



UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Transplantation rénale à partir de donneurs décédés à cœur arrêté  
contrôlé dits Maastricht III : L'expérience Lilloise**

Présentée et soutenue publiquement le 22 juin 2021 à 16 heures  
au Pôle Recherche  
**par Vivien PETIT**

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Marc Hazzan**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Docteur Guillaume Strecker**

**Madame le Docteur Erika Parmentier-Decrucq**

**Monsieur le Docteur Sebastien Bouye**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur Francois Provot**

## **Avertissement**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## Sommaire :

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Abréviations :</b>  | <b>5</b>  |
| <b>Résumé :</b>  | <b>6</b>  |
| <b>Introduction</b>  | <b>8</b>  |
| <b>I. Une pénurie de greffons rénaux</b>   | <b>8</b>  |
| <b>II. La classification de Maastricht</b>   | <b>9</b>  |
| <b>III. Historique des prélèvements à cœur arrêté</b>  | <b>10</b> |
| A. Evolution de la transplantation rénale à partir de donneurs à cœur arrêté                 | 10        |
| B. Les résultats actuels en Europe.  | 15        |
| <b>IV. Réalisation d'un prélèvement Maastricht III : en pratique.</b>                        | <b>18</b> |
| A. Arrêt des thérapeutiques  | 18        |
| B. Phases d'ischémie   | 19        |
| C. Circulation régionale normothermique  | 20        |
| D. Préservation du greffon   | 23        |
| <b>V. Facteurs influençant le pronostic de la greffe</b>                                     | <b>25</b> |
| A. Première ou seconde greffe  | 25        |
| B. Circulation régionale normothermique  | 27        |
| C. Ischémie froide   | 29        |
| D. Age du donneur  | 30        |
| E. Impact du retard de fonctionnement du greffon   | 32        |
| <b>VI. Les prélèvements à cœur arrêtés en France</b>   | <b>34</b> |
| A. Historique  | 34        |
| B. Le protocole français   | 36        |
| 1) Décision de limitation ou d'arrêt des thérapeutiques                                      | 36        |
| 2) Recensement d'un donneur potentiel  | 37        |
| 3) Mise en œuvre de la LATA.   | 38        |
| a) Lieu de réalisation de la LATA.   | 38        |
| b) Définition et délimitation des délais   | 39        |
| c) Déclaration du décès  | 41        |
| 4) Prélèvement et préservation des reins   | 41        |
| 5) Gestion des receveurs   | 41        |
| d) Sélection des receveurs potentiels  | 41        |
| e) Respect de l'ischémie froide  | 42        |
| f) Gestion de l'immunosuppression  | 43        |
| C. Les résultats nationaux   | 44        |
| <b>VII. Objectif de thèse</b>  | <b>45</b> |
| <b>Matériel et méthode</b>   | <b>47</b> |
| <b>I. Type d'étude</b>   | <b>47</b> |
| <b>II. Population</b>  | <b>47</b> |
| A. Critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude des patients inscrits sur liste d'attente. | 47        |
| <b>III. Protocole local de transplantation Maastricht III</b>                                | <b>47</b> |
| <b>IV. Analyses statistiques</b>   | <b>49</b> |
| <b>Résultats</b>   | <b>52</b> |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>I. Démographie des receveurs</b>  | <b>52</b> |
| <b>II. Démographie des donneurs</b>  | <b>53</b> |
| <b>III. Caractéristique de la transplantation</b>  | <b>55</b> |
| <b>IV. Devenir des patients transplantés</b>   | <b>56</b> |
| A. Pronostic   | 56        |
| B. Complications   | 58        |
| C. Biopsie rénale protocolaire   | 59        |
| <b>V. Impact de l'acceptation du greffon Maastricht III lors de l'inscription sur liste de transplantation</b> | <b>60</b> |
| A. Caractéristiques des populations selon leur inscription ou non pour un greffon Maastricht III.              | 60        |
| B. Accès à la greffe   | 62        |
| <b>VI. Impact de l'heure de LATA sur la durée d'ischémie froide</b>  | <b>66</b> |
| <b>Discussion</b>  | <b>68</b> |
| <b>Références</b>  | <b>76</b> |
| <b>Données supplémentaires :</b>   | <b>82</b> |

## **Abréviations :**

HLA : Human leukocyte antigen

M2 : Maastricht II

M3 : Maastricht III

LATA : Limitation et arrêt des thérapeutiques actives

CRN : Circulation régionale normothermique

PAM : Pression artérielle moyenne

ATP : Adénosine triphosphate

ECMO : Extracorporeal membranous oxygenation

ECD : Expanded criteria donor

HR : Hazard ratio

DFG : Débit de filtration glomérulaire

SRLF : Société de réanimation de langue française

SFAR : Société française d'anesthésie et de réanimation

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

HTLV : Human T-cell leukemia-lymphoma virus

VHC : Virus de l'hépatite C

CHRU : Centre hospitalier régional et universitaire

CMV : Cytomégalovirus

IMC : Indice de masse corporelle

TGI : Taux de greffons incompatibles

MDRD : Modification of diet in renal disease

VHB : Virus de l'hépatite B

LGM : Lésions glomérulaires minimes

SARS-COV 2 : Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

HSF : Hyalinose segmentaire et focale

ABM : Agence de la biomédecine

UI : Unités internationales

## **Résumé :**

Introduction : La transplantation à partir de donneurs à cœur arrêté contrôlé est une pratique nouvelle en France. La première transplantation à partir de ce type de donneur a eu lieu en 2018 dans notre centre. Ce travail a pour objectif d'évaluer les premiers résultats de notre centre, et d'observer l'effet sur la durée d'attente pour les patients sur liste de transplantation.

Méthode : Etude rétrospective monocentrique des patients inscrits sur liste entre 2018 et 2019, et suivi des patients transplantés à partir d'un donneur Maastricht III. Pour les patients sur liste, les paramètres étudiés sont l'inscription ou non pour un greffon Maastricht III, ainsi que la durée d'attente sur liste. Pour les patients transplantés à partir de ce type de greffon, on observe les résultats à court et moyen terme de la transplantation.

Résultats : Sur les 315 patients éligibles à un greffon Maastricht III lors de l'inscription sur liste de transplantation, seulement 152 ont été inscrits pour un potentiel greffon Maastricht III. La probabilité de greffe de ces patients est multipliée par 1.42 [IC 95 1.07 – 1.87] par rapport aux patients non inscrits pour un greffon Maastricht III. On observe un retard moyen de 2.59 [IC95 0.49 – 4.69] mois pour l'accès à la transplantation rénale pour les patients non-inscrits pour un greffon Maastricht III sur une durée de suivi médian de 1.57 années. Pour les 34 patients transplantés à partir d'un greffon provenant d'un donneur à cœur arrêté contrôlé, on constate un taux de retard de fonctionnement de 11%, dont un non fonctionnement primaire et un décès en post opératoire immédiat. A un an, 97% des patients sont vivant, 97% de ces patients ont un greffon fonctionnel.

