélèvements sur donneurs décédés après arrêt circulatoire (1). 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.

Lors d'une réunion à Maastricht en 1995 (2) 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 TO 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 (3) :

- 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 posant chacune des questions éthiques et logistiques différentes (4). Les catégories I et II posent en particulier le problème de la recherche en urgence d'une éventuelle opposition au don d'organe 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 équipes médicales pré hospitalières. La catégorie III implique qu'il y ait une décision de limitation ou d'arrêt des thérapeutiques (LAT). Cette dernière reste un sujet délicat et complexe en France, malgré l'adoption en 2005 de la loi relative aux droits des malades et à la fin de vie (dite Loi Léonetti) (5) et en février 2016 de la Loi « Claeys Leonetti » créant de nouveaux droits pour les personnes malades en fin de vie (6).

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.

Le prélèvement des reins et du foie était déjà autorisé (7,8), respectivement depuis 2005 et 2008, à l'occasion de la mise en place du programme de prélèvements sur donneurs décédés après arrêt circulatoire de la catégorie II de Maastricht.

Le prélèvement pulmonaire est autorisé depuis le 1^{er} août 2014 (9)

Le prélèvement pancréatique est autorisé depuis le 13 avril 2018 (10)

B. Les principes du protocole national (11)

- Respect à l'échelon national des recommandations éthiques et organisationnelles concernant le recensement et le prélèvement des donneurs faisant l'objet d'une décision d'arrêt des thérapeutiques actives, en conformité avec la loi relative aux droits des malades et à la fin de vie.
- Obtenir des résultats post greffe comparables à ceux obtenus à partir de sujets en état de mort encéphalique (SME) dits optimaux, alors que les données de la littérature et les modèles de score pronostique identifient clairement les greffons issus de donneurs décédés après arrêt circulatoire comme des organes dits à critères élargis, c'est à dire avec des résultats post greffe inférieurs à ceux obtenus à partir de donneurs SME optimaux.

Pour parvenir à cet objectif, le protocole a été conçu de manière à exclure ou limiter au maximum les facteurs aggravant les lésions induites par l'ischémie chaude (12–16).

1) La sélection des donneurs et des receveurs

✓ Des donneurs :

- Sur l'âge (< 61 ans jusqu'en mai 2017, puis < 66 ans jusqu'en juin 2018 et désormais < 71 ans) ;
- Sur l'absence de défaillance d'organe, en écartant de la greffe une défaillance aigue ou chronique pour l'organe considéré.

✓ Des receveurs, en excluant:

- Les patients en attente de retransplantation (résultats post greffe significativement inférieurs à ceux obtenus en cas de greffons issus d'un SME en greffe rénale, pancréatique et hépatique) ;
- Les malades en défaillance hémodynamique (signifiant une période supplémentaire d'hypoperfusion pour l'organe greffé) ;
- Les greffes HLA incompatibles d'où le recours au crossmatch virtuel.

2) Le respect des délais d'ischémie avec :

- ✓ Une phase agonique < 3h ;
- ✓ Une phase d'ischémie chaude fonctionnelle et une phase d'asystolie maîtrisées ;
- ✓ Un délai d'ischémie froide le plus court possible pour tous les organes.

Définition

La phase agonique s'étend du début de mise en œuvre de l'arrêt des thérapeutiques actives jusqu'à l'arrêt circulatoire.

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 pulsatilité artérielle enregistrée à l'aide de la ligne artérielle et se termine au moment de la pneumoplégie pour les poumons et au moment du démarrage de la CRN pour les organes intra-abdominaux.

La phase d'ischémie chaude fonctionnelle correspond à l'intervalle de temps durant lequel les organes sont hypoperfusés puis plus du tout perfusés 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 pneumoplégie pour les poumons et au moment du démarrage de la CRN pour les organes intra-abdominaux.

L'ischémie froide correspond à la période de conservation des organes en hypothermie, soit en conservation statique, soit sous machine de perfusion hypothermique.

Les durées d'ischémie autorisées pour la première version du protocole 2014-2018 :

Organes	Phase agonique	Ischémie chaude fonctionnelle	Arrêt circulatoire	Ischémie froide
Reins	< 3 h	≤ 120 minutes		≤ 18 heures
Foie	< 3 h	≤ 30 minutes		≤ 8 heures
Pancréas	< 3 h	≤ 30 minutes		≤ 12 heures pour la greffe de pancréas organe
Poumons	< 3 h	≤ 90 minutes	≤ 60 minutes	Le plus rapide possible

3) La mise sous circulation régionale normothermique

- ✓ Permet la récupération des dommages cellulaires induits par l'ischémie chaude (17–19).
- ✓ Les canules sont posées après la déclaration de décès et un ballonnet intra-aortique est positionné dans l'aorte thoracique, empêchant la reperfusion du cerveau et du cœur.
- ✓ Recours obligatoire pour le prélèvement et la greffe hépatique et pancréatique, fortement recommandée pour la greffe rénale.

Organes	Perfusion in situ normothermique	Durée minimale	Durée maximale
Reins	Recommandée+++ Obligatoire si inscrit dans le protocole local	> 60 min	≤ 4 heures
foie	obligatoire	> 60 min	≤ 4 heures
Pancréas	obligatoire	> 60 min	≤ 4 heures
Poumons	NA		

4) Le recours à la perfusion ex vivo

Après le prélèvement pour les reins et les poumons de manière à optimiser les conditions de préservation, permettre une réhabilitation de l'organe et une évaluation de sa viabilité (20,21)

Organes	Perfusion ex vivo	Durée minimale	Durée maximale
Reins	Hypothermique obligatoire	> 2 heures	IF ≤ 18 heures
foie	NA		
Pancréas	NA		
Poumons	Normothermique oxygénée obligatoire	Selon le protocole local	

Dans le cadre du protocole national, les équipes de greffe d'organes s'engagent à :

- Respecter toutes les conditions du protocole national et celles inscrites dans le protocole local, en particulier les critères de sélection des receveurs, et de tout mettre en œuvre pour le recours à la perfusion ex vivo pour les greffons rénaux et pulmonaires.
- Déclarer les événements graves : perte de greffons, décès du receveur, leurs causes et l'éventuel lien avec le type de prélèvement (en lien avec l'arrêt circulatoire prolongé).
- Mettre à jour de CRISTAL receveurs: recueil des données concernant la réalisation de la greffe, le fonctionnement immédiat ou retardé des greffons, la survenue d'éventuelles complications post greffe, la perte du greffon, le décès du receveur et les nouvelles à 1 an.

C. Formation

L'Agence de la biomédecine propose une offre de formation notamment par le biais de sa plateforme de télé enseignement. Si vous souhaitez vous inscrire à ce parcours de formation, vous devez prendre contact avec votre service régional de l'Agence de biomédecine.

Deux types de parcours de téléenseignement sont prévus :

- Un parcours initial d'information (parcours niveau 1) reprenant les fondamentaux du protocole (cadre législatif, stratégie d'implantation, étapes de la procédure et de la prise en charge, bibliographie). Ce parcours est ouvert à tous.

- Un second parcours (parcours niveau 2) réservé aux équipes désireuses de mettre en place le protocole dans leur établissement et ayant formalisé ceci par le biais d'une lettre d'intention adressée à l'Agence de la biomédecine. Ce parcours reprend de manière détaillée les particularités de l'entretien, la mise en place et la gestion de la CRN, les modalités pratiques de prélèvement des différents greffons, le dossier Cristal donneur M3, des exemples de situation clinique, ...).

Par ailleurs, en lien avec le parcours de niveau 2, l'Agence de la biomédecine propose, par le biais des binômes régionaux, une session (1 à 2 jours selon les centres) de formation par simulation dans des centres agréés. Cette session est ouverte aux référents des équipes médico-chirurgicales ayant suffisamment progressé dans la rédaction des procédures propres à leur centre hospitalier.

Les différentes étapes de la procédure y sont développées ce qui permet aux équipes de tester les procédures locales, de les réajuster si besoin, et d'optimiser les interactions des professionnels au sein de l'équipe.

D. Création d'un registre spécifique concernant les malades faisant l'objet d'un arrêt des thérapeutiques actives 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 l'arrêt des thérapeutiques actives.
- Recueillir des informations sur les critères ayant amené à poser l'indication d'ATA, conformément à la réglementation en vigueur
- Recueillir les modalités de mise en œuvre de l'arrêt des thérapeutiques actives.
- Connaître le devenir de toutes ces procédures d'ATA ayant fait l'objet d'une démarche de don d'organes, quelle que soit la raison de l'échec de la procédure : refus du malade rapporté par les proches, découverte d'une contre-indication, phase agonique ou d'arrêt circulatoire trop longue, ...

Il est demandé aux coordinations hospitalières de saisir toutes ces informations, d'être précises concernant les motifs d'arrêt de la procédure de don d'organes, pour permettre une évaluation de qualité du programme.

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

E. Résultats du programme DDAC M3 entre 2015 et 2018

Entre 2015 et 2018, 566 donneurs ont été recensés sur 26 sites autorisés et 287 ont été prélevés d'un organe.

Année	2015	2016	2017	2018	2019
Nombre de centres actifs	4	9	20	26	35

L'analyse des données issues du registre CRISTAL donneurs DDAC M3 confirme le respect des recommandations éthiques et organisationnelles établies par les sociétés savantes SFAR, SRLF et SFMU (registre spécifique DDAC M3 enregistrant les modalités de décision et de réalisation de l'arrêt des thérapeutiques actives) :

- Décision collégiale pour la décision d'arrêt des thérapeutiques actives (ATA).
- Recours systématique à un ou plusieurs consultants extérieurs.
- Délai moyen de 10 jours entre l'admission en réanimation et la décision d'ATA, ce délai étant utilisé pour réaliser les investigations nécessaires pour évaluer le pronostic neurologique (95% des donneurs prélevés ont eu au moins 1 examen, 63% ont eu 2 examens ou plus, 31% ont eu 3 examens ou plus, comprenant l'EEG, le scanner, l'IRM, les potentiels évoqués et les biomarqueurs).

Le profil des donneurs s'avère différent de celui décrit dans les séries anglo-saxonnes avec en particulier :

- Un délai entre l'admission et la décision d'ATA > 8 jours (moyenne : 10,6 jours (11 jours si prélevé), médiane 6,5 jours) ;
- 55% des donneurs prélevés présentent des lésions cérébrales post anoxiques après arrêt cardiaque récupéré (versus 25% des donneurs prélevés au Royaume Uni) et peu de donneurs recensés après AVC hémorragique (à l'inverse des anglo-saxons 45%) ;
- Une hausse progressive dans le temps du motif d'admission « arrêt cardiaque récupéré ».

L'âge moyen des donneurs prélevés a progressé de 49 à 52,1 ans en 4 ans (hausse de l'âge maximal autorisé de 60 à 65 ans inclus en mai 2016).

Le taux de conversion recensés/ prélevés est de 50% avec :

- Un arrêt de procédure pour cause d'opposition au don de 30%, taux comparable à celui observé pour les donneurs recensés en état de mort encéphalique (30,5%) ;
- 7-8% de contre-indications médicales ;
- 5% d'échecs de procédures pour raisons logistiques ou pour instabilité hémodynamique ;
- 18 incidents techniques lors de la pose ou du fonctionnement de la CRN ;
- La non survenue de l'arrêt circulatoire dans les 3 heures suivant l'arrêt des thérapeutiques actives pour une vingtaine de cas.

L'analyse des données de CRISTAL DDACM3 révèle la présence d'un diabète (insulino-requérant ou non) et d'une HTA chez respectivement 18% et 47% des donneurs DDAC M3 âgés de 60 à 65 ans alors que 35% n'ont ni diabète, ni HTA dans cette tranche d'âge.

Tous les délais d'ischémie chaude imposés par le protocole national ont été respectés :

- Délai de la phase agonique : moyenne 23 min, médiane 15 min, Q1-Q3 11-21 min.
- Délai d'ischémie chaude fonctionnelle : moyenne 27 min, médiane 26 min, Q1-Q3 20-31 min.
- La phase d'asystolie qui comprend le délai de « no touch » (5 min) avant la déclaration de décès et le temps de pose des canules de la CRN et de sa mise en route est en moyenne de 22 min (médiane 19 min), mais sans impact sur la qualité des résultats post greffe grâce à la période de reperfusion normothermique et oxygénée des organes intraabdominaux.

Délais de la procédure pour le prélèvement des donneurs décédés après arrêt circulatoire suite à limitation ou arrêt des thérapeutiques (catégorie 3 de Maastricht) prélevés d'au moins un organe (période 2014-2018)

	N	moyen	minimum	maximum
Délai phase agonique (min)	282	23	1	180
Délai asystolie - organes abdominaux (min)	281	22	6	68
Délai asystolie - poumons (min)	26	52	17	115
Délai ischémie chaude fonctionnelle - organes abdominaux (min)	281	28	7	83
Délai ischémie chaude fonctionnelle - poumons (min)	26	58	28	127
Délai CRN perfusion - organes abdominaux (min)	279	165	50	268
Délai CRN perfusion - poumons (min)	25	37	10	101

Au total, 649 greffes d'organes ont pu être réalisées en 4 ans grâce à ce programme, dont 504 greffes rénales (93% des reins prélevés sont greffés), 123 greffes hépatiques (87,3% des foies prélevés sont greffés) et 22 greffes pulmonaires (5 poumons finalement non greffés grâce à l'évaluation par la perfusion ex vivo). Les résultats sont détaillés dans les chapitres respectifs dédiés à chacun des trois organes : rein, foie, poumons.

Une ouverture du programme au prélèvement et à la greffe de pancréas organe ou d'ilots de Langerhans est effective depuis novembre 2018 avec désormais trois centres préleveurs autorisés et 2 équipes de greffe pour la greffe pancréas-rein mais aucune greffe n'a été réalisée en 2018.

F. Les aspects médico-économiques

Préambule

Dans le cadre du financement des établissements de santé par la tarification à l'activité (T2A), le recensement des donneurs, le prélèvement chirurgical et la greffe proprement dite font l'objet de financements spécifiques, annuels (CPO, FAG) ou au fur et à mesure (PO).

Pour financer les activités des coordinations hospitalières de prélèvement : le forfait annuel dit CPO, versé en début d'année, sur la base de l'activité de l'année antérieure.

L'activité de prélèvement multi-organes est financée « au fil de l'eau », par un forfait appelé PO, décliné selon le ou les organes prélevés.

Les séjours de greffe sont financés comme tous les autres séjours hospitaliers, par un groupe homogène de séjour (GHS), décliné par organe et niveaux de sévérité. En sus, le forfait annuel greffe, ou FAG, est 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).

