

Greffe à partir d'un donneur décédé après arrêt cardiaque Premier bilan du protocole français

La mise en place depuis 2006 d'un programme national français de transplantation rénale à partir de donneurs décédés après arrêt cardiaque est l'occasion de faire le point sur les principaux problèmes liés à ce type de transplantation.

PAR LES Prs ET Drs EMMANUEL MORELON (a), RICARDO CODAS (b), WILLIAM HANF (a), BRIGITTE MAC GREGOR (c) ET LIONEL BADET (b)

L'UTILISATION DES GREFFONS provenant de donneurs décédés après arrêt cardiaque (DDAC) pourrait permettre d'accroître le pool de donneurs d'environ 20 à 30 %. La classification de Maastrich (1) a permis de définir quatre stades chez ces donneurs.

Classification de Maastrich

Stade I

Arrêt cardiaque (AC) en dehors de tout contexte de prise en charge médicalisée et réanimation de qualité réalisée moins de 30 minutes après l'AC.

Stade II

AC en présence de secours qualifiés, mais dont la réanimation ne permettra pas une récupération hémodynamique

Stade III

Décision d'arrêt de soins en raison du pronostic

Stade IV

Mort encéphalique et AC irréversible en cours de prise en charge en réanimation

L'évolution à court terme est marquée par deux complications majeures liées à une durée d'ischémie chaude prolongée (2, 3) : la non-fonction primaire des greffons (NFP) et la reprise retardée de fonction (RRF) rénale. L'ischémie chaude est secondaire à la durée de l'arrêt cardiaque avant la prise en charge du patient, puis après la constatation du décès.

La NFP est définie comme l'absence de reprise de fonction rénale avec nécessité de suppléance au long cours. Son taux varie de 4 à 14 % dans les groupes de DDAC contre 0 à 9 % pour les donneurs à cœur battant (4). Cette NFP a souvent été attribuée aux antécédents vasculaires des donneurs et à la durée d'ischémie chaude prolongée, mais le réel facteur pronostique pourrait être lié au monitoring hémodynamique peropératoire des receveurs (5). Les résultats du protocole français, utilisant de manière systématique les machines de perfusion, montrent que l'apparition d'une NFP est devenue exceptionnelle.

La RRF est très fréquente, mais contrairement aux autres transplantations, sa survenue ne semble pas influencer la survie des greffons (2). Une analyse monocentrique rétrospective a montré que 82,3 % des greffes à partir de DDAC présentaient une RRF, mais qu'il n'y avait pas de différence en termes de survie du greffon à 5 ans entre le groupe RRF et le groupe sans RRF (6). Néanmoins, plus la durée de la RRF est importante (> 2 semaines), plus la survie du greffon au long cours semble altérée (7).

Evolution à long terme. La fonction rénale et la survie à long terme des greffons provenant de DDAC ont été longtemps mal connues et controversées. Une étude monocentrique et prospective a comparé, à long terme, la survie et la fonction des greffons dans un groupe de patients ayant reçu un rein provenant de DDAC par rapport à un groupe témoin dans lequel les greffons étaient issus de donneurs à cœur battant. Le taux de NFP a été similaire dans les deux groupes. Le taux de RRF a été significativement plus élevé dans le groupe des DDAC (48,4 %) que dans le groupe témoin (23,8 %). Malgré l'augmentation du taux RRF, les survies à long terme des greffons ont été de, respectivement, 74,2 % et 76 % à 5 ans et de 63,6 % et 60,9 % à 10 ans dans les groupes DDAC et témoins (2). Comme cela avait déjà été rapporté, la RRF a eu un effet péjoratif sur le pronostic à long terme dans le groupe témoin mais pas dans le groupe des DDAC. Cette étude montre donc que les greffes à partir de DDAC donnent, à long terme, des résultats comparables à ceux des transplantations réalisées à partir de donneurs décédés de mort encéphalique, avec un recul de 15 ans. Les facteurs pouvant influencer la survie au long cours des greffons sont multiples et sont liés aux caractéristiques du donneur (âge, aux critères des machines de perfusion (index de résistance), aux suites immédiates de transplantation (RRF, NFP), ainsi qu'aux antécédents du receveur pendant la greffe (rejet aigu, infection CMV, HTA, âge, etc.). Selon le mode de perfusion (statique ou pulsatile), la température du liquide de perfusion (hypo- ou normothermique), la fonction des organes varie de façon importante (8). Le protocole français a tenu compte des études antérieures pour améliorer les résultats de ce type de transplantations : l'âge des donneurs et des receveurs, les délais incompressibles sont imposés et les stades III de la classification de Maastrich sont exclus. Les receveurs sont en attente d'une première transplantation et les patients immunisés sont exclus. Les machines de perfusion sont obligatoires pour tous les patients. Les résultats actuels sont encore préliminaires en raison de la phase d'apprentissage des équipes impliquées et du caractère récent de la mise en place du programme. Les équipes françaises ont débuté ce type de transplantation en octobre 2006 dans deux principaux

Protocole de l'Agence de la biomédecine

Critères d'inclusion

Âge supérieur à 18 ans et inférieur à 55 ans

Décès par AVP, trauma non-AVP, anoxies, suicides, hémorragies cérébrales.