Conclusion : La non inscription pour un greffon Maastricht III représente une perte de chance pour l'accès à la transplantation rénale. Du fait des premiers résultats de ce

type de transplantation en appliquant le protocole Français, il semble légitime d'inscrire tous les patients pour ce type de transplantation lors de l'inscription sur liste de transplantation.

## **Introduction**

### **I. Une pénurie de greffons rénaux**

Depuis la découverte et le développement de la transplantation rénale comme méthode de suppléance de l'insuffisance rénale terminale, la problématique du manque de greffons disponibles par rapport aux nombre de patients inscrits sur liste de transplantation a toujours existé. Il s'agit d'un enjeu de santé publique puisque l'on sait que la transplantation rénale double la survie à partir du début du traitement de suppléance par rapport à l'hémodialyse avec une espérance de vie des patients transplantés rénaux qui approche la survie de la population générale (1). Il s'agit également d'un enjeu médico-économique puisque la transplantation rénale est la technique de suppléance rénale avec le poids économique le plus faible (2), puisque l'on estime le cout moyen annuel de l'hémodialyse à 89.000 euros par patient, 64.000 euros par patient pour la dialyse péritonéale, tandis que la transplantation rénale a un coût estimé à 86.000 euros l'année de la transplantation, mais 20.000 euros par an pour les années suivantes. (3)

Les chiffres les plus récents en France retrouvent en 2018(1) 89.692 patients pris en charge pour une insuffisance rénale terminale, mais seulement 40.421 par la transplantation rénale. Sur l'année 2018, on note uniquement 3567 greffes rénales, tandis qu'il existe 19.625 patients inscrits sur liste de greffe, dont 7839 de manière active sans contre-indication temporaire. Ces chiffres s'expliquent en partie par le manque de greffons disponibles.

## II. La classification de Maastricht

Cette problématique de manques de greffons est ancienne et internationale, et c'est pour tenter d'y apporter une solution qu'a été mise en place la classification de Maastricht en 1995(4), en encadrant les prélèvements d'organes sur des personnes présentant un arrêt cardiaque et respiratoire persistant. Cette classification distingue quatre catégories différentes :

- Catégorie I : Donneur décédé à l'arrivée à l'hôpital, sans manœuvre de réanimation cardiopulmonaire continue.
- Catégorie II : Donneur décédé malgré une réanimation cardiopulmonaire non interrompue.
- Catégorie III : Donneur dont l'arrêt cardiaque survient dans un contexte d'arrêt programmé des soins en réanimation.
- Catégorie IV : Arrêt cardiaque survenu au cours d'une procédure pour un don chez un donneur en mort encéphalique.

Cette classification a été révisée en 2013(5), afin de distinguer deux catégories :

- Donneur non contrôlé comprenant les catégories I, II et IV, où la durée d'ischémie chaude est non fixée.
- Donneur contrôlé, correspondant à la catégorie Maastricht III, où le moment de l'arrêt cardiaque est connu, la durée d'ischémie chaude fixée.

Cette distinction met en évidence la circonstance de la survenue de l'arrêt cardiaque, et souligne la différence dans les délais, notamment d'ischémie chaude, qui vont impacter le devenir du transplant rénal.

### III. Historique des prélèvements à cœur arrêté

Les prélèvements à cœur arrêté ont toujours existé, déjà avant la mise en place de cette classification (6). L'utilisation de ce type de ressource est variable selon les pays. En France, dans les années 1950, les premiers prélèvements de greffons étaient réalisés sur des patients décédés à cœur arrêté, par exemple des condamnés à mort (7,8). Cependant la description de l'état de mort encéphalique à la fin des années 1960 a conduit les équipes à privilégier ce type de donneur puisque donnant de meilleurs résultats en terme de survie du greffon. L'utilisation des donneurs à cœur arrêté a toutefois été débütée par la suite dans quelques pays d'Europe pour des raisons stratégiques (Pays-Bas en 1981, Royaume Uni en 1989, Belgique en 1994) (9) (10) ou pour des raisons culturelles comme au Japon (11). La poursuite de ce type de prélèvements, qu'il soit contrôlé (Maastricht III) ou non contrôlé (Maastricht II), dans ces pays nous permet d'observer l'évolution des résultats des transplantations rénales à partir de donneurs à cœur arrêté, et de mieux comprendre les déterminants de ce type de greffe.

#### A. Evolution de la transplantation rénale à partir de donneurs à cœur arrêté

Au Japon, les transplants rénaux proviennent essentiellement de donneurs vivants ou de donneurs à cœur arrêté, devant la réticence d'origine culturelle et religieuse à accepter la définition de la mort encéphalique comme un état de mort en tant que tel (11). Une étude publiée en 2007 reprend les résultats des transplantations rénales provenant de donneurs à cœur arrêté réalisées au Japon de 1975 à 2004(12). On recensait 256 transplantations, toutes correspondant à la classification Maastricht III ou IV. On constatait de manière intéressante une amélioration de la survie de ces

greffons au cours du temps, probablement en lien avec l'amélioration des techniques chirurgicales et surtout la meilleure gestion des traitements immunosuppresseurs. En effet, on pouvait distinguer 4 périodes dans la période étudiée :

- Groupe 1 : 1975 – 1979
- Groupe 2 : 1980 – 1989
- Groupe 3 : 1990 – 1999
- Groupe 4 : 2000 – 2004

Les résultats de ces différentes périodes montraient que la survie patient à 5 et 10 ans était significativement moins bonne pour les patients du groupe 1 par rapport aux autres groupes. On observait également une tendance à une moins bonne survie patient à 5 ans pour les patients des groupes 2 et 3 par rapport aux patients du groupe 4, sans que cela ne soit significatif. En ce qui concerne la survie greffon censurée sur le décès, on retrouvait les mêmes différences, avec pour les patients du groupe 1 une survie greffon à 5 ans à 23 %, à 64 % pour les patients du groupe 2, à 74% pour les patients du groupe 3 et à 91% pour les patients du groupe 4. Il est pourtant à noter qu'en ce qui concernait les caractéristiques des donneurs et des receveurs, on observait que la proportion de greffons à critères étendus était plus importante dans les périodes plus récentes. On observait également une évolution avec les années de quelques paramètres receveurs, avec plus de mismatch HLA, des receveurs plus âgés, et un temps en dialyse avant transplantation plus long chez les receveurs des périodes les plus récentes. Les durées d'ischémies froides étaient également de plus en plus courtes avec l'évolution des années, ce qui pouvait concourir aux meilleurs résultats des groupes les plus récents.