1) Le financement de l'activité de la coordination hospitalière de prélèvement : forfait CPO : forfait de base et suppléments

Le forfait de base CPO est décliné **selon l'autorisation** de l'établissement et le nombre de donneurs recensés, prélevés ou non ; des suppléments viennent s'ajouter à ce forfait de base et sont cumulables :

- Selon le nombre de donneurs de tissus prélevés ;
- Selon les activités de la coordination : nombre de prélèvements dans le cadre du protocole Maastricht 2, réseau de prélèvement (en différenciant selon le nombre d'établissements « satellites ») ; mise en œuvre du programme Cristal Action

Ces forfaits sont susceptibles d'évoluer chaque année selon les décisions conjointes du ministère de la Santé et de l'Assurance Maladie.

a) Forfait de base : basé sur le nombre de donneurs recensés.

Tous les types de donneurs sont pris en compte : mort encéphalique (DDME), arrêt circulatoire contrôlé ou non (DDAC), sans différence de montant selon le mode de décès.

Les différents niveaux de forfaits de base sont décrits dans le tableau ci-dessous :

Forfait de base	Type d'autorisation de la coordination hospitalière de prélèvement	Activité prise en compte	Nombre de donneurs recensés (DDME, DDAC)	Montant du forfait de base
D	<i>Autorisation prélèvement de tissus uniquement</i>	<i>Prélèvement de donneurs de tissus</i>	à partir de 5	25 000 €
F1	Autorisation prélèvement d'organes et de tissus	Recensement de donneurs d'organes et prélèvement de tissus	de 1 à 4	55 000 €
F2			de 5 à 9	110 000 €
F3			de 10 à 14	165 000 €
F4			de 15 à 19	215 000 €
F5			de 20 à 29	265 000 €
F6			de 30 à 39	315 000 €
F7			de 40 à 49	365 000 €
F8			de 50 à 59	415 000 €
F9			de 60 à 74	465 000 €
F10			de 75 à 89	515 000 €
F11			de 90 à 104	565 000 €
F12			de 105 à 119	615 000 €
F13			de 120 à 134	665 000 €

Au-delà de 135 donneurs, le forfait de base augmente de 50 000 € par palier de 20 donneurs

- b) Supplément tissus : lorsqu'un prélèvement de tissus est effectué, il ouvre droit à un supplément tissu. Ici, c'est le donneur qui est comptabilisé (1 donneur pour 2 cornées, + compté autant de fois qu'il y a de types d'autres tissus prélevés). A noter qu'il existe un seuil minimal de 10 donneurs prélevés pour la cornée.

Libellé	Nombre de donneurs décédés prélevés de cornées (en chambre mortuaire ou lors d'un PMOT)	Forfait
CO1	de 10 à 19 donneurs prélevés de cornées	21 910 €
CO2	de 20 à 39	30 710 €
CO3	de 40 à 69	39 510 €
CO4	de 70 à 109	48 310 €
CO5	110 et +	57 110 €

Libellé	Nombre de donneurs décédés prélevés d'os et de tissus mous de l'appareil locomoteur + nombre de donneurs prélevés de vaisseaux (veines et artères) + nombre de donneurs prélevés de valves cardiaques + nombre de donneurs prélevés de peau	Forfait
AT1	de 5 à 9 donneurs prélevés d'autres tissus	12 520 €
AT2	de 10 à 14	21 320 €
AT3	de 15 à 24	30 120 €
AT4	de 25 à 44	38 920 €
AT5	45 et +	47 720 €

c) Depuis 2016, d'**autres suppléments** ont été créés pour prendre en compte de manière plus qualitative les activités suivantes :

Libellé	Critères	Forfait
DDAC	Coordination recensant au moins 6 donneurs décédés après arrêt circulatoire (M2) par an	40 000 €
ROP1	Réseau opérationnel de proximité composé de 1 ou 2 établissements de santé (non autorisés au prélèvement d'organes)	10 000 €
ROP2	Réseau opérationnel de proximité composé de 3 établissements de santé et plus (non autorisés au prélèvement d'organes)	20 000 €
CA	Coordination mettant en œuvre le programme CRISTAL ACTION dans sa totalité	15 000 €

Remarque concernant le supplément M2 du tableau ci-dessus : ce supplément a été créé pour soutenir l'activité DDAC M2, et inciter les établissements à s'engager dans cette activité à un niveau minimum justifiant une astreinte paramédicale de coordination supplémentaire.

Fin 2018, l'Agence de la biomédecine a obtenu une dotation exceptionnelle supplémentaire de près de 300 000 € destinée aux coordinations hospitalières de prélèvement pour l'activité DDAC M3 (7 établissements destinataires en 2019, sur la base de leur activité 2018).

En 2019, la DGOS, sur proposition de l'Agence, a validé la création d'un supplément pérenne, prenant en compte les DDAC M2 et M3. Toutefois, afin de soutenir l'efficacité du prélèvement, cette incitation financière sera attribuable aux établissements autorisés au M3 pour *plusieurs* organes, et l'indicateur sera le nombre de donneurs M3 recensés chez qui *au moins un organe autre que le rein* a été proposé à la répartition (ref la plaquette financement T2A).

2) Le financement du prélèvement : forfaits prélèvement d'organe (PO)

Ces forfaits sont destinés à couvrir les charges liées au prélèvement multi-organe (occupation des blocs opératoires, bilan et typage HLA des donneurs, restitution et transport du corps du donneur, conservation des organes) ; ils sont versés à l'établissement siège du prélèvement, et aussi à l'établissement de rattachement de l'équipe chirurgicale. Ces forfaits sont versés au fil de l'eau (leur facturation est liée au séjour PMSI du donneur).

a) Forfait destiné à l'établissement siège du PMO

Lors de la mise en place du programme DDAC M2 en 2006, il a été créé un forfait spécifique, appelé **PO4**.

Depuis 2016, le montant du forfait PO4 a été fixé à 13 600 € (à noter : le PO4 est le plus élevé des forfaits PO ; son montant est à comparer aux 8 500 € du forfait PO3, facturant le prélèvement multi-organes sur DDME).

Pour les DDAC M3, il a été décidé d'appliquer le même niveau de forfait que celui réservé au DDAC M2 : soit le PO4.

Tableau des forfaits PO destinés à l'établissement siège du prélèvement :

FORFAITS PO DE PRÉLÈVEMENT (A destination de l'établissement siège du prélèvement)		Tarifs 2019	
		Public	Privé
PO 1	Prélèvements du ou des reins et/ou du foie sur une personne en état de mort encéphalique	7 344,59 €	5 653,87 €
PO 2	Prélèvements du ou des reins, du foie, du cœur, du pancréas, du ou des poumons et/ou de l'intestin, ou prélèvement d'au moins 7 organes sur une personne en état de mort encéphalique	10 337,36 €	8 588,62 €
PO 3	Autres prélèvements d'organes sur une personne en état de mort encéphalique	8 499,95 €	6 799,83 €
PO 4	Prélèvement(s) d'organe(s) sur une personne décédée après arrêt circulatoire	13 621,76 €	(7 915,43 €

Retenir que **tout prélèvement** effectué chez un donneur DDAC, **M2 ou M3**, quel que soit le ou les organes prélevés, entraîne la facturation d'un forfait PO4 par l'établissement siège du PMO.

b) Forfait(s) destiné(s) à(aux) l'établissement(s) de rattachement du (des) chirurgien(s) préleveur(s)

Ils se déclinent selon le ou les organes prélevés, indiqués dans le tableau suivant :

FORFAITS PO DE PRÉLÈVEMENT (A destination de l'établissement de rattachement de l'équipe chirurgicale de prélèvement)		Tarifs 2019	
		Public	Privé
PO 5	Prélèvement de rein(s) sur une personne en état de mort encéphalique ou décédée après arrêt circulatoire	405,39 €	405,39 €
PO 6	Prélèvement du foie sur une personne en état de mort encéphalique ou décédée après arrêt circulatoire	405,39 €	405,39 €
PO 7	Prélèvement de poumon(s) sur une personne en état de mort encéphalique ou décédée après arrêt circulatoire	516,87 €	516,87 €
PO 8	Prélèvement de cœur ou du bloc «cœur poumon» sur une personne en état de mort encéphalique	486,47 €	486,47 €
PO 9	Prélèvement de pancréas sur une personne en état de mort encéphalique ou décédée après arrêt circulatoire	608,08 €	608,08 €
PO A	Prélèvement et mise sous machine à perfusion des deux reins sur une personne en état de mort encéphalique	809,29 €	809,29 €

N.B. : le forfait POA, prélèvement des reins avec mise sous machines à perfusion, est réservé aux donneurs EME ; en effet, pour les DDAC, la CRN et la mise des reins sous machines à perfusion ont été inclus dans le forfait PO4 décrit ci-dessus.

A noter que par ailleurs, le financement de la **perfusion** des organes se fait, pour les reins et le poumon, via le **forfait annuel greffe** (FAG¹⁴) ; en effet, ce qui a prévalu pour cette répartition des financements c'est la question de l'achat et la maintenance des matériels de perfusion (machine et consommables) : il s'agit de l'équipe de greffe, le plus souvent pour le rein, toujours pour le poumon.

Pour toute information relative aux financements, se reporter à la plaquette d'information éditée par l'Agence de la biomédecine qui est modifiée chaque année.

¹⁴ Concernant le rein : 8 814€ par tranche de 3 utilisations de machines à perfusion (perfusion des 2 reins) ; Concernant le poumon : 31 340 € par greffe après utilisation de machine de perfusion-ventilation ex vivo.

PARTIE II : ETAPES DU PROCESSUS DE PRISE EN CHARGE DES DONNEURS 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 actives (ATA). Information des proches sur l'ATA

La loi 2005-370 du 22 avril 2005 (5) *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 a rendu, de fait, possible le prélèvement d'organes dans le cadre de la catégorie III de Maastricht.

En effet, les dispositions issues de la loi du 22 avril 2005 relative aux droits des malades et à la fin de vie modifiée par la loi 2016-87 du 2 février 2016 dite « Claeys-Léonetti » (6) indique que les actes médicaux « *ne doivent pas être mis en œuvre ou poursuivis lorsqu'ils résultent d'une obstination déraisonnable. Lorsqu'ils apparaissent inutiles, disproportionnés ou lorsqu'ils n'ont d'autre effet que le seul maintien artificiel de la vie, ils peuvent être suspendus ou ne pas être entrepris*, conformément à la volonté du patient et, ce dernier est hors d'état d'exprimer sa volonté, à l'issue d'une procédure collégiale définie par voie réglementaire ».

La loi no 2016-87 du 2 février 2016 dite « Claeys-Léonetti » réaffirme ces principes et crée de nouveaux droits pour les personnes en fin de vie. Elle introduit notamment dans son contexte d'application, le recours possible à la sédation profonde et continue provoquant une altération de la conscience maintenue jusqu'au décès. Ce droit est également prévu lorsque la personne malade est hors d'état d'exprimer sa volonté et se trouve dans une situation d'obstination déraisonnable définie par la loi. La première phase de la procédure de limitation ou d'arrêt des thérapeutiques est celle de la réflexion et de la décision d'ATA, 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 ATA. La décision médicale d'ATA 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 consulté les directives anticipées, ou à défaut la personne de confiance ou à défaut la famille ou les proches.

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

d'ATA « prend en compte les souhaits que le patient auraient antérieurement exprimés dans des directives anticipées. En l'absence de ces directives, le témoignage de la volonté du patient est recueilli auprès de la personne de confiance, ou à défaut auprès de la famille ou de l'un des proches, La procédure collégiale est engagée à l'initiative du médecin en charge du patient ou à la demande de la personne de confiance, ou à défaut de la famille ou de l'un des proches. La loi « Claeys-Léonetti » précise de plus que les directives anticipées s'imposent dorénavant au médecin.

Enfin, la décision d'ATA 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 ».

A l'issue de toute procédure collégiale, la décision finale d'ATA 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 ou, à défaut la famille ou 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 d'ATA et sur les modalités de sa réalisation.

Le principe retenu est que toutes les décisions d'ATA 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.

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 d'ATA qui le requerrait.

L'Agence de la biomédecine n'est pas missionnée pour intervenir dans l'évolution des bonnes pratiques en réanimation. **Le respect strict des recommandations nationales et internationales, éthiques et techniques, émises par les sociétés savantes est un prérequis (22–25).**

- L'éventualité d'un don d'organes ne doit en rien interférer dans la décision d'ATA.
- Etanchéité des filières : Réanimation (décision et mise en œuvre de l'ATA), Coordination et équipes de Greffe (procédure don d'organes).
- Chronologie : démarche découplée avec différenciation des temps entre discussion et décision d'ATA 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 qui suit la décision d'ATA correspond à la période où le patient est « déclaré mourant » et pendant laquelle les traitements de suppléance vitale sont poursuivis. L'équipe de Coordination Hospitalière est avertie par l'équipe de Réanimation et 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 multi viscérale, ...) éventuellement en sollicitant un avis auprès des régulateurs de l'Agence de la Biomédecine.

En aucun cas un avis de prélevabilité, tant auprès de la Coordination Hospitalière que de l'Agence de la Biomédecine, ne peut être pris si la décision d'ATA n'est pas posée et actée dans le dossier médical ou si les proches n'ont pas adhéré à la décision d'ATA.

Cette démarche de qualification du donneur aboutit au recensement de ce donneur auprès de l'Agence de la Biomédecine. 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 actuellement 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 d'ATA et avant l'approche des familles pour le don d'organes :

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

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 contre-indications habituelles dans le cadre d'un don d'organe :
 - o L'absence d'identité
 - o Les états septiques non contrôlés
 - o L'absence de diagnostic sur la pathologie initiale
 - o La défaillance multi viscérale
 - o Certains cancers (selon référentiels en vigueur)
 - o Les sérologies ou virémies positives faisant l'objet d'une interdiction (décret de sécurité sanitaire) : VHC, VIH, HTLV
 - o Une tuberculose active
 - o La rage, les encéphalites virales
 - o Une suspicion de maladie de Creutzfeldt – Jakob ou situations à risque
- Les contre-indications spécifiques dans le cadre du DDAC M3 :
 - o Âge $\geq$ 71 ans ;
 - o **Les malades dont l'évolution vers la mort encéphalique est prévisible**

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, et respecter les recommandations spécifiques des sociétés de réanimation pédiatriques (en cours d'élaboration).

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 (26) :

"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 et de contre-indications au don d'organes et de tissus.

1. Opposition au don d'organes et de tissus

L'article R.1232-4-4 du code de la santé publique s'applique quelles que soit les modalités de décès (démarche anticipée, donneurs décédés après arrêt circulatoire ...) (27).

Le décret 2016-1118 du 11 août 2016 précise les modalités d'expression du refus de prélèvement d'organes après le décès (28).

