

Donneurs décédés après arrêt cardiaque : mise au point*

Non-heart-beating donors: State of the art

F. Fieux · L. Jacob

Reçu le 12 septembre 2012 ; accepté le 18 novembre 2012
© SRLF et Springer-Verlag France 2012

Résumé Dès 2005, face à l'inadéquation persistante entre les indications de greffe et le nombre de greffons disponibles, la France a mis en œuvre un programme de prélèvements d'organes sur donneurs décédés après arrêt cardiaque (DDAC). Les DDAC regroupent deux entités distinctes : les prélèvements sur donneurs « contrôlés » et « non contrôlés ». Si dans les deux cas le cœur est non battant, les donneurs contrôlés sont des patients hospitalisés en réanimation pour lesquels une décision d'arrêt thérapeutique a été prise (Maastricht III), alors que les seconds sont des donneurs ayant fait un arrêt cardiaque inattendu, le plus souvent en dehors de l'hôpital, et pour lesquels une activité hémodynamique n'a pas pu être restaurée (Maastricht I et II). Si les premiers posent des difficultés éthiques évidentes, les seconds présentent une complexité technique et organisationnelle importante afin de limiter au maximum la durée de l'ischémie chaude. Les prélèvements de reins, de foies et de tissus sur donneurs non contrôlés sont les seuls autorisés en France. Pour minimiser les risques d'échec de greffe, les critères de sélection des donneurs et des receveurs et le respect des délais visant à limiter la durée de l'ischémie chaude sont drastiques. Dans ces conditions, les résultats obtenus sont comparables à ceux des donneurs en état de mal encéphalique.

Mots clés Prélèvement d'organes · Donneur décédé après arrêt cardiaque · Transplantation · Éthique

Abstract Due to persistent mismatch between transplant indications and available grafts, a transplantation program for non-heart-beating donors (NHBD) has been implemen-

ted in France since 2005. NHBD program includes two separate entities: "controlled" and "uncontrolled" NHBD. If in both cases, the heart is not beating, controlled NHBD are patients admitted in the intensive care unit and for whom a decision of treatment withdrawal was undertaken (Maastricht III); while uncontrolled NHBD are donors who experienced unexpected cardiac arrest, often out of the hospital, with no return of spontaneous activity (Maastricht I and II). Due to ethical concerns, controlled NHBD are not allowed in France. Organ retrieval from uncontrolled NHBD needs significant technical organization to minimize duration of warm ischemia. Only kidneys, liver, and tissues retrieval from "uncontrolled" NHBD are allowed in France. To minimize the risk of primary organ non-function, criteria for selection of donors and recipients as well as deadlines to limit duration of warm ischemia are restrictive. When all these criteria are respected, transplantation results are similar with organs obtained from NHBD and brain-dead donors.

Keywords Organ retrieval · Non-heart-beating donor · Transplantation · Ethics

Introduction

La greffe rénale est le traitement de choix de l'insuffisance rénale chronique terminale, permettant une augmentation de la durée et de la qualité de vie [1,2]. Un déficit relatif de greffons (2 976 greffes rénales en 2011 en France) en limite cependant la réalisation. Les progrès réalisés dans les domaines medicotechniques, de l'immunosuppression et des soins intensifs ont conduit à l'élargissement des critères d'inscription sur les listes d'attente de greffe [3]. La demande d'organes augmente parallèlement à celle de l'âge moyen de la population et de l'incidence de l'insuffisance rénale terminale.

En 2005, les donneurs d'organes en France étaient majoritairement des donneurs en état de mort encéphalique (DEME, 90 %). Le recensement et les critères de prélèvement ont été élargis ces dernières années dans cette

F. Fieux (✉) · L. Jacob

Département d'anesthésie-réanimation, hôpital Saint-Louis, AP-HP, 1, avenue Claude-Vellefaux, F-75010 Paris, France
e-mail : Fabienne.fieux@sls.aphp.fr

* Cet article correspond à la conférence faite par l'auteur au congrès de la SRLF 2013 dans la session : *Comment augmenter le nombre de greffons.*

population de DEME, mais leur nombre semble cependant atteindre un plateau. Les autres greffons étaient jusqu'alors issus du don vivant [3]. Face à l'inadéquation persistante entre les indications de greffes et le nombre de greffons disponibles, et à l'instar d'autres pays d'Europe [4–6], pour lesquels les donneurs décédés après arrêt cardiaque (DDAC) représentent jusqu'à 50 % du nombre total de greffes, la France a mis en œuvre un programme de prélèvement sur DDAC.

Les DDAC regroupent deux entités distinctes : les prélèvements sur donneurs « contrôlés » et « non contrôlés ». Si dans les deux cas le cœur est non battant, les donneurs contrôlés sont des patients hospitalisés en réanimation pour lesquels une décision d'arrêt thérapeutique a été prise alors que les seconds sont des donneurs ayant fait un arrêt cardiaque inattendu, le plus souvent en dehors de l'hôpital, et pour lesquels une activité hémodynamique n'a pas pu être restaurée. Si les prélèvements d'organes sur les premiers posent d'évidentes difficultés éthiques [7–9], une organisation technique précise est nécessaire pour la réalisation des prélèvements sur les DDAC non contrôlés. Nous aborderons donc les aspects techniques des prélèvements d'organes sur les donneurs non contrôlés seuls autorisés en France, et l'état de la réflexion éthique sera par ailleurs abordé s'agissant des donneurs contrôlés.

Historique

Le prélèvement d'organes sur DDAC a été remis à l'ordre du jour en France alors qu'il avait été interrompu dans les années 1980, en raison d'un taux élevé de non-fonction primaire (NFP) des greffons et de l'avènement des prélèvements sur DEME. Il semble, en effet, qu'un choix plus précis des donneurs et des receveurs et surtout le respect de délais très stricts de prélèvement ont permis aux équipes espagnoles d'obtenir d'excellents résultats [10]. Des innovations technologiques comme le massage cardiaque automatisé [11], la circulation régionale normothermique [12,13] et la perfusion pulsatile hypothermique des greffons [14] ont aussi permis d'améliorer les résultats.