Un autre paramètre à souligner dans cette étude japonaise était la fréquence des retards de reprise de fonction du greffon, défini comme la nécessité d'hémodialyse

dans les 7 jours suivant la transplantation. En effet, on observait 72% de retard de fonction du greffon. Cet évènement était significativement associée avec un temps en dialyse avant transplantation plus long, un âge du donneur plus élevé et une durée d'ischémie froide plus élevée. Ce retard de fonctionnement initial du greffon avait un retentissement à long terme, puisque la survie greffon censurée sur le décès à 5 ans était significativement plus faible chez les patients qui ont présenté un retard de fonctionnement initial, avec une survie greffon à 5 ans toute période confondue de 92 % pour les patients avec une reprise immédiate de fonction contre 80 % pour les patients qui ont présenté un retard de fonctionnement. En revanche, on n'observait pas de différence dans la proportion de retard de fonctionnement du greffon entre les différentes périodes.

Une première étude de Dominguez-Gil dresse un état des lieux de la transplantation rénale à partir de donneurs à cœur arrêté en Europe, dans la décennie suivant la mise en place de la classification de Maastricht, soit des années 2000 à 2008. (13) Sur les 27 pays membres de l'Union Européenne en 2008, dix pays seulement avaient une activité de prélèvements d'organes sur des donneurs à cœur arrêté. La majeure partie de l'activité était concentrée dans 5 pays : Belgique, Pays-Bas et Royaume-Uni pour les donneurs à cœur arrêté contrôlé (Maastricht III), France et Espagne pour les donneurs à cœur arrêté non contrôlé (Maastricht II). En France, on comptait 87 prélèvements à partir de donneurs à cœur arrêté sur cette période, mais uniquement des prélèvements de type Maastricht II. Dans les pays réalisant principalement des prélèvements de type Maastricht III, on observait une augmentation progressive du nombre de prélèvements annuels au cours de la période étudiée. De manière étonnante, cette hausse du nombre de prélèvements s'accompagnait d'une baisse du

nombre de prélèvements à partir de donneurs en mort encéphalique, aboutissant à une relative stabilité du nombre de greffons annuel. Une des hypothèses pouvant expliquer ce phénomène serait l'interruption précoce des soins chez des patients cérébrolésés qui auraient pu évoluer vers un état de mort encéphalique, ce qui peut être dommageable du fait de l'absence de certitude quant au bon fonctionnement de ces greffons, mais aussi l'absence de prélèvement cardiaque notamment. Cependant, cette théorie reste débattue avec par exemple une étude australienne (14) montrant que malgré l'augmentation du nombre de prélèvements à cœur arrêté contrôlé, on n'observait pas de modification dans la durée de ventilation des donneurs en mort encéphaliques, avec des durées avant prélèvements plus courtes pour les donneurs en mort encéphalique que pour les donneurs à cœur arrêté contrôlé, ce qui rend l'évolution des donneurs Maastricht III vers un état de mort encéphalique peu probable. En ce qui concerne les résultats de ces transplantations, toujours dans cette étude de Dominguez-Gil et al, on comptabilisait au total 3329 transplantations à partir de donneurs à cœur arrêté. Les résultats à court terme sont disponibles pour seulement 2992 patients (2343 provenant de donneurs à cœur arrêté contrôlé, 649 à partir de donneurs à cœur arrêté non contrôlé). On observait des taux élevés de retard de fonctionnement dans les deux groupes, mais une fréquence plus importante chez les greffons provenant de donneurs à cœur arrêté non contrôlé (75,2% contre 50,2%,  $p < 0.001$ ). Il n'y avait pas de différence dans les taux de non fonctionnement primaire (6,4% pour les donneurs à cœur arrêté non contrôlé contre 5% pour les donneurs à cœur arrêté contrôlé). En ce qui concerne la survie greffon, on observait dans cette étude une meilleure survie greffon censurée sur le décès à un an pour les transplants provenant de donneurs à cœur arrêté non contrôlé (88,9% contre 85,9%,  $p = 0.04$ ). On ne constatait pas de différence significative dans la survie patient à un an entre les

deux groupes. La différence observée dans la survie greffon entre les donneurs à cœur arrêté non contrôlé et contrôlé est difficile à expliquer, mais pourrait tenir dans des différences dans la sélection des donneurs et les protocoles de transplantation, du fait que ces deux types de donneurs n'étaient pas utilisés dans les mêmes pays. Il est également à noter que cette différence n'est pas retrouvée dans d'autres études dédiées (15,16).

La première étude européenne de grande envergure s'étant intéressée au bénéficiaire sur la survie des patients bénéficiant d'un greffon provenant d'un donneur à cœur arrêté est néerlandaise (17). Afin de refléter la vie réelle, où les patients inscrits sur liste sont candidats aux deux types de greffon (à partir d'un donneur en mort encéphalique ou à cœur arrêté) dans le même temps, avec un choix selon le premier greffon disponible, cette étude s'est intéressée à la survie des patients ayant bénéficié d'un greffon provenant d'un donneur à cœur arrêté entre 1999 et 2004, par rapport à tous les patients inscrits sur liste de transplantation rénale. On notait 2708 patients inscrits sur liste dans cette période. L'inscription sur liste se faisait pour les deux types de donneurs (mort encéphalique ou cœur arrêté) de façon systématique. Après exclusion des patients non dialysés sur cette période et de ceux dont les données sont manquantes, l'étude s'est intéressée à 2575 patients. Sur ces patients, 680 ont bénéficié d'une transplantation à partir d'un donneur en mort encéphalique, 459 d'un greffon provenant d'un donneur à cœur arrêté, dont 88% correspondant à la catégorie III de la classification de Maastricht. On constate d'abord que pour les patients ayant bénéficié d'un greffon de donneur à cœur arrêté par rapport à ceux ayant reçu un greffon d'un donneur en mort encéphalique, l'âge du donneur était plus faible (1,9 ans plus jeune en moyenne), tandis que l'âge du receveur était plus élevé (4,8 ans en

moyenne). De manière étonnante, dans cette étude les patients ayant reçu un greffon provenant d'un donneur à cœur arrêté avaient une durée d'attente moyenne sur liste 141 jours plus longue. En ce qui concerne les résultats de ces transplantations, la mortalité était de 5% par patient-année pour les patients en dialyse, tandis qu'elle était significativement plus faible pour les patients greffés que ce soit à partir d'un donneur à cœur arrêté ou donneur en mort encéphalique (3,4 et 3,9% par patient-année). On observait un taux de perte de greffon dans les 3 premiers mois plus importants pour les greffes à partir de donneurs à cœur arrêté (12% contre 6,3% pour les greffons provenant de donneurs en mort encéphalique). La conclusion importante de cette étude était une diminution significative de la mortalité pour les patients bénéficiant d'une transplantation rénale à partir d'un donneur à cœur arrêté, par rapport à tous les patients inscrit sur liste pour un greffon et pouvant potentiellement bénéficier d'une transplantation à partir d'un donneur en mort encéphalique, avec un odd-ratio sur la mortalité de 0.44 (95% CI 0.24 – 0.80) en faveur des patients ayant pu bénéficier d'un greffon venant d'un donneur à cœur arrêté. Cela supporte l'idée de développer ces deux sources de greffon pour tous les receveurs éligibles.

