



Prélèvement d'organes après LATA (Maastricht III)

Dr J. ROGIER (Bordeaux)

ETAT DES LIEUX DU PRELEVEMENT DE DONNEURS DECEDES EN ARRET CIRCULATOIRE DE TYPE MAASTRICHT 3 EN 2018 EN FRANCE

L'augmentation des maladies chroniques ainsi que le vieillissement de la population conjugué à l'amélioration des techniques chirurgicales et de réanimation contribue à l'accroissement des indications de transplantations d'organes en France et dans le monde. Le frein principal au développement de la transplantation en France est la pénurie de greffons comme l'indiquent les chiffres de l'Agence de la Biomédecine pour 2017 [1]

On peut résumer l'activité de prélèvements et de greffes en France en 2017 par les chiffres qui suivent :

- 6105 transplantations d'organes ont été réalisées
- 8290 nouveaux patients ont été inscrits
- 1795 prélèvements ont été réalisés
- 590 personnes sont décédées faute de greffon.

L'enjeu éthique actuel et sociétal est principalement centré sur cette notion de pénurie d'organes, les pouvoirs publics et la société incitent donc les médecins et les Hôpitaux à développer les prélèvements. De nombreux reportages sont réalisés sur les exploits en transplantation ainsi que sur les extraordinaires résultats pour les patients tant sur le plan technique que sur l'amélioration de leur qualité de vie. Cependant le prélèvement d'organes et de tissus reste encore largement méconnu de nos concitoyens et du corps médical. Cette activité est supportée en priorité par les équipes des services d'urgences et de réanimation. Les enjeux éthiques du côté du prélèvement sont bien différents et centrés sur la qualité de soins apportée aux patients et leur survie ainsi que sur la qualité de l'accompagnement des personnes en fin de vie dans ces services.

Le prélèvement d'organes en France est extrêmement encadré et repose sur le prélèvement de donneurs décédés et vivants. En 1976, le Sénateur Caillavet porte une loi concernant le prélèvement sur donneur décédé en état de mort encéphalique ; elle est complétée en 1994 par les premières lois de bioéthique, elles-mêmes modifiées en 2004 et 2011 et qui font l'objet de discussion en vue d'une révision en 2019. La première loi de bioéthique de 1994 rappelle dans ses fondamentaux que le prélèvement repose sur la gratuité et l'anonymat des donneurs ainsi que la non patrimonialité du corps.

Les différentes catégories de donneurs sont les suivantes :

- les donneurs vivants : un peu plus de 10% des transplantations réalisés

Ce type de prélèvement est très encadré et repose sur le principe antique du *primum non nocere* ; en effet, ces donneurs ne souffrent pas de pathologies et par conséquent ne peuvent donner via un geste chirurgical sans que le Tribunal de Grande Instance n'autorise leur intervention à titre dérogatoire et qu'ils soient auditionnés par un comité de protection du donneur. Le prélèvement de donneurs vivants contribue à l'augmentation du nombre de transplantations rénales et exceptionnellement de transplantations hépatiques pédiatriques. Le développement du prélèvement de donneurs vivants ne permet cependant pas de développer les autres types de transplantations en particulier cardiothoraciques.

-les donneurs décédés : un peu moins de 90%

Dans cette catégorie, nous trouvons les donneurs décédés en état de mort encéphalique, 1795 personnes ont été prélevées en 2017. Ces chiffres sont en stagnation et il semblerait que ce nombre soit amené potentiellement à diminuer en 2018. L'âge moyen de ces donneurs est de plus de 58 ans. Les 2/3 des décès sont consécutifs à un accident vasculaire cérébral. Plus de 50% de ces donneurs, du fait de l'accroissement leur âge et comorbidités sont considérés « à critères élargis ».

Il en existe une deuxième catégorie, les donneurs décédés en arrêt circulatoire. Ils sont décrits dans la classification de MAASTRICHT qui a été modifiée en 2013. La classification de MAASTRICHT concerne le prélèvement d'organes sur donneurs décédés après arrêt circulatoire DDAC ou donation after circulatory death (DCD).