Le décret 2055-949 du 2 août 2005 a autorisé les prélèvements d'organes sur personne décédée présentant un arrêt cardiaque et respiratoire persistant et suivant un protocole précis, dans le cadre de conventions signées entre l'Agence de la biomédecine (ABM) et les établissements de santé. C'est au regard de ce décret qu'en 2006 a débuté en France le prélèvement de reins sur DDAC et qu'actuellement 11 centres participent à cette activité. Ainsi, en 2011, ce mode de prélèvement représentait 2,2 % des dons avec 66 reins greffés. L'autorisation a été étendue au foie en 2009 ; mais les greffes hépatiques restent à ce jour confidentielles (cinq greffes en 2011) [3].

Classification de Maastricht

En 1995, les critères de Maastricht [15] ont été élaborés lors d'une conférence internationale. Les arrêts cardiaques ont été classés en quatre catégories selon qu'ils surviennent en présence ou en l'absence de secours qualifiés (donneurs non contrôlés, Maastricht I et II) ou qu'ils sont secondaires à un arrêt des thérapeutiques actives (LATA) chez un patient de réanimation (donneurs contrôlés, Maastricht III). Une adaptation française de cette classification apparaît dans le Tableau 1. Elle comporte, en ce qui concerne les donneurs non contrôlés, la catégorie Maastricht IV qui correspond à des donneurs chez lesquels le diagnostic de mort encéphalique a été posé et qui présentent un arrêt cardiaque avant la réalisation du prélèvement d'organes. Les prélèvements sur donneurs Maastricht IV sont peu fréquents. Ils représentent 1,2 % des greffons issus de DDAC dans la série espagnole de Sanchez-Fructuoso [3]. À ce jour, l'ABM a rédigé un seul protocole qui concerne les donneurs décédés non contrôlés (Maastricht I, II et IV).

Le protocole concernant la classe III de Maastricht fait l'objet de concertations entre l'ABM, les professionnels concernés et des membres de la société civile. Outre les aspects éthiques évoqués plus loin, ces deux modes de prélèvement diffèrent par leurs aspects organisationnels : les donneurs non contrôlés nécessitent une organisation lourde avec des équipes mobilisables en urgence 24 heures/24 [11,16] (équipes préhospitalières, réanimateurs, chirurgiens, coordination hospitalière des prélèvements, personnel de réanimation et de bloc opératoire). Les donneurs contrôlés relèvent quant à eux d'une activité que l'on peut essayer de programmer afin que le prélèvement d'organes se déroule dans les meilleures conditions. Une conférence internationale doit

Tableau 1 Classification de Maastricht

Maastricht I : *dead on arrival*

Arrêt cardiaque en l'absence d'une prise en charge médicalisée. Prélèvement d'organes envisageable si mise en place d'une réanimation de qualité dans les 30 minutes suivant l'arrêt cardiaque

Maastricht II : *unsuccessful resuscitation*

Arrêt cardiaque en présence de secours aptes à pratiquer une réanimation de qualité, sans récupération hémodynamique

Maastricht III : *awaiting cardiac arrest*

Arrêt cardiaque secondaire à un arrêt des thérapeutiques actives en raison d'un pronostic défavorable et irréversible

Maastricht IV : *cardiac arrest in a brain donor*

Arrêt cardiaque chez un patient au cours d'une procédure de prélèvement d'organes chez un patient en mort encéphalique

avoir lieu en 2013 pour rediscuter ces critères et introduire la notion d'arrêt circulatoire plutôt que celle jusqu'ici retenue d'arrêt cardiaque [3].

Donneurs non contrôlés

En France, sur donneurs non contrôlés, les organes qui peuvent être prélevés sont le foie et les reins, et les tissus sont la peau, l'os, les tissus mous de l'appareil locomoteur, la cornée, les valves cardiaques, les artères et les veines [17]. Certaines équipes espagnoles ont commencé à prélever des poumons sur DDAC avec des résultats satisfaisants [18,19].

Protocole français pour le rein

Qui prélève-t-on ?

Afin de minimiser les risques de NFP des organes, seuls les sujets jeunes sont prélevés (18–55 ans) en excluant les donneurs aux antécédents d'hypertension artérielle même traitée, de diabète, de cancer, de sepsis grave, de maladie rénale. La cause du décès doit être un traumatisme non lié à un accident de la voie publique, une anoxie (y compris secondaire à un arrêt cardiaque primitif), un suicide ou une hémorragie cérébrale (à l'exclusion des homicides et des polytraumatismes violents). Les patients en hypothermie profonde ou dont l'arrêt cardiorespiratoire (ACR) est secondaire à certaines intoxications médicamenteuses (dont les cardiotropes) sont exclus, car ils peuvent être candidats à une assistance circulatoire thérapeutique (*extracorporeal life support* [ECLS]) [20]. Depuis le début de l'activité en France, les donneurs ont un âge moyen de 41 ans versus 53 ans pour les DEME) avec une très nette prédominance masculine (87 %). La plupart des ACR prélevés le sont en extrahospitalier [21].

Délais : minimiser l'ischémie chaude

Les deux principaux risques inhérents à la greffe d'un rein issu de DDAC sont le retard de reprise de fonction (RRF) (c'est-à-dire la nécessité d'au moins une séance de dialyse dans la première semaine postgreffe) qui est une situation rencontrée dans plus de 80 % des cas [6,10], et beaucoup plus rarement la NFP (absence définitive de reprise de fonction). Ces complications sont liées à la durée de l'ischémie chaude, c'est-à-dire au délai entre l'arrêt circulatoire et la perfusion des organes par les liquides froids de conservation. Les délais du protocole sont donc très stricts et très courts afin de minimiser la durée de l'ischémie chaude (Fig. 1). Pour les mêmes raisons, l'ACR doit pouvoir être précisément daté et donc se dérouler en présence de témoins. Le délai entre l'arrêt circulatoire et le début d'une réanimation

de qualité (*no flow*) ne doit pas excéder 30 minutes pour le prélèvement rénal. Avec la réanimation débute le *low-flow*. La réanimation du patient en ACR doit durer au moins 30 minutes, selon les recommandations internationales [20,22]. Passé ce délai, il entre dans la catégorie des ACR réfractaires. Dans ces conditions, s'il ne relève plus d'aucune thérapeutique particulière, qu'il ne présente pas de contre-indications au prélèvement d'organes et qu'il est en asystolie, le patient entre dans la catégorie des donneurs potentiels. Un donneur potentiel doit ensuite être très rapidement transféré sous massage cardiaque externe automatisé dans un centre de prélèvement autorisé : les dispositifs de préservation des organes doivent être mis en place dans les 150 minutes qui suivent l'arrêt circulatoire.