#### B. Les résultats actuels en Europe.

De manière plus récente, un nouveau rapport du comité européen sur la transplantation d'organes a mis à jour les données en ce qui concerne les prélèvements à cœur arrêté en Europe(18), suite à l'étude de Dominguez-Gil évoquée ci-dessus. La période étudiée était de 2008 à 2016. Sur les 47 états membres du conseil de l'Europe, 35 ont répondu à l'étude. Sur ces 35 pays, on notait une activité de prélèvements à partir de donneurs à cœur arrêté dans 18 pays. Huit pays avaient une activité mixte (Maastricht II et Maastricht III : France, Espagne, Belgique, Pays-

Bas, Autriche, République Tchèque, Italie et Suisse), 6 pays pratiquaient uniquement des prélèvements Maastricht II (Russie, Lettonie, Lituanie, Pologne, Israël et Portugal), tandis que 4 réalisaient uniquement des prélèvements Maastricht III (Angleterre, Irlande, Norvège et Suède).

En ce qui concerne les 17 pays où on ne retrouvait pas d'activité de prélèvement après arrêt circulatoire, les raisons sont diverses :

- Obstacles législatifs en Croatie, Estonie, Allemagne, Grèce et Hongrie
- Absence d'un cadre réglementaire spécifique en Biélorussie, Chypre, Danemark, Finlande, Moldavie, Roumanie, Slovaquie, Slovénie et Turquie
- Manque d'expertise technique en Biélorussie, Bulgarie, Géorgie, Grèce, Moldavie, Slovaquie, Slovénie, Roumanie et Turquie.
- Capacité organisationnelle insuffisante en Arménie, Danemark, Biélorussie, Géorgie, Slovénie.

Malgré ces obstacles divers, 4 pays (Croatie, Danemark, Hongrie et Turquie) ont déclaré un intérêt pour mettre en place un programme de donneur Maastricht III dans les années à venir, tandis que 5 pays (Bulgarie, Moldavie, Roumanie, Slovaquie et Slovénie) ont déclaré un intérêt pour mettre en place un programme combinant Maastricht II et III.

Durant la période étudiée (2008 – 2016), on observait une augmentation croissante du nombre de donneurs à cœur arrêté, cette fois ci sans impact sur le nombre de donneurs en mort encéphalique qui restait stable. On comptabilisait 9702 donneurs à cœur arrêté, dont 69% sont des Maastricht III. Cela représentait 12% des donneurs enregistrés en Europe. Cela a permis d'obtenir 14.939 greffons rénaux. La France était le 6<sup>e</sup> pays en terme d'activité en nombre absolu si on totalise tous les donneurs à cœur arrêté, que ce soit contrôlé ou non contrôlé (Derrière le Royaume-Uni, l'Espagne, la

Russie, les Pays-Bas, la Belgique). Si on ne prend en compte que les donneurs à cœur arrêté contrôlé, la France se classait également 6<sup>e</sup> (Derrière le Royaume-Uni, les Pays-Bas, l'Espagne, la Belgique et la Suisse), mais avec un programme débuté en 2015 seulement.

Quant aux résultats des transplantations à partir de ces greffons, on notait peu de différence dans le taux de non fonctionnement primaire (2,8%), tandis que la proportion de retard de fonctionnement restait importante, puisqu'elle était de 30,7%. La survie patient à un an était de 90,1% pour les Maastricht III, elle était cette fois ci significativement plus élevée que celle des greffons Maastricht II (90,1% contre 88,1%,  $p = 0.002$ ). On retrouvait le même avantage en faveur des greffons Maastricht III concernant la survie greffon à un an censurée sur le décès (93% contre 90,5%,  $p < 0.001$ ).

Cette évolution dans le temps des résultats des transplantations à partir de donneur Maastricht III a fait l'objet d'une étude spécifique de De Kok et al (19), reprenant les données des 8511 receveurs transplantés au Pays-Bas entre 1998 et 2017 (5895 à partir de donneurs en mort encéphalique, 2616 à partir de donneurs à cœur arrêté contrôlé). 3499 transplantations ont eu lieu sur la période 1998 – 2007, 3781 sur la période 2008 – 2017. On observait une amélioration des résultats de ces transplantations à partir de donneurs Maastricht III entre les deux périodes désignées. Sur la période 1998 – 2007, on observait un taux plus important de perte précoce du greffon dans les 90 premiers jours (13.3% contre 8.2% pour les greffons de donneurs en mort encéphalique,  $p < 0.001$ ), ainsi qu'une survie greffon à 5 ans moins bonne (77.2% contre 80%,  $p = 0.04$ ). Ces différences ont disparu sur la période 2008 – 2017, avec un taux de perte précoce de greffon aux alentours de 6% dans les deux groupes,

une survie greffon à 5 ans de 86 % pour les deux groupes. Cependant, on observait toujours un taux plus important de retard de fonctionnement du greffon dans les deux périodes (44.9% pour les greffons Maastricht III contre 17.8% pour les greffons de donneurs en mort encéphalique pour la période 1998 – 2007, 39.7% pour les greffons Maastricht III contre 16.6% pour les greffons de donneurs en mort encéphalique pour la période 2008 – 2017).

#### IV. Réalisation d'un prélèvement Maastricht III : en pratique.

La transplantation à partir d'un donneur à cœur arrêté contrôlé comprend plusieurs particularités du fait du type de donneur, par rapport à un prélèvement d'organes chez un donneur en mort encéphalique.

##### A. Arrêt des thérapeutiques

La première particularité correspond à l'arrêt des thérapeutiques actives qui vont conduire au décès du patient. La décision et la réalisation de la LATA doivent être réalisés par l'équipe de réanimation ayant pris en charge le donneur.

Dans certains pays, on pourra avoir recours à certaines substances en *ante mortem* pour la préservation des organes, comme l'injection d'héparine. Ensuite, aura lieu le moment de l'arrêt des thérapeutiques actives, qui comprend deux particularités.

D'abord l'arrêt de la ventilation assistée, dont le mode est laissé au choix de l'équipe :

- Soit extubation terminale,
- Soit déventilation sans extubation.

Le choix entre ces deux techniques d'arrêt de ventilation assistée va principalement influencer la durée de la phase agonique, qui peut être plus long dans le cas de la déventilation sans extubation (20)

Ensuite, doit aussi se faire le choix du lieu de réalisation de l'arrêt des thérapeutiques:

- L'arrêt des thérapeutiques actives peut se faire au bloc opératoire, comme c'est le cas en Autriche, en Belgique, en Irlande et en Espagne . Cela permet de réduire la durée d'ischémie chaude fonctionnelle, mais nécessite le transfert du patient au bloc opératoire avant son décès, ce qui peut être psychologiquement difficile pour la famille. Cela nécessite également la mobilisation des équipes chirurgicales et du bloc opératoire pendant toute la durée de la phase agonique.
- L'arrêt des thérapeutiques actives peut avoir lieu en réanimation, avec soit transfert immédiat au bloc opératoire pour le prélèvement lorsque le décès survient, soit mis en place d'une circulation régionale normothermique ce qui permet de raccourcir le temps d'ischémie chaude fonctionnelle sans devoir transférer le patient en urgence au bloc opératoire, et peut ainsi laisser un temps de recueillement à la famille du patient décédé.