Il existe deux sous-catégories :

DDAC non contrôlé : l'arrêt circulatoire est inattendu et réfractaire à une réanimation bien conduite.

- M1 Personne faisant un arrêt circulatoire en dehors de tout contexte de prise en charge médicalisé déclarée décédée à la prise en charge.
- M2 Personne faisant un arrêt circulatoire avec mise en œuvre d'un massage cardiaque et d'une ventilation mécanique efficace mais sans récupération d'une activité circulatoire.
- M4 Personne an état de mort encéphalique faisant un arrêt circulatoire irréversible au cours de la prise en charge en réanimation.

DDAC contrôlé : l'arrêt circulatoire est attendu après une limitation ou un arrêt des supports vitaux.

- M3 Personne faisant un arrêt circulatoire après limitation programmée des thérapeutiques (LAT) en réanimation décidée du fait du caractère déraisonnable de la réanimation.

Même si ces activités restent assez méconnues, l'amendement présenté par le député Touraine en 2015 dans le cadre de la loi de modernisation du système de santé [2] a permis de focaliser le débat à nouveau sur le prélèvement d'organes et de rappeler les principes de la loi CAILLAVET sur le consentement présumé et de préciser les modalités de refus ainsi que les règles de bonnes pratiques concernant l'entretien en vue du prélèvement sur les personnes décédées en état de mort encéphalique. Cet amendement a suscité un débat considérable mais n'a pas permis totalement d'éclairer nos concitoyens sur le prélèvement en arrêt circulatoire ; il a cependant induit une augmentation des inscriptions sur le registre national des refus qui en reste le premier mode d'expression sans pour autant provoquer une augmentation significative du nombre de refus en France qui reste au-dessus de 30%.

Dans le milieu médical et de réanimation tout particulièrement, les discussions éthiques autour de ce type de prélèvement ont toujours été extrêmement importantes ; il est fondamental d'en appréhender l'enjeu afin de comprendre que la discussion porte sur le prélèvement de donneurs en fin de vie mais que l'acte de prélèvement ne se fera qu'une fois que leur décès sera prononcé après un arrêt circulatoire. Il n'y a plus d'ambiguïté particulière concernant le prélèvement des donneurs en arrêt circulatoire non contrôlé depuis que les bases de l'ECMO thérapeutique sont à peu près établies. Le prélèvement des donneurs MAASTRICHT 2 est autorisé en France depuis 2005 après un avis du comité consultatif national d'éthique en ce sens [3]. A l'époque le comité n'avait pas souhaité autoriser les prélèvements de type MAASTRICHT 3 dans la mesure où il n'y avait pas eu clairement de débat concernant la fin de vie en France. En effet, le décès par arrêt circulatoire ne fait aucun doute dans le cas des donneurs non contrôlé puisqu'il n'y a pas d'intervention médicale accompagnant ce décès mais ce n'est pas le cas dans la catégorie 3 où le décès survient après un arrêt thérapeutique en réanimation. Ce type de prélèvement est pratiqué dans les pays anglo-saxons ainsi qu'au Benelux depuis les années 1980. Les premiers prélèvements de type MAASTRICHT 2 ont eu lieu en 2006 en France. L'activité de prélèvement n'a jamais été très importante et a atteint son apogée en 2009 et 2010 avec 62 donneurs prélevés. L'activité a décliné depuis avec seulement 33 donneurs prélevés en 2017 générant 57 transplantations rénales et plus aucune transplantation hépatique. L'enjeu éthique concernant ce type de prélèvement n'est plus comme au début centré sur la constatation réelle et effective de la mort mais sur le caractère extrêmement traumatisant de ce type de procédure sur les équipes soignantes et sur les proches des donneurs. De plus, la qualité de ces organes est

aléatoire. En effet le prélèvement n'étant pas contrôlé, l'ischémie chaude peut être délétère et les risques de non fonction primaire des greffons rénaux et hépatiques sont extrêmement importants. Ce type de prélèvement n'est réalisé qu'en France, en Espagne et au Royaume Uni.