Les équipes préhospitalières doivent donc gérer le transfert et informer les proches dans un délai très court [16]. Dès l'arrivée dans le centre, les mesures de réanimation sont interrompues pendant cinq minutes afin de vérifier l'absence totale de conscience, d'activité motrice spontanée, de réflexes du tronc cérébral, de ventilation spontanée et d'activité hémodynamique. Un électrocardiogramme est enregistré. Au terme de ces cinq minutes, le certificat de décès est signé par le médecin réanimateur qui a pris en charge le patient. Planche à masser et respirateur sont alors remis en fonctionnement.

Techniques de préservation

Deux techniques sont disponibles, mais dans les deux cas, l'insertion chirurgicale des canules est rendue difficile par le fonctionnement concomitant de la planche à masser.

La sonde de Gillot : c'est l'insertion par l'artère fémorale dans l'aorte d'une sonde à double ballonnet permettant la perfusion des artères rénales par un liquide de préservation à 4 °C ainsi que d'une canule de décharge veineuse. Les reins sont ainsi perfusés jusqu'à l'obtention d'un liquide clair. Il faut prélever les reins dans les trois heures qui suivent sa pose. L'ischémie froide débute dès la canulation et se termine au déclampage vasculaire lors de la greffe ; elle ne doit pas excéder 18 heures. Cette technique est très pourvoyeuse de RRF rénale [21,23,24] et permet uniquement le prélèvement des reins.

La circulation régionale normothermique (CRN) est un dispositif d'oxygénation extracorporelle partielle qui comprend la mise en place de canules dans les vaisseaux fémoraux après un abord chirurgical des triangles de Scarpa : une canule artérielle intra-aortique, une sonde de Fogarty montée dans l'artère controlatérale jusqu'au-dessus du diaphragme et une canule veineuse placée dans l'oreillette droite. La température du circuit est à 37 °C. Il faut prélever les reins dans les quatre heures qui suivent sa pose. En termes de délais, la CRN offre potentiellement une heure supplémentaire pour prélever les reins. Avec la CRN, l'ischémie

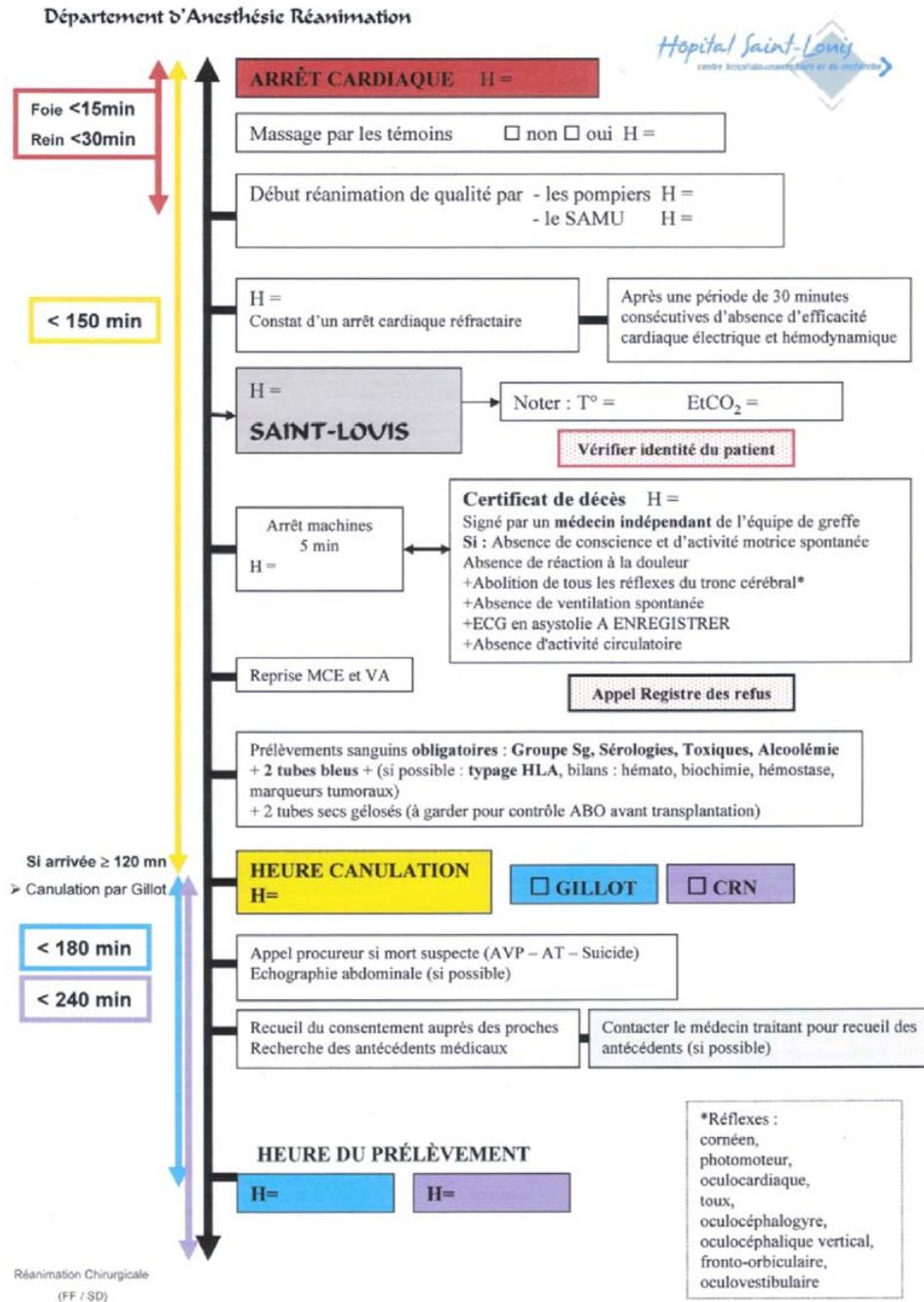


Fig. 1 Protocole DDAC (tel que appliqué à l'hôpital Saint-Louis, Paris), AVP : accident de la voie publique ; AT : accident du travail ; CRN : circulation régionale normothermique ; MCE : massage cardiaque externe ; SAMU : service d'aide médicale urgente ; VA : ventilation assistée

froide ne commence que quelques minutes avant l'explantation des reins, et sa durée maximale est toujours de 18 heures. La CRN offre donc potentiellement quatre heures de plus que la sonde de Gillot pour organiser et effectuer la greffe.