## B. Phases d'ischémie

Le prélèvement d'organes du donneur à cœur arrêté contrôlé est défini par différentes phases d'ischémies, dont les définitions sont les suivantes (21) :

- Phase agonique : Débute lors de la mise en œuvre de l'arrêt des thérapeutiques jusqu'à l'arrêt circulatoire.
- Période de « no-touch » : Période sans intervention médicale suivant la constatation de l'arrêt circulatoire, afin de s'assurer de l'absence d'activité

hémodynamique spontanée ou d'efficacité cardiaque. Le délai est fixé légalement et est variable selon les pays.

- Phase d'arrêt circulatoire : Débute lors de l'arrêt circulatoire (Disparition de la pulsatilité artérielle), jusqu'à la reperfusion des organes, soit au démarrage de la circulation régionale normothermique si elle est utilisée. Correspond à la période d'asystolie, c'est-à-dire l'absence de flux sanguin dans les organes
- Phase d'ischémie chaude totale : Débute lors de la mise en œuvre de l'arrêt des thérapeutiques jusqu'à la reperfusion des organes, soit la somme de la phase agonique et de la phase d'arrêt circulatoire.
- Phase d'ischémie chaude fonctionnelle : Débute lorsque la PAM est inférieure à 45 mmHg, et se termine au moment de la reperfusion des organes. Correspond à la phase d'hypoperfusion des organes.
- Phase d'ischémie froide : Débute à partir du clampage de l'artère rénale lors du prélèvement chirurgical jusqu'au déclampage chez le receveur. Correspond essentiellement à la période de conservation des organes en hypothermie, soit en conservation statique, soit sous machine de perfusion hypothermique.

On note des différences dans les pratiques selon les pays (18). Par exemple, la durée de la phase de no-touch va varier de 5 minutes dans la majeure partie des pays à 20 minutes en Italie et 30 minutes en Russie. Cela influence fortement le temps d'ischémie tiède et froide.

### C. Circulation régionale normothermique

Une autre grande caractéristique des prélèvements Maastricht III correspond à la perfusion intra-abdominale des organes après l'arrêt circulatoire, afin de limiter la durée d'ischémie chaude fonctionnelle. En effet, une ischémie chaude prolongée

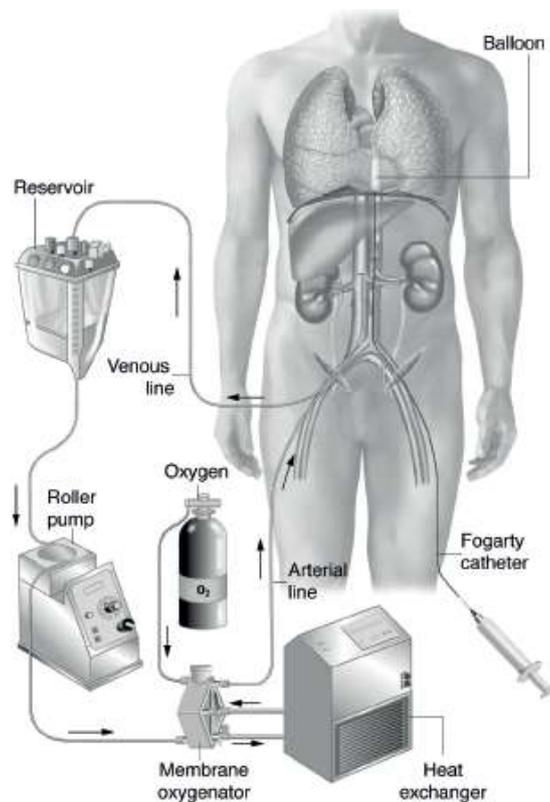
entraîne une accumulation de xanthine et d'hypoxanthine, provenant de la dégradation de l'ATP, qui vont être source de production de radicaux oxygénés lors de la reperfusion des organes (22). Le taux de xanthine augmente avec la durée d'ischémie chaude et est corrélé négativement avec la survie de greffon hépatique dans des conditions expérimentales de modèle porcin (23).

Afin de limiter cette durée d'ischémie chaude fonctionnelle et les dégâts qu'elle peut engendrer, il va être restauré une perfusion des organes intra-abdominaux en utilisant un procédé dérivé de l'ECMO, que l'on nomme Circulation régionale normothermique ou abdominal normothermique régional perfusion (nRP)(24). Cette technique permet de réduire la durée d'ischémie chaude fonctionnelle, mais également de réduire les dégâts cellulaires (25) en permettant une reperfusion rénale normothermique *in situ*, favorisant la restauration de la charge énergétique de l'adénylate (26). La recirculation normothermique permet également une augmentation de la superoxyde dismutase, qui est consommée lors de la phase d'ischémie chaude, et qui permet une dégradation des radicaux oxygénés (27). Les premières techniques de perfusion régionale datent des années 1980 et consistaient en la circulation locale d'une solution de refroidissement («Collins Solution»), entre l'artère fémorale et la veine cave(28). Ensuite, dans la fin des années 1980, a été utilisée une technique de refroidissement corporel total avec un shunt cardio-pulmonaire. (29) (30)

La première description de l'utilisation d'une technique d'ECMO dans le cadre de la transplantation a eu lieu en 1997, mais il s'agissait d'une mort encéphalique survenue chez un patient sous ECMO, pour un receveur nécessitant une transplantation hépatique en urgence. (31) Cette technique a ensuite été utilisée en Espagne dans la fin des années 1990, initialement pour des donneurs à cœur arrêté non contrôlé (28) (32). Devant les bons résultats des greffons obtenus à partir de ces donneurs,

l'extension s'est rapidement faite aux donneurs à cœur arrêté contrôlé en Espagne et dans d'autres pays.(33) (34)

En pratique, une canule veineuse est placée pour dériver le sang provenant de la veine cave inférieure, puis ce sang est pompé à travers une membrane d'oxygénation et un échangeur thermique, puis retourne à l'organisme du donneur par le biais d'une canule artérielle.



*Illustration de Hessheimer A. «Advanced Application in Extracorporeal Membrane Oxygenation»*

En cas d'arrêt des soins en réanimation, deux stratégies sont possibles :

- Soit un transfert en urgence au bloc opératoire, avec dans ce cas de figure, des canules qui sont mises en place par abord direct par laparotomie médiane, avec canulation directe de l'aorte abdominale et de la veine cave inférieure. Néanmoins, cette stratégie nécessite de mobiliser le bloc opératoire et les

équipes chirurgicales durant toute la durée de la phase agonique. De plus cette stratégie peut être perturbante pour la famille du donneur avec un temps de recueil réduit.