Le prélèvement de type MAASTRICHT 3 est quant à lui couramment pratiqué dans de nombreux pays anglo-saxons et du Benelux parce que la phase d'ischémie chaude est beaucoup mieux contrôlée même si les organes proposés à la greffe chez ce type de donneurs sont considérés à risque et ne sont proposés aux receveurs qu'après consentement écrit de leur part. Nous verrons par la suite que ce n'est plus vraiment le cas.

Fort de ce constat, le prélèvement MAASTRICHT 3 a été développé en France en essayant de respecter deux grands principes. L'enjeu éthique et l'enjeu technique autour du prélèvement avec le contrôle de l'ischémie chaude pour garantir aux receveurs des organes de bonne qualité. Nous développerons donc ces deux aspects simultanément.

Enjeu éthique autour du prélèvement MAASTRICHT 3

En 2005, Le prélèvement M2 est autorisé en France et pas le M3 juste avant l'adoption de la loi Léonetti portant sur la fin de vie. [4] Fort de cette avancée, les sociétés savantes de réanimation (SRLF, SFAR) ont commencé à discuter de l'opportunité du développement du prélèvement MAASTRICHT 3 en France à travers des commissions portées par le Sénat et l'Assemblée Nationale en collaboration avec le Comité Consultatif National d'éthique. [5] ainsi qu'en collaboration avec l'Agence de la Biomédecine. Suite à ce travail collaboratif, un protocole a été validé en 2013 et a permis la mise en place de cette possibilité de dons depuis le début de l'année 2014. [6]

Les premiers prélèvements ont eu lieu à Annecy fin 2014. Un débat passionné a néanmoins été induit par l'autorisation à ce type de prélèvement dans les services de réanimation dans la mesure où il venait mettre en lumière la réalité des arrêts thérapeutiques et se heurter au paradigme du tout curatif en réanimation. Certains qualifieront même le principe du M 3 dans le cadre d'arrêt thérapeutique de prophétie auto-réalisatrice quant à la survenue du décès et du prélèvement qui en découle.

Il s'avère cependant que le vieillissement de la population en réanimation et la prise en charge de patients de plus en plus grave conduit très souvent à des arrêts thérapeutiques. La question posée est donc de s'interroger sur la possibilité de prélèvements d'organes dans ce cadre. Il est bien évident que les questionnements sur le don ne reposent plus comme pour un patient en état de mort encéphalique sur le consentement présumé du donneur mais sur un projet de soins laissant l'opportunité à une personne si elle s'est positionnée, ou à sa famille de conduire à un prélèvement

d'organes en cas d'arrêt thérapeutique. L'évolution ces dernières années dans les services de réanimation s'est faite vers une approche plus normée de la limitation thérapeutique à travers des protocoles écrits respectant des principes stricts et les modifications de la loi 2005 par la loi Claeys Léonetti de 2016 qui introduit la notion de sédation profonde et terminale a permis de cheminer plus sereinement vers l'organisation de prélèvement d'organes chez ce type de donneur. Le questionnement autour du prélèvement DDACM3 n'est pas dissociable des discussions sur la prise en charge des arrêts thérapeutiques clarifiés par les lois Claeys Léonetti. Une prise en charge humaine et protocolisée dans les services est indispensable pour mener à bien ce type de projet.

Il est clair qu'il n'est possible de développer ce type de prélèvements dans un service de réanimation si l'ensemble du personnel médical et paramédical n'a pas été formé aux enjeux éthiques et ne maîtrise pas le processus d'arrêt thérapeutique. Des réunions de formation et de concertation sont indispensables pour que le projet soit totalement partagé par l'ensemble de l'équipe de réanimation. Certains grands principes ont été édictés afin de rendre ce processus acceptable par l'ensemble des intervenants.

3 grands principes ont été retenus :

- La décision de LAT ne doit pas être prise en regard de la possibilité de don d'organes. L'étanchéité des filières pour la décision de la LAT doit être assurée.
- La règle du donneur mort doit être respectée. Le processus de prélèvement n'intervient qu'après le décès et ne doit pas le précipiter.
- Si la volonté du patient est de faire don de ces organes et de ces tissus, sa volonté doit être respectée.