Consentement

La loi autorise la canulation d'un donneur potentiel avant le recueil auprès des proches de la non-opposition du défunt au prélèvement d'organes. Le registre national des refus est

également interrogé. La grande difficulté pour le réanimateur et l'équipe de coordination va être d'annoncer (ou confirmer) aux proches le décès brutal d'un patient jeune puis d'aborder le prélèvement d'organes dans un délai très court. Les proches sont invités à voir le défunt s'ils le souhaitent, le plus souvent lorsque les dispositifs de préservation d'organes sont déjà en place.

Le taux de refus avec les DDAC potentiels était supposé être inférieur à celui rencontré chez les DEME, car il était permis d'espérer qu'assistant aux manœuvres de réanimation de leur proche, les familles auraient mieux compris son décès. De plus, le taux de refus des Espagnols était de 7 % [10] ou 9,8 % [25]. Pourtant, en France, le taux de refus semble inchangé par rapport aux EME, avoisinant les 30 % [3,21].

Machine à perfusion

Une fois explantés, les greffons sont mis sur une machine à perfusion. La demande accrue de greffons rénaux a conduit au prélèvement, sur EME, de greffons dits à « critères élargis » (patients âgés, vasculaires, hypertendus, diabétiques...). Les machines à perfusion ont alors été développées afin d'optimiser ces greffons. Elles perfusent les reins avec un liquide de conservation de façon pulsatile ou continue, en circuit clos à 5 °C. Tous donneurs confondus, ces machines permettent de diminuer le RRF [26,27] et d'améliorer la survie à un an des greffons [28]. Chez les DDAC, elles accélèrent la reprise de fonction des greffons et augmentent leur taux de fonctionnement à moyen terme qui passe de 45,5 % (greffon conservé dans du froid statique) à 92,3 % (greffons mis sur machine à perfuser) [14]. Leur utilisation est obligatoire dans le protocole DDAC français.

Elles permettent de réaliser un test important de viabilité des greffons : la mesure des résistances intrarénales. Les greffons sont récusés si les résistances sont trop élevées ou si leur cinétique sur machine n'est pas descendante. En France, les reins issus de DDAC doivent avoir des résistances *ex vivo* inférieures à 0,3 mmHg/ml par minute ou diminuer après une heure de perfusion pulsatile pour pouvoir être greffés. Leur utilisation pourrait entraîner une diminution de la vasoconstriction intrarénale, une amélioration de la perfusion du cortex rénal, le maintien du pH intracellulaire, une diminution de l'œdème tissulaire, l'apport de substrats métaboliques, l'élimination des produits du catabolisme et l'expulsion de microthrombi du cortex rénal. Une première méta-analyse publiée en 2003 a conclu à une efficacité sur l'incidence du RRF mais pas sur celle de la survie des greffons à un an [29]. Dans une seconde méta-analyse publiée en 2009, les preuves d'efficacité de la machine à perfusion manqueraient en termes de coût-efficacité [30].

Receveurs particuliers

Toujours dans le but de minimiser le risque d'échec, les patients receveurs sont strictement sélectionnés. Ils doivent avoir moins de 65 ans, être non immunisés (absence d'anticorps anti-HLA par technique Elisa) et ne jamais avoir été greffés au préalable. Lors de la consultation prégreffe, les receveurs sont informés de la transplantation d'un rein à « critère élargi », du risque accru de RRF et de NFP. Le patient doit signer un consentement éclairé. Même lorsqu'il est inscrit sur la liste des greffons issus de DDAC, le patient conserve sa place sur la liste des greffons issus de DEME.

Taux de prélèvement

Si la faisabilité des prélèvements de donneurs non contrôlés en France sous sonde de Gillot a pu être établie, le taux d'organes greffés par rapport au nombre de donneurs potentiels admis est bas, de l'ordre de 25 %. Ce résultat s'explique par l'absence de prélèvement (nombre élevé de refus des familles, contre-indications médicales chez les donneurs...) mais aussi par la non-greffe de reins prélevés suite à des résistances intravasculaires élevées ou à un mauvais aspect macroscopique des reins ou des vaisseaux [24,26]. Des résultats similaires à ceux observés en France ont été obtenus en Grande-Bretagne avec l'utilisation de la sonde de Gillot pour des donneurs non contrôlés [31]. Ces pourcentages de greffes sont nettement inférieurs à ceux des équipes espagnoles, peut-être parce que celles-ci utilisent exclusivement la CRN ou bien parce que les critères de définition d'augmentation des résistances intravasculaires sur machine sont chez eux moins drastiques [5,32].

Au niveau national, entre 2006 et 2011, 551 donneurs de ce type ont été recensés, 268 (51 %) ont été prélevés et 314 reins ont été greffés (soit 59 % des reins prélevés).

L'opposition des proches au prélèvement représente 24,6 % des donneurs recensés [3]. Le taux de prélèvement pourrait être amélioré par l'abord préhospitalier des proches, évitant ainsi le transfert des patients non donneurs [33], et par l'étude plus approfondie des critères de résistances intravasculaires.

Greffe

Elle doit pouvoir être réalisée en urgence, jour et nuit, afin que la durée totale de l'ischémie froide soit inférieure à 18 heures. Elle peut être réalisée en isogroupe ou avec un groupe sanguin compatible. L'hôpital préleveur peut conserver et greffer les deux reins (attribution locale des deux greffons).