Critères d'exclusion

Antécédents connus de :

- maladie rénale ;
- maladie hypertensive ou diabétique, même traitée ;
- cancer (y compris toute pathologie tumorale du cerveau) ;
- sepsis grave.

centres (Paris, Saint-Louis et Lyon). Une seule transplantation a été effectuée en 2006 (Lyon) suivie de 47 en 2007 à l'échelon français, puis 52 en 2008 sur un nombre total de transplantations respectives de 2 731, 2 912 et 2 937. Dans l'expérience lyonnaise, 27 transplantations ont été réalisées depuis le début du programme. Malgré la machine de perfusion, on note un taux élevé de RRF (85 %), mais aucune NFP n'a été recensée. Les mesures de la clairance de la créatinine selon la formule MDRD à 1, 3, 6 et 12 mois montrent une amélioration progressive et constante de la fonction rénale au cours de la première année (clairance à 23 ml/mn à 1 mois, et à 43 ml/mn à 1 an). L'évaluation de la fonction rénale à 1 an par la mesure de la clairance de l'inuline donne une moyenne de 42 ml/min/1,73 m². À titre comparatif, nous avons utilisé les biopsies systématiques réalisées chez les patients transplantés rein + pancréas qui reçoivent des reins considérés comme optimaux. Dans le groupe DDAC, on observe une fibrose interstitielle importante à 3 mois, que l'on retrouve à 1 an, probablement séquellaire des lésions d'ischémie-reperfusion.

Ces résultats préliminaires suggèrent que les lésions de fibrose sont certes plus importantes dans le groupe DDAC, mais qu'elles ne s'aggravent pas au cours du temps. Le « delta fibrose » entre 3 et 12 mois évolue de la même manière que celui des reins optimaux. Sur nos 25 patients, la survie des greffons et des patients est de 100 % à 1 an. Bien qu'il soit encore trop tôt pour statuer sur la survie des greffons à long terme, cette expérience est encourageante.

Perspectives. Les informations fournies en temps réel par les machines de perfusion (in-

dex de résistance, débits de perfusion) et certains marqueurs biochimiques pourraient contribuer à choisir le type de stratégie de transplantation à utiliser (mono- ou bigreffe) et nous aider à éliminer les greffons à haut risque de NFP. La mise en place de la circulation extracorporelle régionale normothermique utilisant le sang du donneur devrait encore améliorer les résultats en diminuant en particulier le taux de RRF.

L'avenir de cette transplantation réside surtout dans la motivation des équipes de SAMU et des urgences, dont l'implication majeure est indispensable pour la réussite de ce programme.

Délais

Délais incompressibles imposés par le protocole de prélèvement de donneurs décédés d'arrêt cardiaque de l'Agence de la Biomédecine :

- temps entre l'arrêt cardiaque (AC) et les premières manœuvres de réanimation : 30 minutes
- temps entre AC et mise en place des sondes de Gilot : 150 minutes
- temps entre Gilot et prélèvement : 150 minutes
- temps de perfusion des reins sur la machine : minimum 6 heures
- transplantation moins de 18 heures après l'arrêt cardio-circulatoire.

(a) Service de néphrologie, médecine de transplantation et immunologie clinique ; (b) service d'urologie et de chirurgie de la transplantation ; (c) service d'anatomopathologie, hôpital Edouard-Herriot, Lyon.

(1) Sanchez-Fructuoso AI, et coll., *J Am Soc Nephrol* 2000;11(2):350-8.

(2) Gok MA, et coll., *Transplantation* 2002;74(5):664-9.

(3) Alonso A, et coll., *Transplantation proceedings*. 2005;37(9):3658-60.

(4) Koffman G, et coll., *Journal of nephrology*. 2003;16(3):334-41.

(5) Snoeijs MG, et coll., *Am J Transplant* 2007;7(5):1158-66.

(6) Gerstenkorn C, et coll., *Transpl Int*. 2002 Dec;15(12):660-3.