Par-delà ces grands principes, il est important de comprendre que tous les patients qui vont décéder après une limitation thérapeutique ne sont pas éligibles au prélèvement MAASTRICHT 3 mais seulement une minorité d'entre eux. Il s'agit des patients neuro-lésés mais qui n'évoluent pas vers l'état de mort encéphalique. Ce sont des patients ayant subi des accidents vasculaires cérébraux ou des traumatismes crâniens mais surtout ayant présenté un arrêt cardio-respiratoire avec anoxie cérébrale irréversible. La temporalité de ce type de prélèvement est très différente de celle des patients en état de mort encéphalique puisque le décès survient en général dans ce cas 2 à 3 jours après l'événement initial et la cause de la mort est dans les 2/3 des cas un accident vasculaire cérébral. Dans le cas du MAASTRICHT 3 et selon les chiffres de l'Agence de la Biomédecine, l'arrêt thérapeutique survient en moyenne 10 jours après l'événement initial et la moitié des motifs thérapeutiques sont consécutifs à des anoxies cérébrales post-arrêt cardiaques. Le processus d'arrêt thérapeutique est identique à un processus classique et repose sur la collégialité de la décision ainsi que dans le référent médical

extérieur. Certains examens selon les protocoles des équipes peuvent être prescrits à visée pronostique ainsi il existe certains travaux prédictifs basés sur l'IRM [7] mais le recours à ce type d'examens n'est aucunement obligatoire dans le processus de décision d'arrêt thérapeutique. Il repose sur l'expérience des équipes de réanimation.

L'autre grand principe éthique nécessaire à l'organisation de ce type de prélèvement est l'étanchéité totale des filières entre les équipes de réanimation et les équipes de coordination de prélèvements d'organes et de greffes. En effet, le processus d'arrêt thérapeutique doit être identique à tous les processus d'arrêt thérapeutique et une fois qu'il est dûment notifié, se pose la question de l'opportunité d'un don d'organes. Il est relativement facile de l'envisager si la volonté de ce don est inscrite dans des directives anticipées ou a été formulé par la famille du patient. Une fois que la décision d'arrêt est actée par la réanimation, un entretien humain concomitant avec l'équipe de coordination hospitalière peut être mené auprès des proches la veille de la mise en œuvre du processus : cet entretien ne recherche pas la non-opposition mais plutôt l'adhésion vis-à-vis de ce projet de don. Contrairement aux prélèvements de type MAASTRICHT 2 ou à la mort encéphalique, la temporalité est très différente et des entretiens peuvent être menés plus facilement dans la mesure où un climat de confiance a pu s'établir entre les soignants et la famille. Le taux de refus selon les premières expériences (chiffres de l'Agence de la Biomédecine) semble beaucoup plus bas que pour les autres catégories de donneurs.

Il est clair que malgré tout, certaines équipes de réanimation ne souhaiteront pas s'engager dans ce type de démarches qui doivent être réservées aux équipes volontaires. Il faut se rappeler que l'opportunité de donner ses organes après sa mort est permise même en l'absence d'évolution vers la mort encéphalique et que ce type de donneurs pourrait permettre d'augmenter le nombre de transplantations rénales, hépatiques et pulmonaires. Néanmoins, les réponses aux préoccupations éthiques des soignants doivent être comprises et accompagnées et résident en la formalisation de procédures visant à l'amélioration globale de l'accompagnement de la fin de vie en réanimation. Cette démarche globale permet l'élaboration d'une décision avec les proches toujours dans le respect de la volonté du défunt. Cet aspect sous-tend donc une volonté d'amélioration de l'accompagnement des proches dans ces épreuves douloureuses grâce en particulier aux psychologues présents dans les services de réanimation. Il s'agit ni plus ni moins qu'une prise en charge dans l'accompagnement du deuil afin de minimiser autant que possible la survenue d'un deuil compliqué [8].