- Soit mise en place des canules dans l'artère et la veine fémorale de manière percutanée en *ante ou post mortem*, afin de pouvoir différer le transfert au bloc opératoire et le prélèvement.

Le choix entre ces différentes techniques pour la mise en place des canules pour la circulation régionale normo thermique est réglementé au niveau législatif pour chaque pays en Europe(18) : Elle est autorisée en *ante-mortem* dans 3 pays (Autriche, Belgique, Espagne), elle est totalement interdite en *ante mortem* dans 6 pays pour des raisons éthiques (République Tchèque, Irlande, Pays-Bas, Suède, Suisse et Royaume-Uni). Dans les 3 pays restants (France, Italie et Norvège), la mise en place des canules se fait en *post mortem*, mais guidée par des cathéters fémoraux placés en *ante mortem*. En France, ce choix est justifié par le risque d'ischémie aigue de membre suite à la pose d'une canule artérielle, qui représente un risque d'inconfort non tolérable pour le patient, d'autant plus si la procédure n'aboutit pas, par exemple si le décès ne survient pas dans les délais définis.

En général, la circulation régionale normothermique est débutée pour une durée comprise entre une et quatre heures pour permettre le reconditionnement des organes intra-abdominaux sans provoquer de lésion ischémique supplémentaire.

#### D. Préservation du greffon

Comme pour les greffons provenant de donneurs en mort encéphalique, après le prélèvement du greffon, il existe deux modalités de préservation :

- Préservation statique à 4°C, qui fut longtemps la technique de référence,

- Préservation dynamique par l'utilisation d'une machine de perfusion

Suivant les résultats observés dans la transplantation rénale à partir de donneurs en mort encéphalique (35), l'usage de la machine de perfusion se développe de plus en plus, mais l'usage reste variable selon les diverses études de cohorte, variant de 25% des greffes à partir de donneurs à cœur arrêté au Royaume-Uni (36) à 72.4% des transplantations à cœur arrêté aux Etats-Unis (Voire 87.6% des greffons correspondant aux critères ECD) (37).

Il existe des études contradictoires sur le devenir du greffon dans le cadre d'un prélèvement à partir d'un donneur à cœur arrêté contrôlé selon l'utilisation ou non d'une machine à perfusion. En 2010, ont été publiés les deux essais multicentriques randomisés contrôlés de plus grande ampleur en terme d'effectif. Le premier est un essai Britannique (38) et comprenait 90 greffons provenant de 45 donneurs avec pour un même donneur un rein attribué au groupe «Machine de perfusion», l'autre attribué au groupe «Préservation statique» avec utilisation de l'«University of Wisconsin Solution». Ils n'observaient pas de différence dans le taux de retard de fonctionnement du greffon (56% contre 58% respectivement), ainsi que dans la fonction rénale à 3 et 12 mois. On ne constatait pas non plus de différence dans la survie greffon ou patient dans les deux groupes. Le deuxième essai est un essai européen du groupe Eurotransplant (39) qui comprenait 164 greffons avec le même système de répartition entre deux groupes «machine de perfusion» ou «préservation statique» pour un même donneur à cœur arrêté contrôlé. On observait un taux de retard de fonctionnement du greffon plus important dans le groupe «préservation statique» (69.5% contre 53.7%). L'analyse multivariée retrouvait un odd-ratio de 0.43 en faveur de l'utilisation de la machine à perfusion en ce qui concernait le retard de fonctionnement du greffon. Cependant, il n'y avait pas d'impact sur la survie greffon à un an qui est similaire.

Plus récemment, une méta-analyse s'est intéressée au sujet (40), regroupant 7 études sur le sujet pour un total de 772 sujets. Cette étude mettait en évidence un bénéfice à l'utilisation d'une machine à perfusion pour les donneurs à cœur arrêté avec une réduction du retard de fonctionnement du greffon avec un odd-ratio de 0.75 [0.64 – 0.87]. Il n'existait cependant pas de différence dans la survie greffon à un an.

## V. Facteurs influençant le pronostic de la greffe

### A. Première ou seconde greffe

La première étude ayant observé les facteurs associés au devenir des greffons provenant de donneurs à cœur arrêté contrôlé date de 2010. (41) Il s'agit d'une étude rétrospective reprenant l'ensemble des greffons provenant de donneurs Maastricht III au Royaume Uni, transplantés entre 2000 et 2007, soit 845 greffons. Le devenir de ces greffons est comparé au devenir des 8289 greffons provenant de donneurs en mort encéphalique transplantés sur la même période. Le principal enseignement de cette étude est la différence en terme de devenir des greffons selon qu'il s'agisse pour le receveur de sa première ou seconde transplantation.

En effet, pour les patients bénéficiant d'une première transplantation rénale à partir d'un donneur à cœur arrêté contrôlé, on retrouvait un taux de non fonctionnement primaire de 3% similaire aux patients recevant un greffon provenant de donneur en mort encéphalique, que ce soit pour une première ou seconde transplantation. On constatait une discrète augmentation de ce taux chez les receveurs bénéficiant d'une seconde transplantation à partir d'un donneur Maastricht III avec un taux de 7%, sans que cela ne soit significatif. En ce qui concerne le retard de fonctionnement, on

observait un taux de 49% pour une première transplantation à partir d'un greffon Maastricht III, 59% pour les secondes greffes. Ces taux étaient plus élevés que pour les patients recevant un greffon provenant d'un donneur en mort encéphalique (24% et 30% pour une première et seconde transplantation). On observait une survie greffon et patient à 5 ans similaire pour les premières transplantations à partir d'un donneur à cœur arrêté contrôlé ou donneur en mort encéphalique (Respectivement 85% et 83% pour la survie greffon censuré sur le décès, 86 et 88% pour la survie patient).

Le résultat véritablement discriminant en terme de survie concernait les patients recevant un greffon Maastricht III pour une seconde greffe, par rapport au patient recevant une seconde greffe provenant d'un donneur en mort encéphalique. En effet, les survies greffon et patient à 5 ans étaient significativement plus faibles pour les receveurs bénéficiant d'une seconde greffe à partir d'un greffon Maastricht III (64% pour la survie greffon censuré sur le décès et 76% pour la survie patient, contre 79% et 90% pour les secondes greffes avec un greffon de donneur en mort encéphalique). Ces résultats ne sont pas expliqués par l'immunisation, puisque le taux de patients hyperimmunisés était égal dans les deux groupes (85%). On notait cependant un taux de mismatch HLA plus important pour les seconds receveurs d'un greffon Maastricht III. De plus, il faut préciser que la taille de l'échantillon était faible (89 patients ont bénéficié d'une seconde greffe à partir d'un donneur Maastricht III) et que cette analyse était non ajustée. Il s'agit pourtant à ce jour de la seule étude s'étant intéressée à ce profil de patient étant retransplanté à partir d'un greffon provenant d'un donneur à cœur arrêté contrôlé.