En conformité avec l'arrêté du 16 août 2016 portant homologation des règles de bonnes pratiques relatives à l'entretien avec les proches en matière de prélèvement d'organes et de tissus (29), s'il n'existe pas de contre-indication au prélèvement d'organes, la CH mènera 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 (écrit du patient, témoignage de refus de prélèvement d'organes du patient retranscrit par les proches, etc.). Il est à noter que, dans certains cas, après avoir accepté la proposition d'ATA, 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'un ATA. 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 d'ATA.

Il est demandé aux coordinations de rédiger et de mettre à disposition des proches un livret d'information spécifique, qui reprend point par point les informations transmises lors des rencontres et les différentes étapes de la procédure de don avec les coordonnées de la coordination. Ce livret sera annexé au dossier de demande d'autorisation.

La fiche de procédure n°2 décrit les modalités de cet entretien.

La fiche de procédure n°3 décrit les missions de la coordination hospitalière dans le cadre du prélèvement d'organes et de tissus sur sujet décédé après arrêt cardio-circulatoire dans la catégorie III de Maastricht (M3).

D. Mise en œuvre de l'arrêt des thérapeutiques actives et début de la phase agonique

Il apparaît clair et conforme aux recommandations internationales et aux lois (dites Léonetti et Clays-Léonetti) sur la fin de vie que l'arrêt des thérapeutiques actives 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 (cf procédure n°6) doit être transcrite dans le dossier du malade assurant une traçabilité de toutes les étapes (décision d'ATA, synthèse des différentes expertises apportées dans ce dossier et déroulement de l'ATA).

La procédure d'ATA doit être la procédure élaborée dans le service en cas de décision d'arrêt de thérapeutiques actives, conforme à la Loi et aux recommandations des sociétés savantes

1) Les traitements

Les protocoles de sédation/analésie utilisés dans le cadre de l'ATA font partie des procédures rédigées localement et sont conformes à la Loi Clays-Léonetti ainsi qu'aux recommandations des sociétés savantes (30,31). Les agents curarisant 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.

En l'absence de contre-indication, l'administration d'héparine est recommandée et administrée en bolus intraveineux de 300 UI/ kg à l'arrêt des thérapeutiques actives, dans le but de diminuer l'impact négatif de l'hypoperfusion sur la microcirculation 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.

2) Les conditions d'arrêt de la ventilation assistée

Les conditions d'arrêt de la ventilation assistée sont décrites dans la procédure d'ATA du service.

Le choix du sevrage ventilatoire et de ses modalités sont du ressort de l'équipe soignante en fonction des usages déjà en place dans le service de réanimation.

3) Le lieu de réalisation de l'arrêt des thérapeutiques actives (ATA)

L'ATA est réalisé au bloc opératoire :

Cette option implique :

- Que l'équipe soignante, médecin et infirmières, en charge du malade et de la mise en œuvre de l'ATA, reste auprès de leur patient au bloc opératoire jusqu'à la déclaration de décès,
- La mobilisation pendant au minimum 3 heures d'un bloc opératoire et d'une ou plusieurs équipes chirurgicales,

- Le transfert du malade vers le bloc avant la phase d'ATA, 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,
- L'organisation nécessaire de la salle d'opération pour permettre aux proches d'être présent jusqu'à la déclaration du décès, ce point devant être stipulé dans le livret d'information remis aux proches,
- Le nouveau transfert du malade vers la réanimation (chambre ou box de réa bloquée jusqu'à la déclaration du décès) en cas de non survenue du décès du malade dans le temps imparti.

L'ATA est réalisée en réanimation et pas de recours à la CRN:

Cette option n'est pas recommandée car implique :

- Le transfert très urgent 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 significatif de l'ischémie chaude, potentiellement délétère pour les greffons rénaux avec des résultats attendus de la greffe non conforme à ceux enregistrés et présentés aux receveurs potentiels.
- La contre-indication du prélèvement hépatique et pancréatique, en l'absence de CRN.

L'ATA est réalisée en réanimation avec recours à la CRN:

Cette option implique :

- Une moindre occupation du bloc opératoire.
- Un transfert vers le bloc opératoire avec le dispositif de CRN fonctionnel.
- Que les équipes de prélèvement rénal et hépatique disposent de plus de temps pour 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).
- Un transfert rapide vers le bloc opératoire, dès que la CRN est fonctionnelle, en cas de prélèvement pulmonaire.

4) Définition et délimitation des délais

La définition de ces phases est très importante (cf définition des délais au chapitre B.2) 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.

Incidents durant la phase de fonctionnement de la circulation régionale normothermique

Il est impératif de prendre en compte dans le calcul du délai d'asystolie tout incident de CRN entraînant une période d'hypoperfusion (décanulation accidentelle, mal positionnement canules ou ballonnet, débit de CRN insuffisant, ...). L'incident doit être immédiatement signalé au PNRG et aux équipes et devra, à terme, être déclaré dans Cristal Green (outil de l'Agence de la biomédecine de déclaration des incidents). Le temps total de non fonctionnement ou de dysfonctionnement de la perfusion normothermique devra être soustrait du temps perfusion normothermique (temps de CRN) et ajouté au temps d'asystolie. Si le délai d'asystolie est trop long, cela peut rendre le foie, le pancréas et/ou les reins non greffables pour délais d'asystolie dépassés.

Tableau résumant les évolutions en terme d'âge du donneur et des délais d'ischémie selon l'organe greffé (en place depuis le 18/06/2019).

	FOIE	REINS		POUMONS	PANCREAS
Phase agonique	≤ 3 heures				
Age donneur	< 71 ans	< 66 ans	≥ 66 ans < 71 ans	< 71 ans	< 66 ans (< 49 ans pour pancréas organe)
Ischémie chaude fonctionnelle	≤ 45 minutes				≤ 30 minutes
Asystolie (arrêt circulatoire)	≤ 30 minutes	≤ 45 minutes	≤ 30 minutes	≤ 90 minutes	

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 l'arrêt des thérapeutiques actives, **alors le délai d'asystolie de devra pas dépasser :**

	Age du donneur	
Organes	< 66 ans	≥ 66 ans et < 71 ans
Reins	45 minutes	30 minutes
Foie	30 minutes sous réserve que l'ischémie chaude fonctionnelle ≤ 45 minutes	
Poumons	90 minutes	

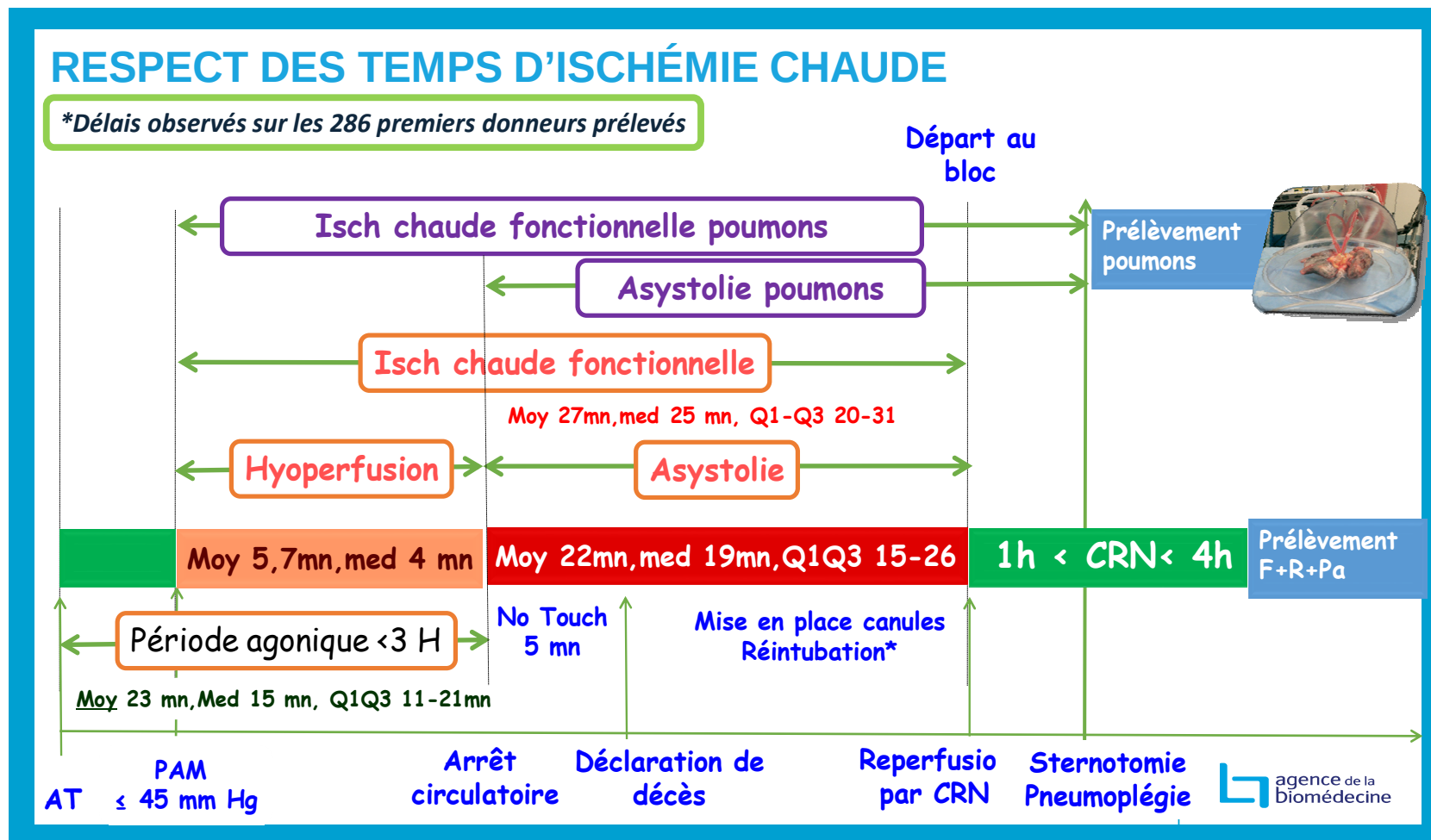
Pour le prélèvement pancréatique, le délai d'ischémie chaude fonctionnelle ne devra pas dépasser 30 minutes.

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 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. La fiche de procédure n°4 décrit les différents temps et paramètres de cette surveillance.

Tout incident de fonctionnement de la phase de reperfusion normothermique sous CRN doit être signalé au PNRG, aux équipes chirurgicales de prélèvement et aux équipes de greffe.

Figure 1 : Les différents délais d'ischémie chaude observés entre 2015 et 2018 (Moyenne, médiane, Q1 et Q3) entre 2015 et 2018.



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 dite période de « no touch » de l'absence d'activité hémodynamique spontanée ou d'efficacité cardiaque par la disparition de la pulsatilité 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 2 décembre 1996 (32).

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 min 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.

La fiche de procédure n°5 décrit le constat de décès et l'interrogation du RNR.

PARTIE III : PERFUSION NORMOTHERMIQUE IN SITU, 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.

1) Préservation des voies aériennes si prélèvement pulmonaire

Si le bilan de qualification et les délais d'ischémie chaude le permettent, le prélèvement pulmonaire est envisagé et nécessite, après la déclaration de décès et l'interrogation du RNR, la ré-intubation (le cas échéant) et la reprise de la ventilation assistée dans le but d'assurer la ré-expansion des poumons et leur oxygénation avant le transfert le plus rapidement possible au bloc opératoire dès que la CRN est fonctionnelle.

La fiche n°7 décrit la procédure de reventilation.

2) Pas de recours à la CRN

L'absence de recours à la CRN concerne le prélèvement pulmonaire isolé.

En l'absence de CRN, le prélèvement hépatique et pancréatique n'est pas autorisé. Le prélèvement rénal sans recours à la CRN n'est pas autorisé s'il n'est pas prévu dans le protocole local et il n'est, de toute façon, pas recommandé. Le prélèvement et la greffe des reins après laparotomie flash sans recours à la CRN posent en effet le problème de l'allongement du délai d'ischémie chaude et de l'information délivrée aux receveurs concernant les résultats de la greffe, celle-ci ayant été faite sur la base des données des quatre premières années du programme français avec 100% des procédures sous CRN.

Cette procédure n'est possible que si l'ATA est réalisée à proximité ou dans le bloc opératoire dans le respect des délais d'ischémie chaude recommandés par le protocole.

3) Mise en place d'une circulation régionale normothermique (CRN)

La circulation régionale normothermique (CRN) utilise le principe de l'ECMO, acronyme d'Extra Corporeal Membrane Oxygenation. L'objectif de la CRN est d'extraire le sang, de l'oxygéner, de maintenir sa température puis de le réinjecter. L'oxygénation se fait au niveau d'un oxygénateur à membrane au niveau duquel se fait l'échange gazeux (CO₂ /O₂) similaire à l'échange gazeux alvéolaire. La FiO₂ du gaz de ventilation de l'oxygénateur est alors choisie et contrôlée. La circulation sanguine est assurée par l'effet vortex d'une pompe centrifugeuse à flux laminaire continu. La température du sang est choisie et régulée par un régulateur thermique. Cette circulation doit se faire à haut débit, les vaisseaux fémoraux, d'accès simple, permettent une circulation de flux suffisant.

Classiquement le sang est prélevé via une canule introduite dans la veine fémorale et réinjecté par une seconde canule introduite dans l'artère fémorale. L'anticoagulation systémique limite les thromboses au sein des tubulures. Un ballonnet d'occlusion intra-aortique permet de ne pas revasculariser inutilement la partie supra cœliaque, et permet ainsi de limiter cette circulation à la région abdominale.

Le recours à la CRN permet de réaliser la procédure d'ATA en réanimation, d'éviter un transfert en urgence vers le bloc opératoire dès la déclaration de décès (sauf si le prélèvement pulmonaire est prévu) et de reconditionner en normothermie les organes abdominaux. De nombreux travaux, principalement anglais, espagnols et récemment français ont démontré l'intérêt de la reperfusion oxygénée normothermique in situ dans le cadre des donneurs décédés après arrêt circulatoire (17–19,33).

La mise en place de la CRN fait l'objet d'une procédure détaillée (procédure n°8).

Après l'entretien avec les proches, l'équipe de réanimation a la possibilité si c'est prévu dans le protocole local de poser deux introducteurs, un artériel et un veineux, au niveau fémoral avant la mise en œuvre de l'ATA. La voie artérielle pourra être utilisée pour confirmer la disparition de la pulsatilité artérielle pour la déclaration de décès. 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.

La pose d'un ballonnet d'occlusion dans l'aorte thoracique descendante est obligatoire pour empêcher la revascularisation du cerveau et du cœur. Elle est posée par voie artérielle en même temps que les canules de la CRN. Le positionnement du ballonnet intra-aortique doit être impérativement contrôlé dès qu'il est en place.