ASPECTS TECHNIQUES DU PRELEVEMENT D'ORGANES DE TYPE MAASTRICHT 3

De nombreux travaux menés dans les équipes pionnières anglo-saxonnes et du Benelux ont montré que si l'ischémie chaude est mal contrôlée chez ce type de donneurs les résultats en termes de transplantations sont décevants. C'est la raison pour laquelle fort de cette expérience, la France a décidé de mener une réflexion technique sur la qualité de contrôle de l'ischémie basée sur l'utilisation de circulation extracorporelle normo thermique. Ce protocole a été édicté par l'Agence de la Biomédecine en 2014. Il suppose d'une part, l'utilisation de machines utilisées habituellement lors de la réhabilitation thérapeutique d'arrêt cardiaque (ECMO). Les principes de la circulation régionale normo thermique reposent donc sur un circuit d'ECMO d'assistance cœur-poumon mais dont la perfusion est limitée à la partie inférieure du corps c'est-à-dire des organes abdominaux grâce à l'utilisation d'une sonde d'occlusion au-dessus du tronc cœliaque. Seuls les organes abdominaux sont réanimés et oxygénés pendant la procédure. Il s'agit d'une procédure bien évidemment extrêmement technique nécessitant un abord artério-veineux fémoral permettant la mise en place de cette circulation extracorporelle ainsi que le ballonnet d'occlusion. Tout comme dans le protocole MAASTRICHT 2, il est strictement interdit de mettre en place ce type d'assistance tant que le constat de décès n'a pas été constaté, il repose sur la période de NO TOUCH 5 minutes après l'arrêt de la pulsativité de la courbe de pression artérielle sanglante. Le constat de décès est à ce moment-là signé et la mise en place des canules de CRN peut débuter. Afin de bien contrôler cette phase d'ischémie chaude qui commence à partir du moment où la pression artérielle moyenne est inférieure à 45mmHg, les équipes pionnières ont développé des protocoles avec la mise en place en percutané d'introducteurs avant l'arrêt circulatoire afin de permettre le bon contrôle de cette phase d'ischémie chaude et la mise en route la plus rapide possible de cette circulation.

Afin de garantir la qualité des organes prélevés, les équipes de réanimation et de coordination hospitalière doivent travailler de manière conjointe selon un protocole bien établi. La gestion de la CRN est sous la responsabilité de l'équipe de réanimation, la canulation peut être percutanée ou faite par voie chirurgicale et la gestion de la CRN peut être réalisée par l'équipe de réanimation et ou de coordination avec le soutien éventuel d'un pompiste de CEC ou d'une unité mobile d'assistance circulatoire. Néanmoins, la qualité de la perfusion régionale normo thermique est primordiale pour garantir la qualité des greffons et la qualité de la reprise de fonction. L'ischémie chaude qui débute à partir du moment où la pression artérielle moyenne est inférieure à 45mmHg ne doit pas dépasser 30 minutes pour le foie, 60 minutes pour les poumons et 120 minutes pour les reins. Il est entendu que la phase agonique ne doit pas durer plus de 180 minutes. La qualité technique de cette prise en charge est le seul garant de la qualité des organes mais elle ne doit pas faire oublier les enjeux éthiques liés aux prélèvements et en particulier à la présence de la famille pendant la procédure. Plus de

la moitié des familles restent présentes jusqu'à l'arrêt circulatoire et peuvent revenir une fois que la CEC est en route avant de partir au bloc opératoire. La plupart des équipes ont opté pour la mise en place de la CEC en chambre de réanimation avec transfert secondaire au bloc opératoire. Certaines procédures n'ont pu aboutir lorsque des problèmes techniques sont survenus sur la mise en place des canules aboutissant à une impossibilité de perfuser correctement les organes.

Conclusion : l'activité de prélèvement d'organes sur donneurs décédés en état de mort encéphalique a atteint un point culminant qu'il sera difficile de dépasser sauf à diminuer le taux de refus par des campagnes d'informations grand public. L'activité de prélèvements de donneurs vivants continue de se développer mais n'a d'impact que sur la transplantation rénale. Les besoins en termes de transplantation restent cependant majeurs pour tous les organes et seul le développement des prélèvements de donneurs décédés en arrêt circulatoire permettra de diminuer la pénurie d'organes. On constate parallèlement à une diminution du nombre de prélèvements de donneurs décédés en arrêt circulatoire non contrôlé de type MAASTRICHT 2 et une augmentation importante sur les trois dernières années de l'activité de prélèvements en MAASTRICHT 3 avec de plus en plus d'hôpitaux qui demandent l'autorisation de débiter cette activité. Il y avait 17 hôpitaux autorisés en France en 2017 comprenant des CHU et des CHG. L'activité pour 2017 a été de 96 donneurs prélevés, 178 reins prélevés, 56 foies et 9 poumons. L'activité a été doublée entre 2016 et 2017. Il s'agit pour le moment d'une activité dérogatoire nécessitant des autorisations spécifiques. Les résultats en termes de transplantations suite au protocole français basé sur la CRN donnent d'excellents résultats en transplantation hépatique, pulmonaire et rénale au moins équivalents aux résultats sur les donneurs décédés en état de mort encéphalique.