(7) Renkens JJ, et coll., *Am J Transplant* 2005;5(11):2704-9.

(8) Maathuis MH, et coll., *Transplantation* 2007;83(10):1289-98.

Lois de bioéthique

Ce qu'en attendent les patients

Les lois de bioéthique fixent le cadre du don et de la greffe d'organes. Les patients en attendent un accès à la greffe facilité et des durées d'attente moins longues.

PAR YVANIE CAILLÉ*

POUR GREFFER davantage, il faut prélever plus d'organes. La rareté de la mort encéphalique est avérée, elle ne concerne, au maximum, qu'environ 4 000 donneurs potentiels chaque année. Il en faudrait 11 000 pour répondre aux besoins. Il est donc indispensable d'intervenir sur plusieurs tableaux. Mieux recenser, préserver le principe du consentement présumé, viser une diminution du taux de refus (il est de 30 % dans notre pays, contre 15 % en Espagne), mais aussi se tourner vers d'autres sources de greffons.

Les prélèvements sur donneurs décédés après arrêt cardiaque représentent un réel espoir et il faut absolument les développer. Alors que l'on sait que dans un avenir proche, la majorité des Français décideront des suites d'un arrêt de traitement, dans le cadre prévu par la loi Leonetti, comment imaginer se passer des donneurs de type III (1) ?

Il faut également recourir davantage aux donneurs vivants, en tout cas pour le rein. Le risque qu'ils encourent est en effet très faible et leur devenir, y compris à très long terme, est parfaitement rassurant. Cette pratique est beaucoup moins développée en France que dans d'autres pays, dont on connaît l'attachement au respect des valeurs éthiques :

222 greffes de rein de ce type réalisées en 2008 contre 400 aux Pays-Bas et 800 au Royaume-Uni.

Pourquoi ce retard ? Il convient non seulement d'élargir le cercle des donneurs vivants potentiels (avec le Portugal, la France a la législation la plus restrictive d'Europe), mais aussi de fixer le cap de leur développement, en termes d'objectifs comme de moyens. La notion de subsidiarité par rapport aux greffes à partir de donneurs décédés n'a plus aucun sens et doit être supprimée. Les dons croisés anonymes doivent être rendus possibles.

Les hypothétiques risques de pressions ne doivent plus servir de prétexte à l'immobilisme. Interdire ou limiter l'accès à un soin, alors que la demande croît, conduit inévitablement à l'émergence de trafic dans des pays moins regardants. Seule la mise en place de stratégies efficaces de lutte contre la pénurie pourra les prévenir.

Au-delà des aspects « pratiques », le questionnement éthique doit également porter sur notre conception des droits humains. La liberté et les droits des défunts, donneurs potentiels, semblent souvent être les uniques enjeux des débats, qui ne s'intéressent que rarement à l'autre versant, celui des patients en attente de greffe. Pourtant, le don d'organes n'a de sens qu'en raison de son objectif : soigner des malades et sauver des vies. Ne considérer l'éthique que sous l'angle du don, en ignorant sa finalité, c'est faire peu de cas du devoir de solidarité et du droit à la santé, à la dignité

et à la vie des hommes, des femmes et des enfants qui attendent une greffe.

En France, un peu plus de 200 personnes meurent chaque année faute de greffe. Des morts intolérables, survenues en raison de mauvais arbitrages entre le droit au respect du corps humain et le droit à la vie.

Qui s'interroge sur le sort des 14 000 malades en attente de greffe chaque année et de leur entourage ? À la défaillance d'un organe vital, aux tourments quotidiens liés à la dégradation progressive de l'état de santé, à la lourdeur des traitements de substitution, lorsqu'ils existent, vient s'ajouter l'incertitude et l'angoisse de l'attente...

Ce que demandent les patients, c'est la prise en compte par le législateur de cette détresse secourable. La greffe est aujourd'hui dans le sens de l'histoire. Progrès scientifique et évolution des mœurs plaident pour plus de souplesse, de volonté politique et d'engagement sociétal.

L'accès à la greffe, dès lors que les indications sont médicalement cohérentes, doit être considéré comme un droit. Cette révision de la loi offre une réelle opportunité de l'affirmer, d'en mesurer les enjeux et de dresser le cadre qui permettra de le respecter.

* Cofondatrice du groupe de réflexion « Demain, la Greffe », Membre du Conseil d'Orientation de l'Agence de la biomédecine.

www.demainlagreffe.renaloo.com

(1) Classification internationale de Maastricht, Stade III : personnes hospitalisées pour lesquelles une décision d'un arrêt des traitements est prise en raison de leur pronostic.