Protocole français pour le foie

Il existe quelques différences avec le protocole concernant les reins parce que les durées d'ischémie doivent être encore

raccourcies. Le *no flow* doit être inférieur à 15 minutes. La durée d'ischémie froide doit être inférieure à huit heures. Le recours à la CRN est obligatoire. Les contre-indications concernant les donneurs, âgés de 18 à 55 ans, sont le cancer, le sepsis grave et une pathologie hépatique. Il n'existe pas à ce jour de machine à perfuser le foie disponible en France. Aussi, le test de viabilité se fait sur la valeur des transaminases qui doivent être inférieurs à 200 UI/l au moment du prélèvement et sur une stéatose inférieure à 20 % sur la biopsie hépatique réalisée en extemporanée. Les receveurs doivent être âgés de moins de 60 ans, être candidats à une première transplantation, appartenir à la classe IV de l'United Network for Organ Sharing (UNOS), ne pas présenter de pathologie extrahépatique grave, d'antécédents chirurgicaux majeurs ni de thrombose portale. Tout comme les receveurs de reins, ils doivent donner leur consentement éclairé et sont toujours candidats pour un greffon issu d'un DOME.

Résultats de la greffe chez les donneurs non contrôlés

Prélèvement des reins

Les prélèvements sur DDAC impliquent une durée d'ischémie chaude supérieure à celle du prélèvement sur donneur EME. Du fait des lésions induites par l'arrêt cardiaque, les DDAC sont considérés comme des donneurs à critères élargis.

La durée de vie des greffons rénaux et des receveurs est équivalente, qu'il s'agisse d'un rein de DDAC ou de DOME même dix ans après la greffe [6,24,34,35]. La fonction rénale est comparable à celle des donneurs à critères élargis même après six ans [3,9,36]. Les biopsies rénales retrouvent le même taux de lésions interstitielles à un et trois ans [24]. Les greffons de DDAC ne sont pas plus souvent rejetés que ceux des DOME [24,34].

Même si les résultats des greffes de reins DDAC sont excellents sur le long terme, le taux de NFP est légèrement plus élevé que pour les greffons d'EME et se situe actuellement aux alentours de 5 % [4,5,21,26,34]. La NFP est dommageable pour le patient du fait de la reprise de la dialyse mais également des risques chirurgicaux, anesthésiques et immunologiques encourus à perte. Le taux de RRF est élevé, entre 60 et 90 % suivant les études [24,26,35,37]. Cependant, il semble que le RRF chez les DDAC influence moins la survie du greffon à long terme qu'elle ne le fait dans les reins issus de DOME [38].

Dans une méta-analyse, Kokkinos conclut à une incidence de NFP et de RRF respectivement 2,4 et 3,6 fois supérieure à celle des prélèvements sur DOME. La durée de vie des patients greffés avec un rein de DDAC est supérieure à celle des patients qui restent sur la liste d'attente d'un rein d'EME [39].

Prélèvements de foie

Les greffes de foie avec des greffons de DDAC peuvent se compliquer de NRF (6 à 25 %), d'atteintes biliaires (5 à 10 %) ou de thromboses de l'artère hépatique (0 à 10 %). Ces complications peuvent amener à une retransplantation (15 à 25 %) [40,41]. Dans une étude récente comparant 20 foies issus de DDAC non contrôlés à 40 issus de DOME, le taux de retransplantations était significativement supérieur à celui des DOME (15 vs 0 %, $p = 0,012$), mais la survie des patients et des greffons était identique un an après la greffe (80 vs 87,5%) [42].

Prélèvements de poumons

Ils ne sont pas réalisés en France, mais des résultats satisfaisants émergent des équipes espagnoles [18]. Le protocole de prise en charge des donneurs est identique, excepté l'insertion de drains pleuraux, à l'arrêt de la ventilation, afin de perfuser in situ un liquide de préservation à 4 °C dans la cavité pleurale. Les résultats montrent cependant un taux statistiquement plus important de non-reprise de fonction (entraînant une mortalité précoce plus élevée) que pour les greffons d'EME [19].

Aspects éthiques

Donneurs non contrôlés

La mise en place des DDAC en France a été l'objet de débats, et des réserves ont été émises [43]. Le décret autorise la canulation des donneurs potentiels avant même l'entretien avec les proches, ce qui pourrait sembler à certains peu respectueux des souhaits du défunt si on apprend dans un second temps qu'il était opposé au prélèvement d'organes. En raison des délais extrêmement courts inhérents à la procédure, le législateur a préféré privilégier le souhait d'un éventuel donneur qui ne pourrait être respecté si l'on dépassait les délais.

Un point délicat à résoudre est celui du transport du corps vers un centre référent DDAC alors même que l'on ne connaît pas les positions du défunt sur le don d'organes. Initialement, les recommandations préhospitalières incitaient leurs équipes à ne pas préciser clairement le motif de ce transfert. Cependant, à l'initiative des équipes médicales préhospitalières, la discussion sur le don d'organes a souvent été initiée sur place avec la famille lorsqu'elle était présente [33]. Ainsi, l'ABM, avec les sociétés savantes concernées, a rédigé de nouvelles recommandations préconisant d'aborder le sujet du don avec les proches dès le préhospitalier, lorsque cela apparaît possible, dans un souci de vérité, de loyauté et de transparence [44]. Cette démarche, humainement difficile

puisque l'annonce du décès est immédiatement suivie de l'évocation du don d'organes, permet le respect des souhaits du défunt et une meilleure répartition des moyens humains et financiers [3].

Récemment, certaines équipes ont étendu les indications de l'ECMO thérapeutique dans les ACR réfractaires, au-delà des hypothermies, des intoxications médicamenteuses et des arrêts cardiaques intrahospitaliers [45–47]. En France, en 2007, un protocole a été rédigé pour étendre ces indications aux arrêts cardiaques extrahospitaliers survenant devant témoins, principalement lorsque le *no flow* était inférieur à cinq minutes et le *low-flow* prévisible inférieur à 100 minutes [48]. La mise en place de cette procédure a pu créer le trouble chez les équipes préhospitalières quant à l'orientation des patients en ACR réfractaire. Initialement, les défunts étaient soit laissés morts à domicile, soit amenés à l'hôpital pour un éventuel prélèvement sur DDAC. Ce choix binaire s'est étoffé d'une troisième option pour certains patients : l'ECLS thérapeutique.