En ce qui concerne les enjeux éthiques, l'expérience des premières équipes engagées a permis de dégager plusieurs idées fortes. Ce type de prélèvements d'organes semble mieux compris par les familles et proches de donneurs que dans le cadre de la mort encéphalique car le décès induit par un arrêt circulatoire est mieux accepté. La temporalité plus lente permet une meilleure compréhension du processus par les proches ainsi qu'un meilleur accompagnement par les équipes de réanimation en particulier celles dotées de psychologues. L'ensemble des professionnels des services de réanimation impliqués dans ce type de prélèvements doit être formé et informé sur les finalités techniques et les enjeux éthiques induits par ce type de prélèvement. L'aspect technique doit être parfaitement maîtrisé et induit une forte motivation dans les services qui l'applique du fait du développement de nouvelles compétences. Les équipes témoignent d'une amélioration de la prise en charge des arrêts thérapeutiques dans les services parallèlement au développement de ce type de don avec une meilleure formalisation des procédures ainsi que d'un accompagnement plus professionnalisé des proches des

personnes décédées. Il est probable que ce type de prélèvements deviendra beaucoup plus routinier dans les prochaines années. Il faut garder les deux objectifs de prise en charge en tête. Cependant l'aspect technique ne doit pas dénaturer l'accompagnement humain en particulier vis-à-vis des proches et les procédures doivent être appliquées dans les règles strictes de la loi Claeys Léonetti garantissant l'accompagnement de la fin de vie en respectant l'étanchéité des filières entre le processus d'arrêt thérapeutique propre à la réanimation et le projet de don porté par la coordination hospitalière.

1 Agence de la Biomédecine rapport annuel 2017 www.agence-biomedecine.fr/IMG/PDF/rapport2017.pdf.

2 Assemblée Nationale, Amendement n°AS1344 présenté par Monsieur TOURRAINE mars 2015 www.assemblee-nationale.fr/14/amendements/2302/CION-SOC/AS1344.ASP

3 Décret n°2005-949 du 2 août 2005 relatif aux conditions de prélèvements des organes des tissus, des cellules et modifiant le livre 2 de la première partie du code de santé publique <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT>

4 Loi n° 2005-370 du 22 avril 2005 modifiée par la Loi n°2016-87 du 2 février 2016 relative aux droits des malades et à la fin de la vie <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT>

5 Avis n°115 question d'éthique relative au prélèvement et au don d'organes à des fins de transplantation www.ccne-ethique.fr

6 Antoine C, Savoye E. Conditions à respecter pour réaliser des prélèvements d'organes sur des donneurs décédés après arrêt circulatoire de la catégorie 3 de MAASTRICHT dans un établissement de santé. DGMS/DPGOT octobre 2014.

7 Velly L, Perlberg V, Boulter T, Adam N, Delphine S, Luyt CE, Battisti V, Torkomian G, Arbelot C, Chabanne R, Jean B, Carol J, Laurey S, Citerio G, Vargiolu A, Rohaut B, Bruder N, Girard N, Silva S, Cottenceau V, Tourdias T, Coulon O, Riou B, Naccache L, Gupta R, Benali H, Galanaud D, Puybasset L. Use of brain diffusion tensor imaging for the prediction of long term neurological outcomes in patients after cardiac arrest : a multicentre international prospective observational cohort study . The Lancet. Neurology [27 Feb 2018, 17(4):317-326]

8 Shear M. Complicated grief. N Eng J Med 2015; 372: 153-60.