## B. Circulation régionale normothermique

L'arrivée de la CRN telle que décrite ci-dessus au début des années 2000 a également été une progression dans le fonctionnement des greffons provenant de ces donneurs à cœur arrêté contrôlé. Avant l'arrivée de la circulation régionale normothermique, la conservation avant retrait du greffon consistait en un refroidissement *in situ* localisé ou corporel total. La première étude comparant ces différentes techniques date de 2000, et comprenait des donneurs à cœur arrêté non contrôlé (28). Avec ce type de donneur, on constatait de meilleurs paramètres de reprise de fonction avec un retard de fonctionnement dans 55% des cas de refroidissement localisé, 75% des cas de refroidissement corporel total, et dans seulement 12.5% des cas avec la technique de circulation régionale normothermique.

En ce qui concerne la CRN pour les donneurs à cœur arrêté contrôlé, il existe peu d'études la comparant aux autres types de perfusion *in situ*. La première étude décrivant son usage dans les prélèvements Maastricht III date de 2005 et est une étude américaine (43). Leur expérience comportait 24 greffons rénaux provenant de 15 patients ayant bénéficié d'une circulation régionale normothermique entre 2000 et 2004, mais sans comparaison à d'autres modalités de perfusion. Les canules nécessaires à la CRN étaient mise en place en *ante mortem*, avec occlusion de l'aorte thoracique avec un ballon intra artériel, gonflé après déclaration du décès, afin d'éviter une recirculation intra-cardiaque. La CRN était débutée après une période de no touch de 5 minutes. La température du circuit correspondait à une température corporelle de 37°C. Les résultats à court terme de cette étude étaient excellent avec un taux de retard de fonctionnement de greffon de 8% seulement (Contre 24% pour les greffons provenant de donneurs en mort encéphalique transplantés sur la même période, même s'il faut souligner que les donneurs à cœur arrêté étaient souvent plus jeunes

et moins souvent décédés de cause vasculaire) et aucun non fonctionnement primaire. Cependant, il n'y a pas eu de comparaison avec d'autre technique de perfusion *in situ* puisque toutes les procédures dans ce centre utilisaient la circulation régionale normothermique. Une étude américaine de 2007 rapportait l'expérience d'un centre de Caroline du Nord(42). Sur leurs 53 donneurs à cœur arrêté contrôlé, 10 ont bénéficié d'un support extracorporel avec circulation régionale, les autres étaient uniquement perfusés avec une solution de refroidissement. Les critères de choix d'une technique ou de l'autre n'étaient pas clairement explicités (Utilisation pour 4 donneurs afin de permettre une greffe foie-pancréas, mais pas de critère pour les 6 autres donneurs). Il est également à noter que la température du liquide circulant dans la circulation régionale était de 22°C, ce qui ne correspond donc pas complètement à une circulation régionale normothermique. Malgré cela, on observait un taux de retard de fonctionnement bien moins important pour les greffons ayant bénéficié d'une circulation régionale (20% contre 60% p=0.036). Les survies greffon et patient à un an de ces 10 transplantations ayant bénéficié d'une circulation régionale étaient de 100%, contre une survie patient à 89% pour les autres transplantations, une survie greffon à 87%, sans que cela ne soit significatif du fait de la faible taille de l'échantillon.

Au Royaume-Uni, l'utilisation de la circulation régionale normothermique dans les procédures de prélèvements de donneur à cœur arrêté contrôlé a été plus tardive, notamment du fait de la législation qui empêche toute intervention en *ante mortem*, et donc l'injection d'héparine ou le repérage des vaisseaux fémoraux avant le décès du donneur. La pratique a donc longtemps été de transférer le donneur au bloc opératoire dès la fin de la période d'asystolie, de pratiquer une laparotomie médiane et de perfuser les organes avec une solution froide de préservation. La première étude

s'intéressant à l'usage de la circulation régionale normothermique au Royaume Uni date de 2014. (44) Les résultats obtenus en terme de fonction rénale à un an étaient satisfaisant avec une créatinine moyenne à 121  $\mu\text{mol/L}$  pour 22 patients. Cependant, on observait un taux de retard de fonctionnement de greffon de 40%, plus important que les autres études s'intéressant à la circulation régionale normothermique. Ces résultats pourraient s'expliquer par l'absence de procédure en ante mortem et donc l'absence d'injection d'héparine en *ante mortem* et de canulation avant l'arrêt des soins, bien que cela n'ait pas l'air d'entraîner une augmentation importante de la durée de la phase d'arrêt circulatoire, avec une durée médiane de 16 minutes (10-23 minutes).

### C. Ischémie froide

En analysant les facteurs de risques influençant le devenir des greffons provenant de donneurs à cœur arrêté contrôlé sur leur cohorte rétrospective de 845 patients ayant bénéficiés d'un greffon Maastricht III, Summers et al (41) ont émis l'hypothèse qu'il existait un impact de la durée d'ischémie froide sur la survie greffon à long terme, avec un effet seuil à partir de 12 heures. En effet, les patients ayant reçu un greffon avec une ischémie froide inférieure à 12 heures présentaient une survie à 5 ans aux alentours de 90% tandis que pour les greffons avec une ischémie froide supérieure à 12 heures, la survie à 5 ans étaient proche de 78%. Le Hazard Ratio de perte du greffon à 5 ans était proche de 2 pour les greffons avec une ischémie froide supérieure à 12 heures, par rapport aux greffons avec une ischémie froide inférieure à 12 heures. Malheureusement, ces résultats n'atteignaient pas les valeurs de significativité, probablement par manque de puissance.

Afin d'explorer cet effet de l'ischémie froide sur le devenir des greffons Maastricht III, Summers et al (36) ont repris leur étude rétrospective, en augmentant la taille de la population étudiée. Basés sur une cohorte de 6490 patients transplantés entre 2005 et 2010 au Royaume-Uni (1827 Maastricht III, 4663 donneurs en mort encéphalique), ils mettaient en évidence un surrisque de perte du greffon à 3 ans si l'ischémie froide initiale était comprise entre 12 et 18 heures, par rapport aux greffons dont l'ischémie froide était inférieure à 12h ( Hazard Ratio 1.53 (1.03 – 2.30)). Cet effet se retrouvait pour les greffons dont l'ischémie froide initiale était supérieure à 24 heures avec un Hazard Ratio à 2.36 (1.39 – 4.02). L'effet de l'ischémie froide n'était pas significatif pour le groupe ischémie froide comprise entre 18 et 24 heures, avec un Hazard Ratio à 1.43 (0.92 – 2.22), mais probablement par manque de puissance, ce groupe ne contenant que 479 greffons (Contre 814 dans le groupe 12 – 18 heures). Il est également intéressant de noter que cet effet de l'ischémie froide ne se retrouvait pas chez les 4127 greffons provenant de donneurs en mort encéphalique analysés, où on ne retrouvait pas de modification du risque de perte de greffon à 3 ans quelle que soit la durée d'ischémie froide initiale. Cela montre que les greffons provenant de donneur à cœur arrêté contrôlé sont particulièrement sensibles à la durée d'ischémie froide initiale.