Les résultats publiés par Le Guen et al. [49] montrent que l'efficacité de l'ECLS thérapeutique chez les ACR extrahospitaliers reste à préciser : 4 % de survivants avec un pronostic neurologique favorable. Il semble que les patients dont le *no flow* est extrêmement court (inférieur à cinq minutes) et qui sont en fibrillation ventriculaire initiale ou persistante pourraient bénéficier de cette thérapeutique. Les prélèvements sur DDAC sont réservés aux seuls ACR réfractaires ne relevant plus d'aucune stratégie thérapeutique.

Donneurs contrôlés : le prélèvement Maastricht III

Prélever exclusivement des donneurs non contrôlés est une caractéristique que la France partage avec l'Espagne. Pour certains, cela s'explique par des différences culturelles entre Europe du Nord et du Sud au sujet des LATA. Ces différences s'expliqueraient notamment par les inégalités dans le nombre de lits de réanimation par million d'habitants, nettement moindre en Angleterre (27 pmh) qu'en Espagne par exemple (87 pmh). Cette restriction dans les lits de réanimation fait que les Anglais sont beaucoup plus familiers avec les LATA qu'ils mettent en place plus tôt dans l'évolution de la maladie et notamment dès l'admission des patients. Ils sont donc naturellement plus enclins à pratiquer les prélèvements sur DDAC Maastricht III que les pays du Sud [50].

Le prélèvement sur donneur contrôlé, dit Maastricht III, consiste à prélever un patient de réanimation en arrêt cardiaque, après qu'une décision de LATA ait été prise en raison d'un pronostic particulièrement défavorable et irréversible. Les prélèvements DDAC sur Maastricht III sont déjà réalisés aux États-Unis, au Canada, au Royaume-Uni, aux Pays-Bas et en Belgique où ils fournissent la majorité des greffons DDAC. Certains pays ont édicté des recommandations [51,52]. Le prélèvement Maastricht III n'est pas réalisé en France, même

si formellement, il n'existe pas d'opposition législative. Le DDAC Maastricht III permet de prélever les reins, le foie et les poumons et les tissus. Les donneurs Maastricht III soulèvent des questions éthiques, mises en exergue par le Comité consultatif national d'éthique et relayées par les sociétés savantes [53,54]. En effet, la loi Leonetti du 22 avril 2005 [55] autorise les LATA afin de réinscrire un patient dans un processus de mort naturelle et d'éviter les traitements devenus vains. L'accent est mis sur la collégialité de la décision des LATA et sur l'importance des proches.

Même si les décisions de LATA ne sont pas exemptes d'une part de subjectivité, elles ne peuvent pas être suspectées d'une instrumentalisation du patient. Dans le prélèvement Maastricht III, une forme de pression est exercée par des tiers : la société, la coordination des prélèvements, les receveurs. Les entretiens avec les proches du patient doivent porter sur deux notions importantes et difficiles : celle de la LATA puis celle du don d'organes. Par ailleurs, des problèmes techniques viennent amplifier le questionnement éthique : pour qu'un patient supposé donneur puisse être prélevé, il faut que l'arrêt cardiaque survienne rapidement après l'extubation afin que la période d'ischémie chaude soit limitée. Elle doit être inférieure à deux heures pour prélever les reins, à 30 minutes pour le foie. Elle est définie, selon les équipes, par le délai entre le moment où la pression artérielle moyenne est inférieure à 50 ou 60 mmHg [56] et la survenue de l'ACR. La perfusion froide des organes est alors immédiatement débutée. Au-delà de ces délais, le prélèvement est impossible, et le patient doit être ramené dans une chambre pour des soins palliatifs.

Parce que l'ischémie chaude doit être minimale et la canulation très rapide, les patients sont le plus souvent extubés au bloc opératoire [51,52]. Il faut donc pouvoir prévoir la rapidité de survenue du décès afin de préserver au mieux la dignité des patients mourants, de minimiser la souffrance des familles et le découragement des équipes soignantes.

Les prélèvements sur donneurs Maastricht III sont qualifiés de « contrôlés » dans le sens où, une fois la décision de LATA prise par l'équipe médicale, l'extubation peut être planifiée à un moment où toutes les conditions sont réunies pour que le prélèvement se déroule au mieux (bloc opératoire libre, chirurgiens préleveurs disponibles...), quitte à différer la LATA de quelques heures dans la journée. Cependant, dans la mesure où aucune intervention visant à provoquer l'ACR n'est engagée après l'extubation, la durée de l'ischémie chaude n'est pas « contrôlée », ni même l'issue du potentiel prélèvement.

Pour la Société de réanimation de langue française (SRLF) et la Société française d'anesthésie-réanimation (SFAR), le soin dû à ces patients ne doit être en rien modifié par le fait que leurs organes vont être prélevés après le décès. La règle du donneur mort doit être respectée, et le processus de prélèvement ne saurait provoquer ou accélérer le décès

par rapport à une LATA « classique ». Afin de sélectionner les donneurs potentiels dont la probabilité de décéder rapidement après l'extubation est importante, le comité d'éthique de la SFAR propose de limiter les Maastricht III aux patients en coma postanoxique après que des examens paracliniques (dosage de la *neuron specific enolase* [NSE] ou de la protéine S100, potentiels évoqués ou imagerie par résonnance magnétique fonctionnelle) aient étayé la conviction des cliniciens quant au pronostic neurologique irréversible. La démarche serait alors sensiblement la même que pour les EME, à savoir la réalisation d'examen paracliniques autorisant un éventuel prélèvement.

La SRLF souhaite que le prélèvement Maastricht III fasse l'objet d'une réflexion entre les différentes sociétés savantes concernées (SRLF, SFAR et Société française de médecine d'urgence [SFMU]) afin d'identifier de manière consensuelle les donneurs potentiels. Elle propose de limiter pour le moment le Maastricht III aux patients cérébrolésés : traumatisés crâniens, accidents vasculaires cérébraux, coma postanoxique. L'accent est mis sur la nécessité d'un accompagnement soutenu des proches et sur le respect total de la règle du donneur mort. Le prélèvement sur donneur Maastricht III devrait également faire l'objet d'un débat public et national afin que chacun s'exprime et soit informé : les donneurs potentiels, les receveurs et les équipes soignantes.