En cas de prélèvement pulmonaire, l'ischémie chaude bronchique peut être prévenue en positionnant le ballon d'occlusion aortique assez haut dans l'aorte pour que les artères bronchiques branches des intercostales soient perfusées par la CRN.

Les modalités de surveillance de la CRN ainsi que d'optimisation de la perfusion normothermique sont décrites dans la procédure n°9.

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

Lorsqu'un patient est porteur d'une assistance circulatoire (ECMO/ECLS) et qu'une ATA est envisagée, la procédure reste tout à fait possible en utilisant les canules déjà en place de l'assistance circulatoire. La technique est détaillée dans la procédure n°10.

B. Le prélèvement d'organes et de tissus

1) Prélèvement chirurgical des reins et perfusion hypothermique

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. Les différents temps de la prise en charge chirurgicale du donneur ainsi que les conditions de transplantation sont explicitées dans les fiches de procédure n°11, 12, 13 et 17.

Il est recommandé mais pas obligatoire de réaliser la perfusion et le lavage des reins à l'aide d'une solution de conservation de type extracellulaire contenant du colloïde.

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

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

Dans la majorité des cas de non fonction primaire survenus au cours de ces 4 premières années, l'analyse rétrospective des cas a confirmé que ces greffons avaient un aspect violine ou mal décoloré.

Il est donc primordial que le chirurgien préleveur détaille l'aspect macroscopique des reins sur le bordereau Rein et signale toute anomalie à la coordinatrice de prélèvement, à la Régulation de l'Agence de la Biomédecine et au PNRG.

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. En 2019, l'expérience française de perfusion des greffons issus de donneurs en état de mort encéphalique a été publiée et a conclu que la perfusion hypothermique ex vivo diminuait le risque de reprise retardée de fonction, le délai de séjour hospitalier initial et le risque d'échec de greffe à 1 an (21).

Les greffons rénaux issus de donneurs de la catégorie III de Maastricht étant considérés à critères élargis dans les pays qui pratiquent à large échelle ce type de greffe, l'utilisation d'une machine à perfusion des reins explantés est obligatoire dans le cadre de ce protocole. La durée de perfusion sur machine est au minimum de deux heures. Ce délai de 2 heures a été retenu par les experts du comité de pilotage, comme étant le délai minimum pour espérer un bénéfice de la perfusion sur machine.

En cas de panne machine ou de canulation artérielle impossible :

- La coordination alerte immédiatement la Régulation de l'Agence de la biomédecine.
- Si au moins un des 2 greffons a pu être mis sur machine :

- o La coordination communique les valeurs de résistance du rein adelphe.
 - o Conserver et greffer au niveau local le rein non perfusé
 - o Faire voyager le greffon rénal attribué par le score national rein sous machine de perfusion.
- Le PNRG alerte les équipes de greffe rénales concernées.
- L'équipe de greffe rénale s'engage sur un délai d'ischémie froide **le plus court possible (idéalement moins de 12 heures)**, sous réserve d'avoir un descriptif détaillé et rassurant des greffons au moment de l'extraction des organes et un délai d'asystolie idéalement inférieure à 30 minutes faute de pouvoir disposer des données des résistances sur machine.

Le protocole de perfusion rénale sous machine est explicité dans la fiche de procédure n°13.

2) 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. Les différents temps de la prise en charge chirurgicale du donneur potentiel ainsi que les conditions de transplantation sont explicitées dans les fiches de procédure n°11, 14 et 18.

Il est recommandé mais pas obligatoire de réaliser la perfusion et le lavage du foie à l'aide d'une solution de conservation de type extracellulaire contenant un colloïde. 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 (obligatoire),
- d'assurer la traçabilité du greffon hépatique,
- d'assurer la restitution *ad integrum* du corps à la famille.

Le chirurgien préleveur sera attentif à l'aspect macroscopique du greffon, tout particulièrement pour les classe d'âges les plus élevées et en cas de délai d'asystolie maximal.

3) Le prélèvement chirurgical du pancréas

Le pancréas est un organe très sensible à l'ischémie chaude. L'arrêt cardiaque prolongé est d'ailleurs souvent un obstacle (contre-indication) au prélèvement de pancréas chez les donneurs en état de mort encéphalique.

Impératifs dus à la limitation de l'ischémie chaude :

- entre le moment où la PAM est inférieure à 45 mmHg et la mise en œuvre de la circulation régionale normothermique, il ne doit pas s'écouler plus de 30 minutes ;
- si le greffon hépatique n'est pas prélevé en vue de greffe pour des motifs de souffrance aigue ou chronique du foie, alors le pancréas ne peut être utilisé pour la greffe de pancréas organe ou d'îlots de Langerhans.

La technique de prélèvement a déjà fait l'objet d'un travail collaboratif du groupe de travail Greffe pancréatique et est décrite en détail dans le document technique du PMO de l'Agence de la biomédecine. Ce document est la référence (Annexe) mais un certain nombre de points clés sur la technique chirurgicale et l'évaluation de la qualité du greffon pancréatique doivent être rappelés dans le cadre d'un prélèvement sur donneurs décédés après arrêt circulatoire.

La mise en place des canules artérielles et veineuses se doit d'être particulièrement prudente. En effet, les axes iliaques artériels comme veineux pourront être utilisés pour la préparation du transplant pancréatique.

La procédure de prélèvement débute par un large abord de la cavité abdominale.

Tout comme lors d'un prélèvement chez le donneur en état de mort encéphalique, la procédure se poursuit par l'administration de 300 UI/kg IV d'héparine en perfusion flash juste avant la perfusion du liquide de préservation.

La solution de préservation d'organe extracellulaire contenant un colloïde est ensuite administrée directement via la canule artérielle de la CRN. De façon concomitante, la cavité abdominale est refroidie par la mise en place de glace.

La technique chirurgicale de prélèvement est décrite dans les fiches de procédure n° 11 et 15.

La phase d'inspection et de palpation de l'organe pendant et en fin de prélèvement sont essentielles pour la qualification du greffon avant la réalisation de la greffe. Elles ont pour but de reconnaître des zones ischémiques ou la présence d'œdème pancréatique.

Les conditions à respecter pour la réalisation d'une greffe pancréas-rein sont présentées dans la fiche de procédure n°19.

4) Prélèvement chirurgical des poumons et réhabilitation ex-vivo des poumons

a. Le prélèvement

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 ETO avec épreuve de contraste et éliminer 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, le plus souvent, 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 pneumoplogie est ensuite réalisée avec la CRN en place et fonctionnelle pour les organes intra-abdominaux.

Les différents temps de la prise en charge chirurgicale du donneur potentiel ainsi que les conditions de transplantation sont explicités dans les fiches de procédure n°11, 16 et 20.

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. Le recours à la perfusion se justifie par l'accumulation de facteurs pronostiques défavorables comme des délais de séjour en réanimation dépassant en moyenne une semaine, la présence très fréquente d'anomalies pulmonaires radiologiques et une asystolie pouvant aller jusqu'à 90 minutes.

b. Evaluation des poumons prélevés sur des donneurs décédés après arrêt cardiaque de la catégorie « Maastricht 3 » (DDACM3)

La perfusion pulmonaire ex vivo (PPEV) consiste en une perfusion, une ventilation et une évaluation ex vivo des greffons pulmonaires prélevés. La PPEV peut être d'une aide très importante pour l'évaluation de greffons pulmonaires provenant de DDAC Maastricht 3. Elle permet l'évaluation avant transplantation des greffons pulmonaires provenant de DDACM3 avec longue phase agonique et durée d'ischémie chaude prolongée.

Les greffons provenant de DDACM3 sont de bons greffons avec maintenant un recul de plus de 10 ans d'expérience dans le monde entier montrant des résultats similaires voire supérieurs aux greffes standard (34). L'utilisation clinique de DDACM3 ne fait pas appel

systématiquement à la PPEV et ces résultats sont obtenus avec ou sans utilisation de PPEV en fonction notamment de la durée de la phase agonique.

D'importants travaux de recherche provenant de laboratoires européens, australiens et américain ont montré que la durée d'ischémie chaude tolérable avant prélèvement était située entre 60 et 90 minutes et que la durée de la phase agonique était un facteur important de la qualité du greffon pulmonaire (35–40).

Aujourd'hui, il n'y a pas de données claires attestant que la PPEV devrait être systématique pour tous les prélèvements pulmonaires provenant de DDAC car la fonction pulmonaire peut être évaluée préalablement à la limitation des soins en réanimation. En revanche, si la phase agonique est prolongée, l'évaluation préalable perd sa fiabilité. Les poumons auraient pu souffrir d'un état proche de la mort cérébrale ou être lésés au cours de l'arrêt des soins par une phase agonique prolongée, une hypotension prolongée, ou une inhalation après extubation. Une étude rétrospective comparant les transplantations provenant de greffons DDAC avec ou sans utilisation de la PPEV a montré qu'il n'y avait pas de différence en terme de survie, mais que la durée de ventilation et de réanimation étaient plus courtes pour les greffons reconditionnés (41).

La particularité du protocole Français est l'utilisation systématique de la circulation régionale normothermique pour les prélèvements hépatiques, pancréatiques et rénaux. Dans ces conditions, le prélèvement pulmonaire est retardé et l'ischémie chaude prolongée. Par conséquent, l'utilisation systématique de la PPEV pour l'ensemble de ces greffons permet une étape intermédiaire d'évaluation et de transplanter ces poumons dans des conditions maximales de sécurité.

5) Les prélèvements de tissus

Les prélèvements de tissus sont bien sûr intégrés dans le programme DDAC M3. Les fiches de procédure spécifiques doivent être intégrées dans le protocole local, en collaboration avec les professionnels en charge de cette activité dans l'établissement. Plus de 170 cornées ont été prélevées sur des donneurs DDACM3 depuis le début du programme, et près de 50 prélèvements de valves cardiaques et vaisseaux pour les années 2017 et 2018.

Tableau TT2 - Nombre d'actes de prélèvements de tissus sur donneur décédé selon le type de tissus et le type de donneur pour l'année 2018

Nombre de donneurs décédés prélevés de	Donneur CAT	Donneur SME	Donneur DDAC-MI-II	Donneur DDAC-MIII	TOTAL
Cornées	4716	797	11	75	5599
Peau	111	195	3	14	323
Os	7	85	1	2	95
Vaisseaux	8	341	8	28	385
Valves cardiaques	26	180	3	40	249

Tableau TT1 - Nombre de donneurs prélevés de tissus par type de donneur pour l'année 2018 comparé à 2017

Nombre de donneurs prélevés de tissus	2018	2017
Sujets en état de mort encéphalique (SME)	997	1021
DDAC-MI-II	12	23
DDAC-MIII	99	70
Donneur décédés après arrêt cardiaque persistant (CAT)	4762	4862
TOTAL DE DONNEURS DECEDES prélevés de tissus	5870	5976
TOTAL	5870	5976

PARTIE IV : CONDITIONS DE REALISATION DES GREFFES D'ORGANES

A. La greffe rénale

1) Les résultats de la greffe rénale à partir de donneurs décédés de la catégorie III de Maastricht

Il sont considérés comme satisfaisants et globalement comparables à ceux de donneurs en EME dits à critères élargis (42–44). 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 (45).

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 en post opératoire 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.

Cette période d'ischémie chaude est incontournable et intrinsèque au prélèvement après arrêt circulatoire.

Les critères de sélection du donneur ont été choisis dans le but de limiter la présence de facteurs de mauvaise tolérance de l'ischémie chaude prolongée comme l'âge avancé, des lésions vasculaires préexistantes induites par le diabète ou l'hypertension artérielle ou une atteinte rénale préexistante aiguë ou chronique.

Les critères de sélection des receveurs sont importants pour le succès de la greffe en cas de donneur DDAC M3, en privilégiant des receveurs HLA compatibles, en attente d'une 1^{ère} greffe rénale avec si possible un temps attendu d'ischémie tiède court. D'après les données du registre anglais « UK transplant registry », la survie greffon est significativement plus basse en cas de donneurs DACC MIII comparée à une greffe issue d'un donneur EME avec une différence de près de 25% à 5 ans (summers Lancet 2010).

Enfin, l'ischémie froide doit être la plus courte possible, s'agissant d'un paramètre ayant un impact négatif clairement démontré sur la survie des greffons (46), survie greffons passant de 91% à 81% à 3 ans selon que l'IF est en dessous ou dépasse 12h).

2) Les résultats des 500 premières greffes rénales réalisées en France entre 2015 et 2018

Ils sont excellents et comparables à ceux obtenus chez des receveurs adultes après une 1^{ière} greffe rénale isolée à partir d'un greffon prélevé sur un donneur en état de mort encéphalique (EME) de moins de 66 ans.

Le taux de non fonction primaire de 2,4% est comparable au taux observé en cas de donneurs EME) mais surtout le taux de reprise retardée de fonction n'est que de 9,9%. Ce taux est significativement plus bas que celui observé en cas de donneurs EME (17%) et de ceux observés dans la littérature internationale (50 à 80%). Cela représente une épargne importante en terme de recours à la dialyse en post greffe et une durée de séjour plus courte. L'ischémie froide est courte, en moyenne de 10,3 heures (Médiane 9h) révélant l'implication forte des équipes chirurgicales de greffe et leur disponibilité. Le débit de filtration estimé par la formule MDRD (MDRD moyen) à la sortie d'hospitalisation est de 48 ml/mn et à 1 an, 75% des receveurs avec greffon fonctionnel ont une clairance supérieure ou égale à 50 ml/mn avec un taux moyen de créatinine de 128 µmol/l.

La survie des greffons à un an est de 94,3% [90,5% - 96,6%] et est comparable à celle observée en cas de 1^{ière} greffe rénale isolée à partir d'un donneur SME de moins de 66 ans.

3) Les critères retenus pour le protocole national

Sélection du receveur

- Patients informés et ayant signé la lettre d'information
- Receveurs adultes (en attendant des recommandations spécifiques sur le prélèvement et la greffe rénale pédiatrique DDAC M3)
- Patient en attente d'une première greffe d'organe et d'une greffe rénale isolée
- 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
 - D'éviter la transplantation de greffons rénaux HLA incompatibles dont les résultats post greffe sont critiques dans ce contexte d'ischémie chaude prolongée.
 - De pouvoir réaliser le crossmatch virtuel dès la connaissance du typage HLA et la proposition du greffon grâce à un suivi immunologique régulier et éventuellement de ne pas avoir à attendre le crossmatch cellulaire pour démarrer la greffe et gagner ainsi du temps sur le délai d'ischémie froide.
- Patient dûment informé et consentant (consentement éclairé avant la greffe : se reporter à la fiche procédure n°17). 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.
- Prudence pour les receveurs avec des difficultés chirurgicales prévisibles pouvant allonger de manière importante le délai d'ischémie tiède (temps d'anastomose) : patients très vasculaires, ou

avec un IMC élevé, alors que le greffon a déjà subi une voire plusieurs périodes d'ischémie chaude avant le prélèvement.