Cette activité suppose une grande vigilance parce que des conflits d'intérêts peuvent voir le jour à toutes les étapes de ce type de prélèvement. Tout d'abord en amont du prélèvement, si la décision de LATA n'est pas prise en toute indépendance par les équipes de réanimation qui commenceraient alors à penser en termes de « prélèvements possibles » et non de prise en charge globale du patient (soins palliatifs, accompagnement des proches...). Et ensuite, au bloc opératoire, les équipes soignantes pourraient être tentées d'être interventionnistes afin d'écourter la période d'ischémie chaude et de ne pas « rater un prélèvement » chez un patient donneur et dont l'issue est fatale. Dans ces conditions, la situation serait rapidement insupportable tant pour les soignants que pour les proches du défunt. Une rupture de confiance avec la population aboutirait à une diminution du nombre de donneurs, tous confondus : DDAC et DEME.

S'agissant du Maastricht III, les difficultés résident donc dans l'identification des donneurs, le maintien d'une relation de confiance avec la famille et la gestion d'une ischémie chaude la plus courte possible sans que cela se fasse au détriment des principes éthiques et professionnels des soignants ou de la loi en vigueur.

Conclusion

La greffe d'organes prélevés sur DDAC est une option intéressante pour augmenter le nombre de greffons dispo-

nibles quand le nombre de DEME reste stable. Des améliorations dans la prise en charge des donneurs, des receveurs et des greffons permettent maintenant de conclure que la durée de vie et la qualité des greffons issus de DDAC sont identiques à celles des DEME à critères étendus. Cependant, l'ischémie chaude est pourvoyeuse de lésions d'ischémie-reperfusion. De ce fait, l'histoire du donneur potentiel avant son arrivée à l'hôpital influence grandement le cours de la transplantation. La place que pourrait représenter le DDAC dans la stratégie du prélèvement d'organes et de la transplantation dépendra donc de la couverture du territoire national par les centres accrédités et de l'éventuel développement de donneurs Maastricht III. Un travail visant à diminuer le taux de refus semble également indispensable.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

- Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesche H, et al (2001) Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *J Am Soc Nephrol* 12:589–97
- Wolfé RA, Ashby VB, Milford EL, et al (1999) Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 341:1725–30
- Lamy FX, Atinault A, Thuong M (2012) Organ procurement in France: new challenges. *Presse Med*
- Metcalfe MS, Butterworth PC, White SA, et al (2001) A case-control comparison of the results of renal transplantation from heart-beating and non-heart-beating donors. *Transplantation* 71:1556–9
- Sanchez-Fructuoso AI, Prats D, Torrente J, et al (2000) Renal transplantation from non-heart beating donors: a promising alternative to enlarge the donor pool. *J Am Soc Nephrol* 11:350–8
- Weber M, Dindo D, Demartines N, et al (2002) Kidney transplantation from donors without a heartbeat. *N Engl J Med* 347:248–55
- Aulisio MP, Devita M, Luebke D (2007) Taking values seriously: ethical challenges in organ donation and transplantation for critical care professionals. *Crit Care Med* 35:S95–S101
- Doig CJ, Rocker G (2003) Retrieving organs from non-heart-beating organ donors: a review of medical and ethical issues. *Can J Anaesth* 50:1069–76
- Gardiner D, Riley B (2007) Non-heart-beating organ donation — solution or a step too far? *Anaesthesia* 62:431–3
- Sanchez-Fructuoso AI, Marques M, Prats D, et al (2006) Victims of cardiac arrest occurring outside the hospital: a source of transplantable kidneys. *Ann Intern Med* 145:157–64
- Adnet F, Dufau R, Roussin F, et al (2009) Feasibility of out-of-hospital management of non-heart-beating donors in Seine-Saint-Denis: one year retrospective study. *Ann Fr Anesth Reanim* 28:124–9
- Gravel MT, Arenas JD, Chenault R, 2nd, et al (2004) Kidney transplantation from organ donors following cardiopulmonary

- death using extracorporeal membrane oxygenation support. *Ann Transplant* 9:57–8
13. Magliocca JF, Magee JC, Rowe SA, et al (2005) Extracorporeal support for organ donation after cardiac death effectively expands the donor pool. *J Trauma* 58:1095–101; discussion 1101–2
 14. Balupuri S, Buckley P, Snowden C, et al (2000) The trouble with kidneys derived from the non heart-beating donor: a single center 10-year experience. *Transplantation* 69:842–6
 15. Kootstra G, Daemen JH, Oomen AP (1995) Categories of non-heart-beating donors. *Transplant Proc* 27:2893–4
 16. Duchateau FX, Burnod A, Le Breton S, et al (2007) Prehospital management by EMS of a potential non-heart-beating donor. *Ann Fr Anesth Reanim* 26:859–61
 17. Assemblée nationale (2005) Décret n° 2005-949 du 2 août 2005 relatif aux conditions de prélèvement des organes, des tissus et des cellules. *Journal officiel de la République française* ; n° 182
 18. de Antonio DG, Marcos R, Laporta R, et al (2007) Results of clinical lung transplant from uncontrolled non-heart-beating donors. *J Heart Lung Transplant* 26:529–34
 19. Gomez-de-Antonio D, Campo-Canaverall JL, Crowley S, et al (2007) Clinical lung transplantation from uncontrolled non-heart-beating donors revisited. *J Heart Lung Transplant* 31:349–53
 20. Société française d'anesthésie-réanimation (2006) Recommandations formalisées d'experts pour la prise en charge de l'arrêt cardiaque
 21. Fieux F, Losser MR, Bourgeois E, et al (2009) Kidney retrieval after sudden out of hospital refractory cardiac arrest: a cohort of uncontrolled non heart beating donors. *Crit Care* 13:R141
 22. ECC Committee, Subcommittees and Task Forces of the American Heart Association (2005) 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 112:IV1–203
 23. Hoogland ER, Snoeijs MG, Winkens B, et al (2011) Kidney transplantation from donors after cardiac death: uncontrolled versus controlled donation. *Am J Transplant* 11:1427–34
 24. Hanf W, Codas R, Meas-Yedid V, et al (2012) Kidney graft outcome and quality (after transplantation) from uncontrolled deceased donors after cardiac arrest. *Am J Transplant* 12:1541–50
 25. del Rio Gallegos F, Nunez Pena JR, Soria Garcia A, et al (2004) Non heart beating donors. Successfully expanding the donor's pool. *Ann Transplant* 9:19–20
 26. Abboud I, Antoine C, Gaudez F, et al (2011) Pulsatile perfusion preservation for expanded-criteria donors kidneys: impact on delayed graft function rate. *Int J Artif Organs* 34:513–8
 27. Schold JD, Kaplan B, Howard RJ, et al (2005) Are we frozen in time? Analysis of the utilization and efficacy of pulsatile perfusion in renal transplantation. *Am J Transplant* 5:1681–8
 28. Moers C, Smits JM, Maathuis MH, et al (2009) Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *N Engl J Med* 360:7–19
 29. Wight JP, Chilcott JB, Holmes MW, Brewer N (2003) Pulsatile machine perfusion vs. cold storage of kidneys for transplantation: a rapid and systematic review. *Clin Transplant* 17:293–307
 30. Bond M, Pitt M, Akoh J, et al (2009) The effectiveness and cost-effectiveness of methods of storing donated kidneys from deceased donors: a systematic review and economic model. *Health Technol Assess* 13:iii–iv, xi–xiv, 1–156
 31. Chaib E (2008) Non heart-beating donors in England. *Clinics (Sao Paulo)* 63:121–34
 32. Sanchez-Fructuoso AI (2007) Kidney transplantation from non-heart-beating donors. *Transplant Proc* 39:2065–7
 33. Burnod RF, Fieux F, Cornaglia C, et al (2012) Donneurs décédés après arrêt cardiaque : quel abord des familles à la question du don en préhospitalier ? Société de réanimation de langue française, Paris
 34. Kokkinos C, Antcliffe D, Nanidis T, et al (2007) Outcome of kidney transplantation from nonheart-beating versus heart-beating cadaveric donors. *Transplantation* 83:1193–9
 35. Barlow AD, Metcalfe MS, Johari Y, et al (2009) Case-matched comparison of long-term results of non-heart beating and heart-beating donor renal transplants. *Br J Surg* 96:685–91
 36. Sanni AO, Wilson CH, Wyrley-Birch H, et al (2006) Non-heart-beating kidney transplantation: 6-year outcomes. *Transplant Proc* 38:3396–7
 37. Gok MA, Asher JF, Shenton BK, et al (2004) Graft function after kidney transplantation from non-heartbeating donors according to maastricht category. *J Urol* 172:2331–4
 38. Brook NR, White SA, Waller JR, et al (2003) Non-heart beating donor kidneys with delayed graft function have superior graft survival compared with conventional heart-beating donor kidneys that develop delayed graft function. *Am J Transplant* 3:614–8
 39. Snoeijs MG, Schaubel DE, Hene R, et al (2010) Kidneys from donors after cardiac death provide survival benefit. *J Am Soc Nephrol* 21:1015–21
 40. Fondevila C, Hessheimer AJ, Ruiz A, et al (2007) Liver transplant using donors after unexpected cardiac death: novel preservation protocol and acceptance criteria. *Am J Transplant* 7:1849–55
 41. Quintela J, Gala B, Baamonde I, et al (2005) Long-term results for liver transplantation from non-heart-beating donors maintained with chest and abdominal compression-decompression. *Transplant Proc* 37:3857–8
 42. Jimenez-Galanes S, Meneu-Diaz MJ, Elola-Olaso AM, et al (2009) Liver transplantation using uncontrolled non-heart-beating donors under normothermic extracorporeal membrane oxygenation. *Liver Transpl* 15:1110–8
 43. SRLF CdédI (2007) Position de la société de réanimation de langue française (SRLF) concernant les prélèvements d'organes chez les donneurs à cœur arrêté. *Réanimation* 16:428–35
 44. Agence de la biomédecine, Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar), Société française de médecine d'urgence (SFMU), Société de réanimation de langue française (SRLF) (2011) Recommandations sur l'information et l'abord des proches des donneurs potentiels d'organes et de tissus décédés après arrêt cardiaque (DDAC), dans l'optique d'un prélèvement. *Ann Fr Med Urg* 1:438–41
 45. Chen YS, Yu HY, Huang SC, et al (2008) Extracorporeal membrane oxygenation support can extend the duration of cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med* 36:2529–35
 46. Chen YS, Chao A, Yu HY, et al (2003) Analysis and results of prolonged resuscitation in cardiac arrest patients rescued by extracorporeal membrane oxygenation. *J Am Coll Cardiol* 41:197–203
 47. Megarbane B, Leprince P, Deye N, et al (2007) Emergency feasibility in medical intensive care unit of extracorporeal life support for refractory cardiac arrest. *Intensive Care Med* 33:758–64
 48. 2009) Guidelines for indications for the use of extracorporeal life support in refractory cardiac arrest. *Ann Fr Anesth Reanim* 28:187–90
 49. Le Guen M, Nicolas-Robin A, Carreira S, et al (2011) Extracorporeal life support following out-of-hospital refractory cardiac arrest. *Crit Care* 15:R29
 50. Manara AR, Murphy PG, O'Callaghan G (2012) Donation after circulatory death. *Br J Anaesth* 108(Suppl 1):i108–i121
 51. Reich DJ, Mulligan DC, Abt PL, et al (2009) ASTS recommended practice guidelines for controlled donation after cardiac death organ procurement and transplantation. *Am J Transplant* 9:2004–11

52. Shemie SD, Baker AJ, Knoll G, et al (2006) National recommendations for donation after cardiocirculatory death in Canada: donation after cardiocirculatory death in Canada. *CMAJ* 175:S1
53. Beydon L, Pelluchon C, Beloucif S, et al (2012) Euthanasia, assisted suicide and palliative care: a review by the Ethics Committee of the French Society of Anaesthesia and Intensive Care. *Ann Fr Anesth Reanim* 31:694-703
54. Graftieaux JP, Bollaert PE, Haddad L, et al (2012) Contribution of the Ethics Committee of the French Intensive Care Society to Describing a Scenario for Implementing Organ Donation after Maastricht Type III Cardiocirculatory Death in France. *Ann Intensive Care* 2:23
55. Assemblée nationale (2005) Loi n° 2005-370 du 22 avril 2005 relative aux droits des malades et à la fin de vie. *Journal officiel de la République française*
56. Puybasset L, Bazin JE, Beloucif S, et al (2012) Critical appraisal of organ procurement under Maastricht III condition. *Ann Fr Anesth Reanim* 31:454-61