Sélection du donneur

- Age du donneur : < 71 ans
- Vigilance particulière en cas de cumul de comorbidités vasculaires pour un donneur âgé (47–49).
- Fonction rénale normale :
 - o Pas de maladie rénale chronique ou d'insuffisance rénale aigue avant l'initiation de l'ATA
(Attention : IRA = contre-indication)
 - o Clairance ≥ 60 ml/mn ; sans protéinurie significative
- Phase agonique : < 180 minutes
- Phase d'asystolie ≤ 45 minutes pour les donneurs de moins de 66 ans
- Phase d'asystolie ≤ 30 minutes pour les donneurs âgés entre 66 et 70 ans inclus
- Circulation régionale normothermique
- Perfusion sur machine est obligatoire
- Cirières de viabilité à vérifier avant de greffer :
 - o Aspect macroscopique des reins lors du prélèvement,
 - o Profils de résistance lors de la perfusion ex vivo hypothermique. Les membres du COPIL ont considéré qu'il n'y avait pas assez d'arguments dans la littérature pour imposer une valeur seuil des résistances sous machine interdisant la transplantation rénale. Par contre, ils ont recommandé la récupération des valeurs au branchement, à 30 minutes, à 2 heures et au débranchement, et de prendre la décision sur un ensemble de critères (âge du donneur, qualité de fonctionnement de la CRN, temps d'asystolie, comorbidités connues du donneur, ...).

L'ischémie froide

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,

- Idéalement inférieure à 12 heures
- 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 traitement immunosuppresseur :

L'argumentaire initial, rédigé en 2013, sur la base des données de la littérature de l'époque, avec des procédures sans CRN, pour le recours à une induction déplétante et une introduction différée des anticalcineurines néphrotoxiques mettait en avant :

- Le 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 (46),

- 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).

Le recours à une induction déplétante par sérum anti-thymocytaire (ATG) n'est plus obligatoire. Ce critère a été rediscuté lors du comité de pilotage national de novembre 2018. Les néphrologues du COPIL ont proposé d'amender le caractère obligatoire tout en gardant une utilisation préférentielle.

Le rationnel de l'utilisation de l'ATG repose sur :

- La diminution de l'incidence des rejets aigus.
- La possibilité d'introduction différée des anticalcineurines (CNI), chez ces patients porteurs d'un greffon potentiellement plus sensible aux lésions d'ischémie reperfusion et à la néphrotoxicité des CNI.

La grande majorité des équipes françaises ont suivi ces recommandations puisque plus de 90% des 504 greffes réalisées depuis les débuts du programme DDAC M3 ont été traitées avec une induction déplétante. La pertinence de cette stratégie est confortée par les bons résultats obtenus avec en particulier une faible incidence de reprise différée de fonction, d'environ 9%.

Il faut toutefois souligner le faible niveau de preuve concernant le bénéfice d'une introduction retardée des CNI dans ce contexte, comme le précisent les recommandations britanniques (50,51).

Dans ce contexte, plusieurs équipes ont rapporté leur expérience de transplantations à partir de greffons DAC recevant pour certains une induction à partir d'anticorps anti-RIL2. Une équipe anglaise a ainsi publié les résultats d'une cohorte mono-centrique de 112 transplantations à partir de greffons DAC-M3, dont 25 (22,3%) avaient reçu une induction par anticorps monoclonal anti-RIL2 (basiliximab ou daclizumab). Cette induction était réservée aux patients avec antécédents néoplasiques ou anomalies hématologiques. L'induction par anticorps anti-RIL2 n'était pas significativement associée à une incidence majorée de DFG. En revanche, ce type d'induction et un âge du donneur supérieur à 60 ans étaient associés de manière indépendante à un risque de perte de greffon à 5 ans plus important (52).

Au total, le traitement immunosuppresseur doit comporter :

- Une induction par SAL de préférence. Une induction par anticorps anti-RIL2 est possible, en fonction des antécédents et de la fragilité du receveur.
- Une introduction des inhibiteurs de la Calcineurine qui pourra être retardée
- Association à un anti-métabolite
- Une corticothérapie, selon l'habitude des centres

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 (53,54).

4) Répartition et 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 crossmatch virtuels réalisés dès la proposition de greffons.

Si le crossmatch virtuel, réalisé selon la procédure validée en CMS, est négatif et le greffon rénal attribué par le PNRG, la greffe peut avoir lieu sans attendre le crossmatch cellulaire, ce qui permet de réduire significativement le délai d'ischémie froide. Les crossmatch cellulaires pourront être réalisés dès réception des échantillons de ganglions et de segments de rate prélevés en per opératoire, ou de manière rétrospective en jours et heures ouvrables si la décision de réaliser la greffe a été prise sur la base du résultat du crossmatch virtuel.

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, dépendants des horaires de train, et d'écarter de l'aide au choix les malades bénéficiant d'une priorité nationale. Par contre, il n'y a pas d'exclusion des malades bénéficiant d'une priorité nationale SU ou hyperimmunisée. Si le score d'allocation identifie ces receveurs dans les premiers rangs de la liste d'aide au choix, l'équipe est tout à fait libre d'accepter le greffon pour ces patients, **sous réserve de disposer du résultat du crossmatch virtuel.**

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

- Pas de propositions via une priorité nationale.
- Les équipes qui acceptent le ou les greffon(s) s'engagent :
 - A réaliser le crossmatch virtuel qui devra être négatif sur les loci HLA A, B, DR, DQ bêta, selon le protocole validé en Conseil Médical et Scientifique en 2015, sur la base d'un suivi immunologique régulier et conforme.
 - A poursuivre la perfusion des reins par la machine jusqu'à la transplantation, avec une évaluation régulière du niveau des résistances (30 minutes, 1 heure et débranchement). Les paramètres de surveillance de la perfusion doivent être saisis dans Cristal.
 - A respecter le délai d'ischémie froide de 18h maximum (et idéalement de 12h maximum).
- 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 et l'indicateur de difficulté d'accès à la greffe. La distance entre les sites de prélèvement et de greffe est prise en compte de manière plus importante que dans le cas de l'allocation de greffons rénaux issus de donneurs SME pour limiter le temps de transport des greffons sur de longues distances, dans des tranches horaires peu favorables au transport ferroviaire. En cas de panne d'une machine à perfuser, il est demandé de privilégier la perfusion du greffon ayant l'ischémie froide attendue la plus longue, c'est à dire le greffon attribué à l'échelon national.

- 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, uniquement pour les malades répondant aux critères de sélection du protocole, avec possibilité de dérogation du rang du receveur choisi, dérogation qui doit être justifiée par écrit dans les 48 heures auprès du PNRG.
- Le second greffon rénal est attribué par le PNRG selon le Score National Rein, à un patient 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.
- 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, et si possible inférieur à 12 heures. **En cas de dépassements répétés de ce délai par une équipe et de non-respect du protocole, l'Agence de la Biomédecine se réserve le droit d'exclure du protocole cette équipe jusqu'à la mise en œuvre des mesures correctrices nécessaires.**

Les greffons rénaux seront proposés en Bigreffe selon les critères habituels.

Au total, en cas de greffe rénale :

Le rein peut être greffé si - le délai d'arrêt circulatoire ≤ 30 minutes si âge donneur ≥ 66 ans

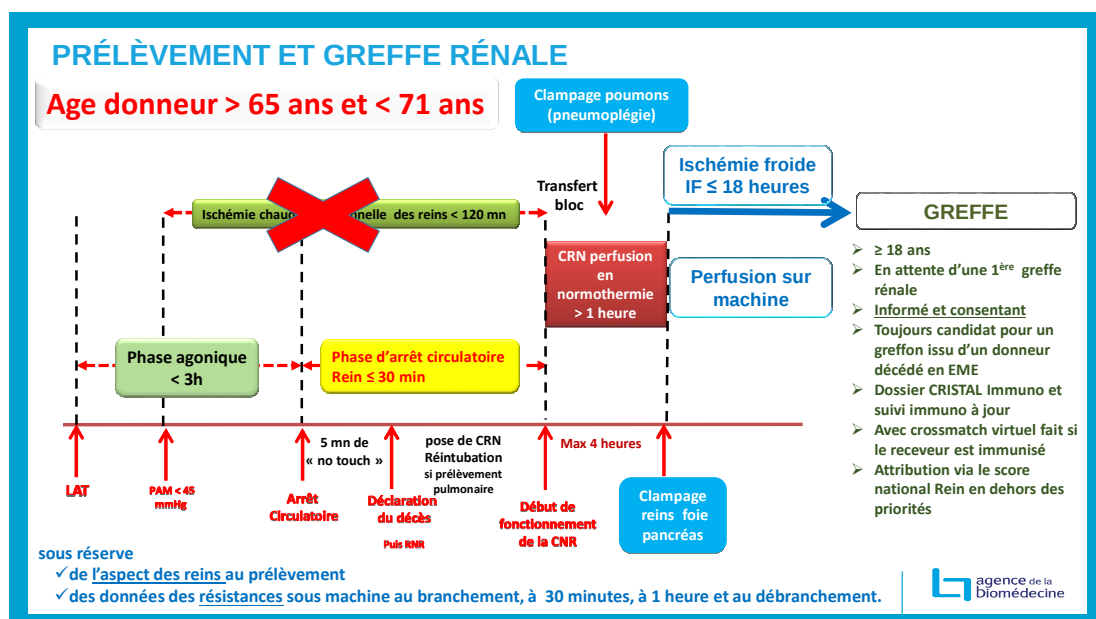
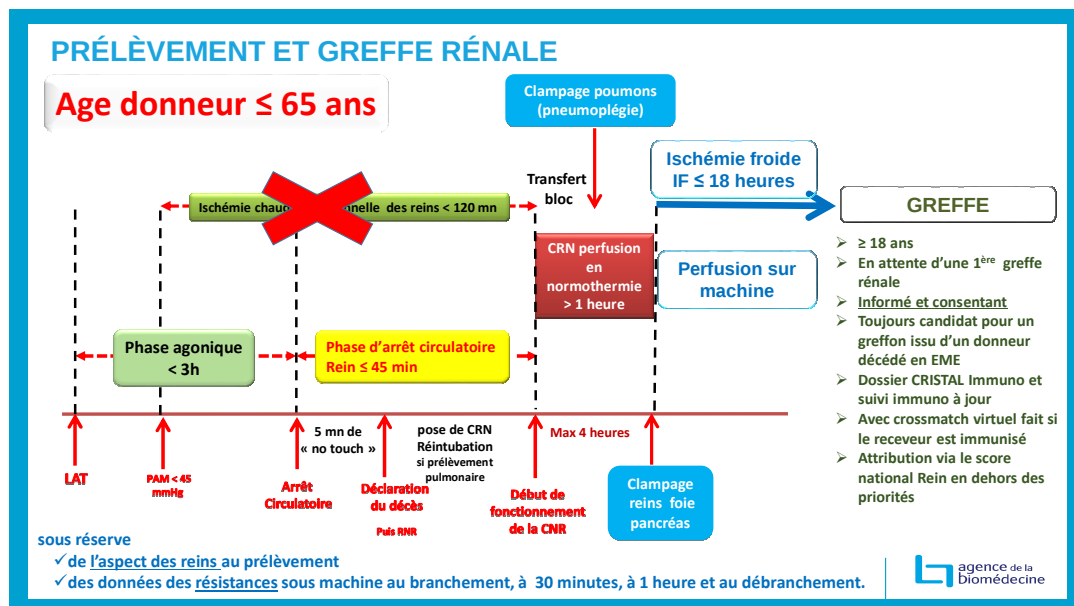
- le délai d'arrêt circulatoire ≤ 45 minutes si âge donneur < 66 ans

Sous réserve :

- ☐ D'une durée de CRN > 1 heure,
- ☐ De l'aspect du greffon rénal au prélèvement,
- ☐ D'une cinétique des résistances sous machine de perfusion hypothermique conforme au protocole du service.

Même si le prélèvement hépatique n'est pas prévu, la cinétique (≥ 3 prélèvements) de transaminases sous CRN peut être réalisée car elle reste très informative sur la qualité de la reperfusion normothermique.

Schémas résumant les critères permettant de réaliser la greffe rénale en cas de greffons issus d'un donneur DDAC M3, stratifié selon l'âge du donneur



B. La greffe hépatique

1) Les résultats de la greffe hépatique à partir de donneurs DDAC M3

Le recours à ce type de donneurs représente plus de 20% des greffes hépatiques aux Pays Bas, au Royaume-Uni et en Belgique. 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 (55).

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%, car le foie est le plus sensible des trois organes (avec le rein et les poumons) 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 doit pas dépasser 8 heures (56–62).

Pour donner un ordre de grandeur, seront citées les données de l'étude d'Abt et al (56):

- Taux plus élevé de non-fonction primaire du greffon (11,8% versus 6,4%, $p=0,008$)
- Une surmortalité précoce (60 premiers jours)
- Un taux plus élevé de dysfonctions hépatiques et de complications biliaires
- Un taux plus élevé de retransplantation (13,9% versus 8,3%, $p=0,04$)

Les facteurs de risque d'échec en analyse unie puis multivariée 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 h, 30,4% si IF entre 8 et 12 h et 58% si IF > 12 h.
- 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 et éviter une nouvelle période d'hypoperfusion pour le greffon hépatique.

Les antécédents et l'état hépatique du donneur :

- La présence d'une défaillance hépatique aiguë avant le début de l'ATA, 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 et la fibrose 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% et le stade de fibrose < F2 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.

La durée d'ischémie chaude et circulation régionale normothermique

Pour tenter de limiter les effets délétères de l'ischémie chaude, plusieurs auteurs recommandent le recours à la circulation régionale normothermique. Ces 3 dernières années, plusieurs publications des équipes britanniques et espagnols ont démontré l'amélioration significative des résultats de la greffe hépatique DDAC M3 en cas de recours à la circulation régionale normothermique in situ après la déclaration de décès (17–19). Ils observent une baisse du nombre de non fonction primaire mais surtout une baisse du nombre de cholangite ischémique, principale complication à moyen terme de la greffe hépatique en cas de donneurs DDAC M3.

La cinétique des transaminases enregistrées durant la CRN sont considérées comme des marqueurs de viabilité indirecte du greffon hépatique dans les programmes DDAC M2 français et espagnols et ont été considérés comme étant pertinents et indispensables pour le protocole Maastricht III.

2) Les résultats des 123 greffes hépatiques réalisées entre 2015 et 2018

Ils sont excellents et comparables à ceux d'une cohorte de receveurs adultes en attente d'une 1ère greffe isolée ayant reçu un greffon hépatique dit optimal.

On déplore 4 cas de non fonction primaire, 3 pertes après reprise de fonction (2 cas avec complications vasculaires) et 10 décès, principalement par cancer de novo ou récurrence. Les cas de non fonction primaire sont tous survenus dans un contexte de non-respect des procédures de sélection du greffon ou du receveur (Grefe ABO incompatible accidentelle, malposition du ballon d'occlusion et cinétique des transaminases très ascendantes, receveur avec MELD élevé avec thrombose porte.

Les professionnels relèvent peu ou pas de syndrome de reperfusion et un taux de dysfonction précoce du greffon rare (20%) et de grade modéré grâce au recours systématique à la CRN.

A ce jour, on ne déplore qu'un seul cas de cholangiopathie ischémique parmi les 123 premières greffes hépatiques DDAC M3, en lien avec un dépassement du délai d'asystolie autorisé (dysfonctionnement de la CRN).

La survie des patients à 1 an est de 95,5%, et s'avère comparable à celle observée en cas de donneurs SME.

3) Les critères retenus pour le protocole national

- 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 jusqu'à mise en œuvre de mesures correctrices (critère majeur signalé dans la convention entre l'équipe de greffe et l'Agence).
- De sélectionner un greffon :
 - Age du donneur < 71 ans

- Sans atteinte hépatique aigue au moment de l'ATA (transaminases < 4 fois la normale) et sans hépatopathie chronique
 - Phase agonique : < 180 minutes
 - Phase d'asystolie ≤ 30 minutes
 - Phase d'ischémie chaude fonctionnelle ≤ 45 minutes
 - Uniquement si recours à la CRN
 - Avec une cinétique des transaminases sous CRN non ascendante, réalisée sur au moins 3 points, avec des valeurs inférieures à 4 fois la normale
 - Uniquement si la biopsie préimplantatoire confirme l'absence de maladie hépatique chronique et retrouve une stéatose ≤ 20 % et une fibrose de stade < F2,
- 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 d'au moins 18 ans et 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
 - 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.

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 en contexte d'ischémie chaude prolongée et dans certains cas répétés.

4) 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. La liste d'aide au choix éditée par le PNRG, prendra en compte

- Le groupe sanguin du donneur.
- Les critères d'éligibilité :
 - Receveur informé et ayant signé la lettre d'information (donneur DDAC M3 = accepté dans CRISTAL Receveur).
 - En attente d'une première greffe hépatique isolée.

- 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 le jour de l'appel de greffe et hors catégorie Super Urgence.
- Score aFP ≤ 2 sur le dernier bilan morphologique datant de moins de 90 jours.

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, à un receveur répondant aux critères de sélection sus décrits.

- Ischémie froide ≤ 8 heures.

En l'absence de receveur à l'échelon local en isogroupe, il est demandé à l'équipe locale de réaliser le prélèvement pour une autre équipe de greffe, afin de faciliter l'organisation logistique du PMO en contexte de CRN. Le greffon est proposé en isogroupe aux équipes les plus proches en temps de trajet, ayant des receveurs répondant aux critères de sélection sus décrits et s'engageant à respecter le protocole et en particulier les délais d'ischémie froide. En l'absence de receveurs éligibles en isogroupe, le greffon est proposé en ABO compatible à l'échelon local puis en proximité.

L'équipe chirurgicale de prélèvement, locale ou extérieure si l'équipe locale est indisponible, 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 l'ATA.

Le PNRG sera **systématiquement** informé du choix du receveur avant la greffe ; Ce receveur devra obligatoirement apparaître dans la liste d'aide au choix et ce choix devra respecter tous les critères obligatoires du protocole national.

Au total, en cas de greffe hépatique :

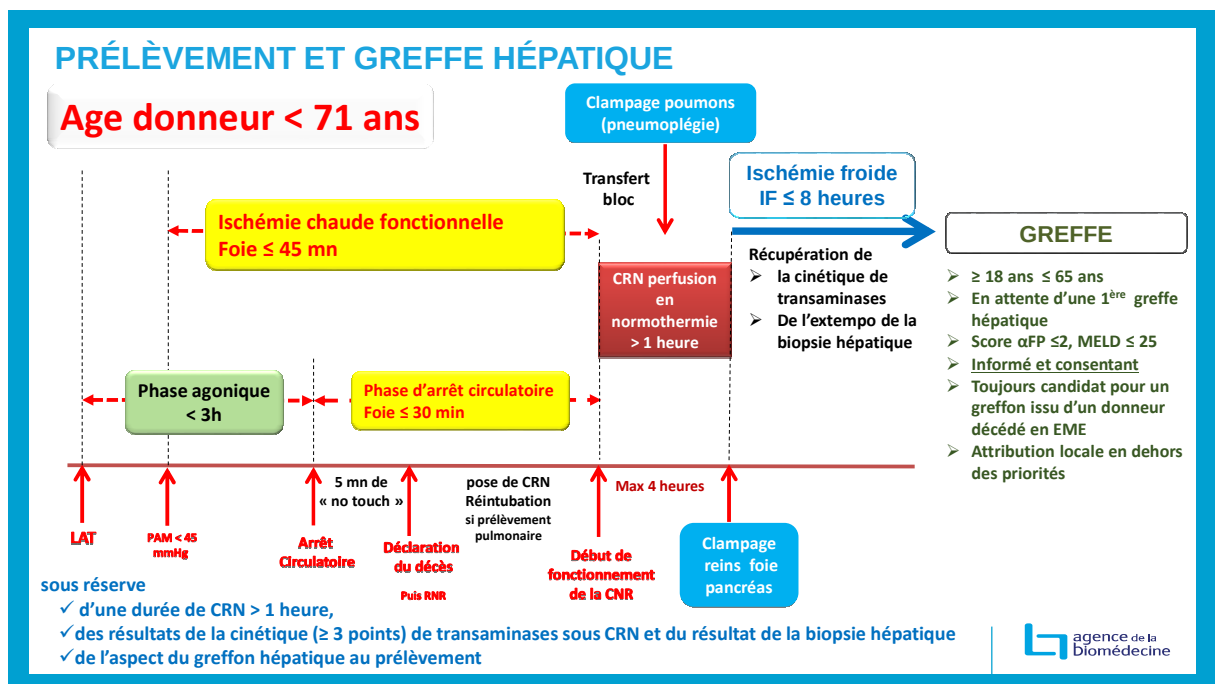
Le foie peut être greffé si - le délai d'ischémie chaude fonctionnelle ≤ 45 minutes

- le délai d'arrêt circulatoire ≤ 30 minutes

Sous réserve :

- D'une durée de CRN > 1 heure,
- Des résultats de la cinétique (≥ 3 prélèvements) de transaminases sous CRN avec une cinétique non ascendante et des valeurs inférieures à 4 fois la normale
- De l'aspect du greffon hépatique au prélèvement
- Du résultat de la biopsie hépatique.

Schéma résumant les critères permettant de réaliser la greffe hépatique en cas de greffons issus d'un donneur DDAC M3



C. La greffe pancréatique : pancréas organe et ilots de Langerhans

1) Les résultats de la greffe pancréatique à partir de donneurs DDAC M3

Les données issues de la littérature internationale (63–68) et les recommandations du groupe d'experts mandatés à l'occasion du 6ième congrès international sur le don d'organes sur donneurs décédés après arrêt circulatoire (63) concluaient que les résultats de ce type de greffes sont tout à fait satisfaisant sous réserve de respecter un certain nombre de critères de sélection des donneurs et des receveurs (Annexe 3).

Lors de cette réunion de consensus internationale, les principaux critères discutés étaient :

- Un délai d'ischémie chaude fonctionnelle < 30 minutes en cas de greffe de pancréas organe
- Un délai d'ischémie chaude fonctionnelle < 60 minutes en cas de greffe d'ilots
- Eviter les donneurs âgés de 50 ans et plus
- Ne pas utiliser de donneurs avec un BMI à 30 kg/m² et plus pour la greffe de pancréas organe, mais possible pour les îlots.
- Le recours à la circulation régionale thermique est approprié au vue de très bons résultats obtenus en transplantation hépatique et ceux publiés dans deux séries (18,66)
- Ischémie froide courte
- Favoriser l'allocation locale pour diminuer le délai d'ischémie froide en ayant recours au crossmatch virtuel
- Pour les receveurs : surveillance rapprochée de la perméabilité des vaisseaux par des échodoppler répétés, de la cinétique des enzymes pancréatiques, optimisation de l'anticoagulation

L'arrêté du 1er août 2014 modifiant 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, a été modifié le 13 avril 2018 et précise désormais que les organes qui peuvent être prélevés sont le rein, le foie, les poumons et le pancréas (10).

CRISTAL Donneur et Receveur ont été modifiés pour pouvoir prendre en compte les procédures spécifiques au prélèvement et la greffe de pancréas organes ou ilots et le prélèvement pancréatique est autorisé depuis novembre 2018, avec actuellement 3 centres autorisés.

2) Les critères retenus pour le protocole national

Les critères retenus par le comité de pilotage et validés par le Comité Médical et Scientifique de l'Agence de la biomédecine en mai 2017 au vue des données de la littérature internationale et des recommandations du groupe d'experts mandatés à l'occasion du 6ième congrès international sur le don d'organes sur donneurs décédés après arrêt circulatoire (Février 2013, Paris) sont :

Pour le donneur

- Age < 66 ans
 - Avec une proposition pour le pancréas organe si l'âge est ≤ 45 ans au plus et IMC < 27. Bascule en proposition pour îlots si le pancréas n'est pas pris pour une greffe vascularisée.
 - Avec une proposition pour les îlots si l'âge ≥ 50 ans et /ou IMC ≥ 30 .
 - Avec la possibilité à l'équipe locale de choisir entre pancréas organe ou îlots si le donneur est âgé de 45 à 49 ans au plus et/ou si IMC compris entre 27 et 29.
- Pas de maladie pancréatique connue (pancréatite chronique ou aigue), pas de diabète, pas d'alcoolisme chronique avant initiation de la LAT.
- Ischémie chaude fonctionnelle ≤ 30 min.
- Recours obligatoire à la circulation régionale normothermique pendant au moins 1 heure et de durée inférieure à 4 heures.
- Pas de prélèvement pancréatique en vue de greffe si le prélèvement hépatique est annulé du fait d'une souffrance hépatique pré ou per-procédure (le pancréas peut être prélevé si la contre-indication au prélèvement hépatique est liée à une anomalie anatomique vasculaire).
- Le taux de lipase doit être inférieur à 3 fois la normale dans les jours précédents l'arrêt des thérapeutiques actives et avoir une cinétique descendante.

Pour le prélèvement et la greffe :

- La technique de prélèvement du pancréas chez le donneur DDACM3 est tout à fait superposable à celle décrite pour les donneurs EME. Elle est synthétisée dans la procédure 18 (en annexe) avec un appui sur certains points importants en contexte d'ischémie chaude préalable et de recours à la circulation régionale normothermique.
- Ischémie froide la plus courte possible et obligatoirement < 12 heures.

Pour les receveurs :

- En attente d'une première greffe combinée pancréas-rein ou en attente de greffe d'îlots de Langerhans.
- Age ≥ 18 ans, < 56 ans pour la greffe pancréas-rein.
- 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.
 - D'éviter la transplantation de greffons HLA incompatibles dont les résultats post greffe sont critiques dans ce contexte d'ischémie chaude prolongée.

- De pouvoir réaliser le crossmatch virtuel dès la connaissance du typage HLA et la proposition du greffon grâce à un suivi immunologique régulier et éventuellement de ne pas avoir à attendre le crossmatch cellulaire pour démarrer la greffe et gagner ainsi du temps sur le délai d'ischémie froide.
- Patient dûment informé et consentant.
- Prudence pour les receveurs avec des difficultés chirurgicales prévisibles pouvant allonger de manière importante le délai d'ischémie tiède (temps d'anastomose) : patients très vasculaires, ou avec un IMC élevé, alors que les greffons ont déjà subi une voire plusieurs périodes d'ischémie chaude avant le prélèvement.

3) Critères d'attribution des greffons pancréatiques

- Pour le pancréas organe : attribution locale, pour un patient dit « prioritaire », âgé de moins de 56 ans, en attente d'une 1ère transplantation d'organe.
- En l'absence de receveur à l'échelon local, proposition à l'échelon national au tour d'équipes autorisées pour la greffe de pancréas-rein DDAC M3.
- Pour le pancréas en vue d'isolement d'îlots : attribution à l'un des programmes autorisés sur un critère de proximité et de la présence de receveurs éligibles sur la liste d'attente.
- Attribution du greffon sur la base du crossmatch virtuel, signifiant que les équipes de greffe s'engagent à ce que ces receveurs fassent l'objet d'un suivi HLA tous les 3 mois, avec au moins une analyse en Luminex Single Antigen à l'inscription et au moins deux par an, si le receveur est immunisé.

LES CRITÈRES DE SÉLECTION POUR LA GREFFE DE PANCRÉAS VASCULARISÉ

DONNEUR

Age < 66 ans

Pas d'antécédent de diabète, d'alcoolisme, de pancréatite

Pas de maladie hépatique chronique ou de défaillance hépatique avant initiation LAT

Taux de lipase < 3 N dans les jours précédents l'arrêt des thérapeutiques actives + cinétique descendante

Ischémie chaude fonctionnelle < 30 mn

CRN obligatoire

- Tests de viabilité (cinétique des transaminases)

Ischémie froide maximale < 12 heures

RECEVEUR

≥ 18 ans < 56 ans

En attente d'une première greffe combinée pancréas-rein

- Pas de bénéfice en cas de ReTx

Dossier HLA dans CRISTAL à jour et validé

- Crossmatch virtuel (suivi des Ac antiHLA à jour)

Informé et consentant

Toujours candidat pour un greffon issu d'un donneur décédé en EME

Règles de répartition : les mêmes que celles appliquées en cas de greffons issus de SME

Induction par ATG recommandée non obligatoire

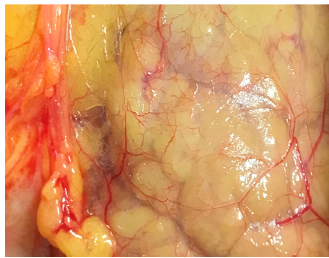




FICHES DE PROCÉDURES

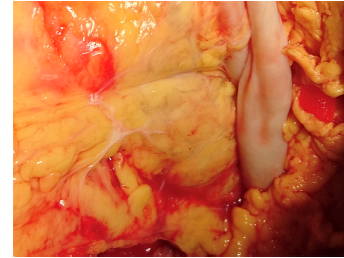
Procédure chirurgicale Evaluation qualité

- Dissection rapide du pancréas et du duodénum avec le minimum de manipulation du pancréas en conduisant la dissection le plus près possible du pancréas tout en respectant la capsule pancréatique.
- La préparation du pancréas est réalisée après l'exposition de la VCI et de l'aorte de concert avec la préparation du foie
- Inspection et palpation : un aspect macroscopique de pancréatite fera arrêter le prélèvement de pancréas



Héparine et liquide de préservation

- Bolus de 20 000 UI quand PAS $\leq$ 60 mmHg,
- 300 UI/kg d'héparine en perfusion flash juste avant la perfusion du liquide de préservation.
- La solution de préservation d'organe de type extracellulaire contenant du colloïde est administrée directement via la canule artérielle de la CRN.



RÈGLES DE RÉPARTITION POUR LE GREFFON PANCRÉATIQUE

Si le donneur n'a pas d'antécédent de diabète ou d'alcoolisme

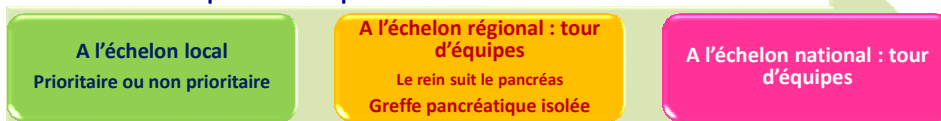
donneur	Age < 45 ans	Age $\geq$ 45 et <50 ans	Age $\geq$ 50 ans
IMC < 27	Greffe pancréas-rein	Greffe ou ilots	Ilots
IMC $\geq$ 27 et < 30	Greffe ou Ilots	Greffe ou Ilots	Ilots
IMC $\geq$ 30	Ilots	Ilots	Ilots

Receveur dit prioritaire : 1ère greffe, âge $\leq$ 55 ans, quelle que soit la valeur du TGI

Date de dernière recherche Ac anti-HLA validée : < 105 jours

Transférer automatiquement les Ac de classe I et II saisies par le laboratoire = Oui

Propositions du pancréas vascularisé



D. La greffe pulmonaire

1) Les résultats de la greffe pulmonaire à partir de donneurs décédés de la catégorie III de Maastricht

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 (69,70).

Les poumons ont été ajoutés en aout 2014 dans la liste des organes qui peuvent être prélevés chez un donneur décédé après arrêt circulatoire (9). Le prélèvement et la greffe pulmonaire à partir de donneurs DDAC M3 a donc été autorisé dès le lancement du programme DDAC M3 en France.

L'évaluation du donneur se fait sur la clinique, la radiographie et les gaz du sang du donneur avant l'ATA 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 avec un taux identique de défaillance primaire du greffon, une survie à moyen terme identique et pour le moment pas de différence en termes de survenue de la bronchiolite oblitérante (34,71). En revanche, le temps écoulé entre l'arrêt des thérapeutiques actives et le flush pulmonaire est corrélé à la survenue de complications. Plus le temps est long, plus le risque de complications est élevé (72). 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 1 : Résultats à court et moyen terme des différents programmes de transplantation pulmonaire utilisant des donneurs décédés après arrêt circulatoire (73).

Cohort	Years	Maastricht Category (MC)	n	PGD (n) ISHLT GRADE [®] >2	Survival % at 1 year	Survival % at 3 years	BOS (n) 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-'12	MC III	31 [§]	3	90	86 [¶]	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-'08	MC III	35	24 [*]	95	pending	pending
Toronto [40]	'04-'11	MC III	31 ^Σ	3	84	61	
Spain [41,42]		MC I		9/17; 53%	68	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; ¶, 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 l'ATA 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 (20,41).

L'équipe de Toronto s'est beaucoup investie dans la greffe pulmonaire à partir de donneurs DAC type Maastricht III. Le reconditionnement pulmonaire ex-vivo a été réalisé dans 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 (74,75).

2) Les résultats observés en greffe pulmonaire entre 2016 et 2018

Ils sont excellents et comparables à ceux obtenus à partir de sujets en état de mort encéphalique (EME). La particularité du protocole français est la réalisation de la pneumoplogie et du prélèvement pulmonaire en contexte de CRN en cours de fonctionnement. L'ischémie chaude fonctionnelle et l'asystolie atteignent voire dépassent 60 minutes mais son impact éventuel sur la qualité des greffons est immédiatement atténué mais aussi mesuré grâce au recours systématique à la perfusion pulmonaire ex-vivo, technique qui permet la réhabilitation de l'organe et l'évaluation de sa viabilité.

Parmi les greffons non greffés, 4 ont été récusés sur les données de la perfusion ex vivo.

Tous les patients sont vivants avec un greffon fonctionnel sauf deux patients décédés après une dysfonction précoce et sévère du greffon pulmonaire survenu en décembre 2018, à priori sans lien avec le type de donneur et les modalités de prélèvement.

3) Les critères retenus pour le protocole national

Les membres du comité ont proposé plusieurs évolutions du programme DDAC M3 en novembre 2019. Après prise en compte de ces évolutions, **le protocole de prélèvement et de greffe pulmonaire sur donneurs DAC M3 est le suivant :**

✓ Critères de sélection des donneurs

- Donneur < 71 ans (comme le rein et le foie).
- Critères d'exclusion identiques à ceux utilisés en cas de donneur en état de mort encéphalique.

✓ Explorations pulmonaires à réaliser après la décision d'ATA et avant l'entretien avec les proches :

- Gaz du sang en FiO2 100 %, puis 40%, PEEP 5.

✓ 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 d'ATA (extubation – déventilation).

Pour les ATA avec extubation, le donneur décédé est ré-intubé après la déclaration de décès et l'interrogation du RNR, et ventilé en FIO₂ 50%, un volume courant de 7 ml/kg PEEP 5 en maintenant une pression de plateau de 25 mmHg suivie d'une bronchoscopie bronchique et prélèvements distaux. Si l'ATA est réalisé en réanimation, le départ au bloc peut se faire en clamping la sonde d'intubation après insufflation (FiO₂ 100%), puis reprendre la ventilation au bloc opératoire. Cela évite d'avoir à se déplacer avec le ventilateur.

✓ Suppression du délai maximal d'ischémie chaude fonctionnelle

✓ Augmentation à 90 minutes de la durée maximale d'asystolie avant la pneumoplogie avec transplantation des greffons pulmonaires sous réserve de la réhabilitation et de l'évaluation de la viabilité des greffons par la perfusion ex vivo.

✓ Harmonisation des procédures de prélèvement des poumons sous CRN avec la rédaction d'une fiche de procédure pour le prélèvement pulmonaire sous CRN fonctionnelle. Cette fiche (procédure 12) propose trois scénarios chirurgicaux assez proches pour le prélèvement des poumons sous CRN fonctionnelle. Les centres sont libres de choisir l'une de ces trois procédures. La 3^{ème} procédure est considérée comme la plus simple. En présence d'une CRN pour que l'extraction des poumons soit possible, il faut :

- Soit avoir réalisé une ETO avec épreuve de contraste 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'ETO avec épreuve de contraste 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 pneumoplogie est ensuite réalisée avec la CRN en place et fonctionnelle pour les organes intra-abdominaux.

- ✓ En l'absence de recours à une perfusion normothermique in situ par CRN, le donneur est transféré rapidement au bloc opératoire pour les ATA réalisés en réanimation. Dès que l'installation chirurgicale est terminée (asepsie, champagne...), 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.

- ✓ Reconditionnement ex vivo **obligatoire** + tests de viabilité : compliance pulmonaire, résistances vasculaires, échanges gazeux

Le 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.
- PaO₂/FiO₂ >350 en fin de procédure.

- ✓ Ischémie froide maximale :

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

- ✓ Sélection des receveurs identique à celle des receveurs en attente d'un greffon prélevé sur un sujet en EME, avec la possibilité de choisir sur sa liste d'attente un patient en attente d'une retransplantation ou inscrit dans la catégorie Super-Urgence. L'allocation du greffon pulmonaire issu d'un donneur DDAC M3 est faite d'abord à un patient de la liste locale. En l'absence de receveur au niveau local, le greffon est proposé à une équipe autorisée au prélèvement DDACM3 ayant des receveurs éligibles pour le groupe sanguin considéré. L'équipe s'engage :
 - A réaliser le crossmatch virtuel dès que le typage HLA du donneur est connu si le receveur est immunisé et de valider formellement auprès du PNRG l'acceptation du greffon sur la base du crossmatch virtuel sans attendre le crossmatch réel.
 - A vérifier que l'état clinique du receveur en SU ou en attente de retransplantation soit compatible avec la greffe au moment de la proposition.
 - A avoir systématiquement un receveur ABO compatible en réserve dans le service ou de prévenir le plus tôt possible le PNRG pour identifier une équipe de réserve en mesure d'accepter le greffon pour un de leur receveur.
 - A réaliser la perfusion ex vivo pour une autre équipe en cas de refus tardif du greffon et d'absence de receveurs ABO ou HLA compatibles.

4) 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 receveur local sera étendue dans ce cas, à l'équipe de greffe pulmonaire qui aura contracté une convention avec le site de prélèvement, s'il n'y en a pas sur le site, pour une collaboration plus efficace.

En cas d'indisponibilité de l'équipe « locale » désignée par la convention, le greffon est proposé au tour d'équipes, uniquement à une équipe familiarisée avec la technique de prélèvement pulmonaire sous CRN et avec la technique de reconditionnement ex vivo, possédant un dispositif et ayant des malades inscrits pour ce type de greffe dans Cristal apparaissant dans la liste d'aide au choix (=informé et consentant) en isogroupe ou groupe sanguin compatible.

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 l'ATA.
- S'adapter au scénario chirurgical de prélèvement pulmonaire sous CRN fonctionnelle retenu par le protocole DDACM3 local.
- Maîtriser et posséder un dispositif de reconditionnement ex vivo et enfin avoir des receveurs éligibles sur liste.

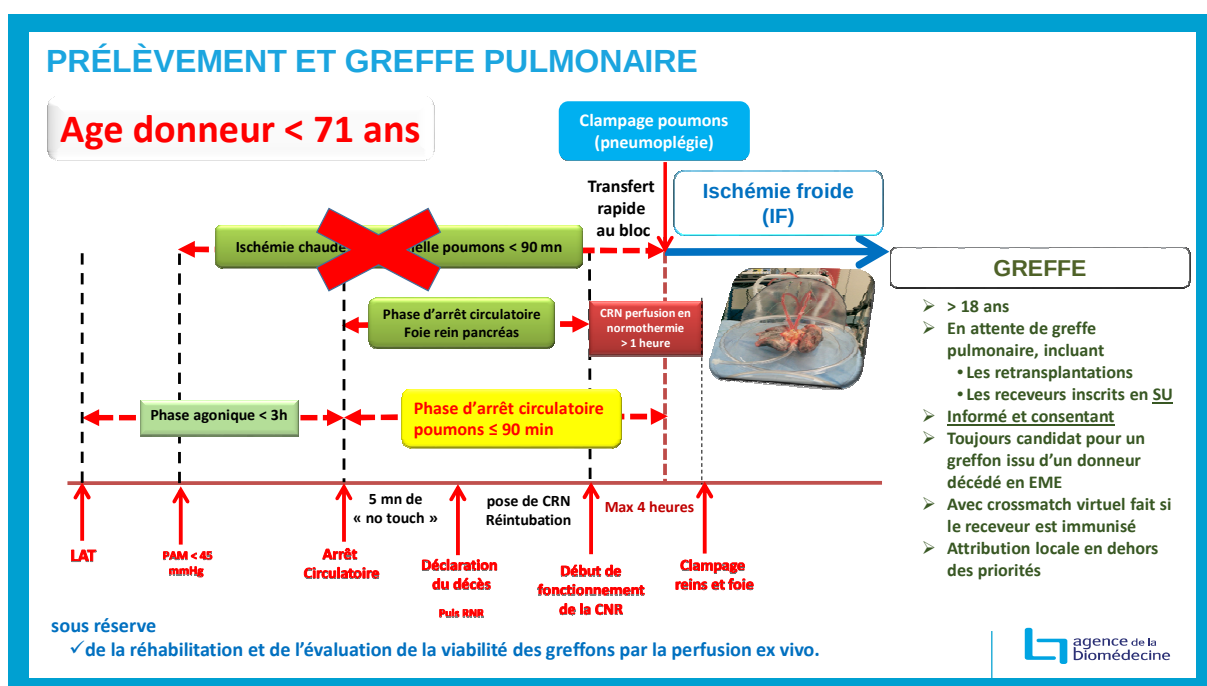
Les équipes qui accepteront les greffons devront s'engager à respecter le délai d'ischémie chaude, sinon elles seront exclues du programme (critère majeur signalé dans la convention entre l'équipe de greffe et l'Agence).

Pour la greffe pulmonaire :

Les poumons sont les organes qui tolèrent le mieux l'ischémie chaude. Au vu des très bons résultats et de la réhabilitation et l'évaluation systématique par la perfusion ex vivo, il a été décidé :

- De supprimer le délai maximal d'ischémie chaude fonctionnelle.
- D'augmenter de 60 à 90 minutes la durée maximale d'asystolie avant la pneumoplogie avec transplantation des greffons pulmonaires sous réserve de la réhabilitation et de l'évaluation de leur viabilité par la perfusion ex vivo.

Les poumons peuvent être greffés si le délai d'arrêt circulatoire ≤ 90 minutes



BIBLIOGRAPHIE

1. Code de la santé publique - Article R1232-4-1. Code de la santé publique.
2. Kootstra G, Daemen JH, Oomen AP. Categories of non-heart-beating donors. *Transplant Proc.* oct 1995;27(5):2893-4.
3. Thuong M, Ruiz A, Evrard P, Kuiper M, Boffa C, Akhtar MZ, et al. New classification of donation after circulatory death donors definitions and terminology. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* juill 2016;29(7):749-59.
4. Haase B, Bos M, Boffa C, Lewis P, Rudge C, Valero R, et al. Ethical, legal, and societal issues and recommendations for controlled and uncontrolled DCD. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* juill 2016;29(7):771-9.
5. LOI n° 2005-370 du 22 avril 2005 relative aux droits des malades et à la fin de vie. 2005-370 avr 22, 2005.
6. LOI n° 2016-87 du 2 février 2016 créant de nouveaux droits en faveur des malades et des personnes en fin de vie. 2016-87 févr 2, 2016.
7. Décret n°2005-949 du 2 août 2005 relatif aux conditions de prélèvement des organes, des tissus et des cellules et modifiant le livre II de la première partie du code de la santé publique (dispositions réglementaires). 2005-949 août 2, 2005.
8. 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.
9. Arrêté du 1er août 2014 modifiant 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.
10. Arrêté du 13 avril 2018 modifiant l'arrêté du 2 août 2005 modifié fixant la liste des organes pour lesquels le prélèvement sur une personne décédée présentant un arrêt cardiaque et respiratoire persistant est autorisé.
11. Antoine C, Mourey F, Prada-Bordenave E, Steering committee on DCD program. How France launched its donation after cardiac death program. *Ann Fr Anesth Reanim.* févr 2014;33(2):138-43.
12. Schlegel A, Kalisvaart M, Scalera I, Laing RW, Mergental H, Mirza DF, et al. The UK DCD Risk Score: A new proposal to define futility in donation-after-circulatory-death liver transplantation. *J Hepatol.* 2018;68(3):456-64.
13. Schlegel A, Scalera I, Perera MTPR, Kalisvaart M, Mergental H, Mirza DF, et al. Impact of donor age in donation after circulatory death liver transplantation: Is the cutoff "60" still of relevance? *Liver Transpl.* 2018;24(3):352-62.
14. Croome KP, Mathur AK, Lee DD, Moss AA, Rosen CB, Heimbach JK, et al. Outcomes of Donation After Circulatory Death Liver Grafts From Donors 50 Years or Older: A Multicenter Analysis. *Transplantation.* 2018;102(7):1108-14.
15. Wong G, Teixeira-Pinto A, Chapman JR, Craig JC, Pleass H, McDonald S, et al. The Impact of Total Ischemic Time, Donor Age and the Pathway of Donor Death on Graft Outcomes After Deceased Donor Kidney Transplantation. *Transplantation.* 2017;101(6):1152-8.
16. Denecke C, Yuan X, Ge X, Kim IK, Bedi D, Boenisch O, et al. Synergistic effects of prolonged warm ischemia and donor age on the immune response following donation after cardiac death kidney transplantation. *Surgery.* févr 2013;153(2):249-61.
17. 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 Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* juill 2007;7(7):1849-55.
18. Oniscu GC, Siddique A, Dark J. Dual Temperature Multi-Organ Recovery From a Maastricht Category III Donor After Circulatory Death. *Am J Transplant.* 2014;14(9):2181-6.

19. Watson CJE, Hunt F, Messer S, Currie I, Large S, Sutherland A, et al. In situ normothermic perfusion of livers in controlled circulatory death donation may prevent ischemic cholangiopathy and improve graft survival. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. juin 2019;19(6):1745-58.
20. Cypel M, Yeung JC, Liu M, Anraku M, Chen F, Karolak W, et al. Normothermic ex vivo lung perfusion in clinical lung transplantation. *N Engl J Med*. 14 avr 2011;364(15):1431-40.
21. Savoye E, Macher M-A, Videcoq M, Gatault P, Hazzan M, Abboud I, et al. Evaluation of outcomes in renal transplantation with hypothermic machine perfusion for the preservation of kidneys from expanded criteria donors. *Clin Transplant*. 2019;33(5):e13536.
22. Graftieaux J-P, Bollaert P-E, Haddad L, Kentish-Barnes N, Nitenberg G, 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. *Ann Fr Anesth Reanim*. févr 2014;33(2):128-34.
23. Truog RD, Miller FG. The dead donor rule and organ transplantation. *N Engl J Med*. 14 août 2008;359(7):674-5.
24. Lienhart A, Puybasset L, Beloucif S, Boulard G. Recommandations de bonnes pratiques cliniques concernant l'application de la loi n° 2005-370 du 22 avril 2005 relative aux droits des malades et à la fin de vie. /data/revues/07507658/00250011/06005405/ [Internet]. 21 déc 2006; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/56131>
25. Puybasset L, Bazin J-E, Beloucif S, Bizouarn P, Crozier S, Devalois B, et al. Critical appraisal of organ procurement under Maastricht 3 condition. *Ann Fr Anesth Reanim*. mai 2012;31(5):454-61.
26. Code de la santé publique - Article L1232-2. Code de la santé publique.
27. Code de la santé publique - Article R1232-4-4. Code de la santé publique.
28. Décret n° 2016-1118 du 11 août 2016 relatif aux modalités d'expression du refus de prélèvement d'organes après le décès. 2016-1118 août 11, 2016.
29. 20160816_RBP abord des proches.pdf.
30. Le Dorze M, Kandelman S, Veber B, SFAR Ethics Committee. Deep continuous sedation maintained until death, in French Intensive Care Units. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 26 juill 2019;
31. Comment mettre en œuvre une sédation profonde et continue maintenue jusqu'au décès ? [Internet]. Haute Autorité de Santé. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2832000/fr/comment-mettre-en-oeuvre-une-sedation-profonde-et-continue-maintenue-jusqu-au-deces
32. Arrêté du 2 décembre 1996 pris en application du décret n° 96-1041 du 2 décembre 1996 relatif au constat de la mort préalable au prélèvement d'organes, de tissus et de cellules à des fins thérapeutiques ou scientifiques | Legifrance [Internet]. [cité 29 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=LEGITEXT000005622177>
33. Hessheimer AJ, Coll E, Torres F, Ruiz P, Gastaca M, Rivas JI, et al. Normothermic regional perfusion vs. super-rapid recovery in controlled donation after circulatory death liver transplantation. *J Hepatol*. avr 2019;70(4):658-65.
34. Cypel M, Levvey B, Van Raemdonck D, Erasmus M, Dark J, Love R, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation Donation After Circulatory Death Registry Report. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. oct 2015;34(10):1278-82.
35. Steen S, Liao Q, Wierup PN, Bolys R, Pierre L, Sjöberg T. Transplantation of lungs from non-heart-beating donors after functional assessment ex vivo. *Ann Thorac Surg*. juill 2003;76(1):244-252; discussion 252.
36. Van Raemdonck DE, Jannis NC, De Leyn PR, Flameng WJ, Lerut TE. Warm ischemic tolerance in collapsed pulmonary grafts is limited to 1 hour. *Ann Surg*. déc 1998;228(6):788-96.

37. Rega FR, Jannis NC, Verleden GM, Lerut TE, Van Raemdonck DEM. Long-term preservation with interim evaluation of lungs from a non-heart-beating donor after a warm ischemic interval of 90 minutes. *Ann Surg.* déc 2003;238(6):782-792; discussion 792-793.
38. Rega FR, Vandezande EJ, Jannis NC, Verleden GM, Lerut TE, Van Raemdonck DEM. The role of leukocyte depletion in ex vivo evaluation of pulmonary grafts from (non-)heart-beating donors. *Perfusion.* mars 2003;18 Suppl 1:13-21.
39. Neyrinck AP, Van De Wauwer C, Geudens N, Rega FR, Verleden GM, Wouters P, et al. Comparative study of donor lung injury in heart-beating versus non-heart-beating donors. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* oct 2006;30(4):628-36.
40. Van de Wauwer C, Neyrinck AP, Geudens N, Rega FR, Verleden GM, Lerut TE, et al. The mode of death in the non-heart-beating donor has an impact on lung graft quality. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* nov 2009;36(5):919-26.
41. Machuca TN, Mercier O, Collaud S, Tikkanen J, Krueger T, Yeung JC, et al. Lung transplantation with donation after circulatory determination of death donors and the impact of ex vivo lung perfusion. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* avr 2015;15(4):993-1002.
42. Barlow AD, Metcalfe MS, Johari Y, Elwell R, Veitch PS, Nicholson ML. Case-matched comparison of long-term results of non-heart beating and heart-beating donor renal transplants. *Br J Surg.* juin 2009;96(6):685-91.
43. Kokkinos C, Antcliffe D, Nanidis T, Darzi AW, Tekkis P, Papalois V. Outcome of kidney transplantation from nonheart-beating versus heart-beating cadaveric donors. *Transplantation.* mai 2007;83(9):1193-9.
44. Wadei HM, Heckman MG, Rawal B, Taner CB, Farahat W, Nur L, et al. Comparison of kidney function between donation after cardiac death and donation after brain death kidney transplantation. *Transplantation.* 15 août 2013;96(3):274-81.
45. Snoeijs MG, Schaubel DE, Hené R, Hoitsma AJ, Idu MM, Ijzermans JN, et al. Kidneys from donors after cardiac death provide survival benefit. *J Am Soc Nephrol JASN.* juin 2010;21(6):1015-21.
46. 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 Lond Engl.* 16 oct 2010;376(9749):1303-11.
47. Cantafio AW, Dick A a. S, Halldorson JB, Bakthavatsalam R, Reyes JD, Perkins JD. Risk stratification of kidneys from donation after cardiac death donors and the utility of machine perfusion. *Clin Transplant.* oct 2011;25(5):E530-540.
48. 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 Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* juill 2007;7(7):1797-807.
49. Ledin H, Weekers L, Bonvoisin C, Krzesinski J-M, Monard J, de Roover A, et al. Results of kidney transplantation from controlled donors after cardio-circulatory death: a single center experience. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* févr 2012;25(2):201-9.
50. Andrews PA, Burnapp L, Manas D, British Transplantation Society. Summary of the British Transplantation Society guidelines for transplantation from donors after deceased circulatory death. *Transplantation.* 15 févr 2014;97(3):265-70.
51. van Heurn LWE, Talbot D, Nicholson ML, Akhtar MZ, Sanchez-Fructuoso AI, Weekers L, et al. Recommendations for donation after circulatory death kidney transplantation in Europe. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* juill 2016;29(7):780-9.
52. Favi E, Pulatti C, Iesari S, Monaco A, Ferraresso M, Cacciola R. Impact of Donor Age on Clinical Outcomes of Primary Single Kidney Transplantation From Maastricht Category-III Donors After

Circulatory Death. Transplant Direct [Internet]. 21 sept 2018 [cité 31 oct 2019];4(10). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6233668/>

53. Snoeijs MGJ, Boonstra LA, Buurman WA, Goldschmeding R, van Suylen RJ, van Heurn LWE, et al. Histological assessment of pre-transplant kidney biopsies is reproducible and representative. *Histopathology*. janv 2010;56(2):198-202.
54. Snoeijs MGJ, Buurman WA, Christiaans MHL, van Hooff JP, Goldschmeding R, van Suylen RJ, et al. Histological assessment of preimplantation biopsies may improve selection of kidneys from old donors after cardiac death. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. sept 2008;8(9):1844-51.
55. Monbaliu D, Pirenne J, Talbot D. Liver transplantation using Donation after Cardiac Death donors. *J Hepatol*. févr 2012;56(2):474-85.
56. Abt PL, Desai NM, Crawford MD, Forman LM, Markmann JW, Olthoff KM, et al. Survival following liver transplantation from non-heart-beating donors. *Ann Surg*. janv 2004;239(1):87-92.
57. 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 Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. avr 2006;6(4):791-6.
58. Lee K-W, Simpkins CE, Montgomery RA, Locke JE, Segev DL, Maley WR. Factors affecting graft survival after liver transplantation from donation after cardiac death donors. *Transplantation*. 27 déc 2006;82(12):1683-8.
59. Grewal HP, Willingham DL, Nguyen J, Hewitt WR, Taner BC, Cornell D, et al. Liver transplantation using controlled donation after cardiac death donors: an analysis of a large single-center experience. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. sept 2009;15(9):1028-35.
60. Skaro AI, Jay CL, Baker TB, Wang E, Pasricha S, Lyuksemburg V, et al. The impact of ischemic cholangiopathy in liver transplantation using donors after cardiac death: the untold story. *Surgery*. oct 2009;146(4):543-552; discussion 552-553.
61. de Vera ME, Lopez-Solis R, Dvorchik I, Campos S, Morris W, Demetris AJ, et al. Liver transplantation using donation after cardiac death donors: long-term follow-up from a single center. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. avr 2009;9(4):773-81.
62. Reich DJ, Hong JC. Current status of donation after cardiac death liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. juin 2010;15(3):316-21.
63. Berney T, Boffa C, Augustine T, Badet L, de Koning E, Pratschke J, et al. Utilization of organs from donors after circulatory death for vascularized pancreas and islet of Langerhans transplantation: recommendations from an expert group. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. juill 2016;29(7):798-806.
64. Barlow AD, Hamed MO, Mallon DH, Brais RJ, Gribble FM, Scott MA, et al. Use of Ex Vivo Normothermic Perfusion for Quality Assessment of Discarded Human Donor Pancreases. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. sept 2015;15(9):2475-82.
65. Barlow AD, Hosgood SA, Nicholson ML. Current state of pancreas preservation and implications for DCD pancreas transplantation. *Transplantation*. 27 juin 2013;95(12):1419-24.
66. Miñambres E, Suberviola B, Dominguez-Gil B, Rodrigo E, Ruiz-San Millan JC, Rodríguez-San Juan JC, et al. Improving the Outcomes of Organs Obtained From Controlled Donation After Circulatory Death Donors Using Abdominal Normothermic Regional Perfusion. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. août 2017;17(8):2165-72.
67. Shahrestani S, Webster AC, Lam VWT, Yuen L, Ryan B, Pleass HCC, et al. Outcomes From Pancreatic Transplantation in Donation After Cardiac Death: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplantation*. janv 2017;101(1):122-30.

68. Siskind E, Akerman M, Maloney C, Huntoon K, Alex A, Siskind T, et al. Pancreas transplantation from donors after cardiac death: an update of the UNOS database. *Pancreas*. mai 2014;43(4):544-7.
69. De Oliveira NC, Osaki S, Maloney JD, Meyer KC, Kohmoto T, D'Alessandro AM, et al. Lung transplantation with donation after cardiac death donors: long-term follow-up in a single center. *J Thorac Cardiovasc Surg*. mai 2010;139(5):1306-15.
70. Mason DP, Thuita L, Alster JM, Murthy SC, Budev MM, Mehta AC, et al. Should lung transplantation be performed using donation after cardiac death? The United States experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. oct 2008;136(4):1061-6.
71. Cypel M, Keshavjee S. Strategies for safe donor expansion: donor management, donations after cardiac death, ex-vivo lung perfusion. *Curr Opin Organ Transplant*. oct 2013;18(5):513-7.
72. Oto T, Levvey B, McEgan R, Davies A, Pilcher D, Williams T, et al. A practical approach to clinical lung transplantation from a Maastricht Category III donor with cardiac death. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. févr 2007;26(2):196-9.
73. Wigfield CH, Love RB. Donation after cardiac death lung transplantation outcomes. *Curr Opin Organ Transplant*. oct 2011;16(5):462-8.
74. De Vleeschauwer SI, Wauters S, Dupont LJ, Verleden SE, Willems-Widyastuti A, Vanaudenaerde BM, et al. Medium-term outcome after lung transplantation is comparable between brain-dead and cardiac-dead donors. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. sept 2011;30(9):975-81.
75. Levvey 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 Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. sept 2012;12(9):2406-13.



**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