#### D. Age du donneur

Les cohortes britanniques historiques de Summers du début des années 2000, citées précédemment, retrouvaient un impact de l'âge du donneur sur la survie greffon à 5 ans. En effet, dans l'étude publiée en 2013 (36), on retrouvait pour les greffons Maastricht III, une survie greffon à 3 ans supérieure à 90 % pour les greffons provenant d'un donneur de moins de 40 ans, entre 85 et 90% pour les greffons provenant d'un

donneur entre 40 et 60 ans, et ce taux de survie chutait aux alentours de 78% pour les greffons provenant d'un donneur de plus de 60 ans. Cette différence dans la survie à 3 ans conduisait à un surrisque de perte de greffon à 3 ans multiplié par 1.73 pour les donneurs entre 40 et 59 ans (HR 1.20 – 2.49), et multiplié par 2.76 pour les greffons provenant de donneurs de plus de 60 ans (HR 1.87 – 4.08). Contrairement à l'impact de l'ischémie froide, cet effet n'était pas propre aux greffons provenant de donneurs à cœur arrêté contrôlé et était également retrouvé pour les greffons provenant de donneurs en mort encéphalique.

Ces données sont pondérées par des études plus récentes. Une étude espagnole publiée en 2019 (45), comprenant 561 patients transplantés à partir d'un greffon Maastricht III entre 2012 et 2017, montraient que les patients bénéficiant d'un greffon provenant d'un donneur Maastricht III de plus de 65 ans, bien que plus âgés et plus comorbide, présentaient une survie greffon censurée sur le décès à un an similaire aux patients ayant bénéficié d'un greffon Maastricht III d'un donneur de moins de 65 ans (respectivement 95.5% contre 98.2%,  $p=0.481$ ). De plus, dans une vision pragmatique afin d'augmenter le nombre de greffon disponible, notamment pour la population âgée dont le nombre augmente, une étude américaine de 2021 (46) s'est intéressé au bénéfice en terme de survie que représente ces greffons provenant de donneurs à cœur arrêté contrôlé âgés. Entre 2010 et 2018, 34% des greffons Maastricht III de plus de 50 ans ont été refusés. Pourtant, parmi les patients pour qui un greffon Maastricht III de plus de 50 ans avait été accepté, on observait une diminution de la mortalité de 49% par rapport aux candidats pour qui un tel greffon avait été décliné. La mortalité cumulée à 6 ans était de 23.3% pour les patients ayant accepté un greffon provenant d'un donneur à cœur arrêté contrôlé de plus de 50 ans contre 34% pour ceux qu'ils l'avaient refusé. Cet effet sur la mortalité est également

retrouvé pour les greffons provenant de donneurs de plus de 60 ans avec une augmentation de la survie de 52% (aHR 0.42 – 0.65).

#### E. Impact du retard de fonctionnement du greffon

La particularité marquante des transplantations à partir de donneurs à cœur arrêté contrôlé est la forte proportion de retard de fonctionnement dans les cohortes historiques par rapport aux greffons provenant de donneurs en mort encéphalique. Dans la cohorte historique japonaise précédemment citée, il semblait avoir un impact du retard de fonctionnement initial sur la survie greffon à long terme. (12) La première étude s'étant réellement intéressée à l'impact sur la survie à long terme de ce retard de fonctionnement date de 2003 (47). Cette étude retrouvait une proportion importante de retard de fonctionnement pour les greffons provenant de donneurs à cœur arrêté (93%, contre 17% pour les greffons provenant de donneurs en mort encéphalique). Cependant, le taux de rejet aigu était similaire dans les deux groupes (24% contre 23%). La créatinémie était similaire dans les deux groupes à 1, 3 et 6 ans. Par contre, la survie greffon à 3 ans était significativement plus élevée pour les greffons de donneur à cœur arrêté contrôlé ayant présenté un retard de fonctionnement initial par rapport à la survie des greffons de donneur en mort encéphalique ayant également présenté un retard de fonctionnement (Respectivement 84% contre 73%,  $p < 0.05$ ). Cette différence de survie était également retrouvée à 6 ans (Respectivement 84% contre 62%).

Devant cette différence d'impact du retard de fonctionnement du greffon chez les greffons provenant de donneurs à cœur arrêté et ceux provenant de donneurs en mort encéphalique, De Kok et al (48) ont recherché les facteurs qui pouvaient expliquer cette différence. Tout d'abord, leur cohorte de 6636 patients transplantés (Dont 2853

à partir d'un greffon provenant d'un donneur à cœur arrêté contrôlé) confirmait le surrisque de retard de fonctionnement pour les greffons Maastricht III (42.2% contre 17.8%,  $p < 0.001$ ). Cependant, on retrouvait un impact significativement différent de ce retard de fonctionnement sur la survie greffon, avec une survie greffon à 10 ans grevée par le retard de fonctionnement initial pour les greffons provenant de donneur en mort encéphalique avec un surrisque de perte de greffon de 1.67 (95% CI 1.35 – 2.08), tandis qu'en ce qui concerne les greffons provenant de donneur Maastricht III, on ne notait pas de différence dans la survie greffon à 10 ans, qu'il y ait eu un retard de fonctionnement initial ou non (aHR 1.08 [95% CI 0.82 – 1.39]). Cette différence d'impact sur la survie à long terme ne pouvait s'expliquer par une potentielle différence de gravité initiale du retard de fonctionnement, puisque les patients recevant un greffon Maastricht III et présentant un retard de fonctionnement avaient une période de recours à la dialyse plus longue (9 jours contre 7.5 jours,  $p = 0.039$ ) et une première valeur de DFG hors dialyse plus faible (13.4 contre 20.3,  $p < 0.001$ ) que les patients recevant un greffon provenant d'un donneur en mort encéphalique et présentant un retard de fonctionnement. Afin d'expliquer cette différence sur l'impact à long terme, cette équipe a réalisé des analyses histologiques et génomiques sur ces greffons. Ils observaient une différence génomique dans les greffons provenant de donneurs à cœur arrêté contrôlé, avec une surexpression de gènes impliqués dans le développement rénal et la prolifération cellulaire (Type Alpha-catenine, SOX1, RET) et une régulation négative de l'expression de gène pro-inflammatoire (Type IL6, TNFalpha, RANKL). Cette différence d'expression génomique pourrait expliquer que les greffons provenant de donneurs Maastricht III répondent mieux sur le long terme à un retard de fonctionnement initial.

## VI. Les prélèvements à cœur arrêtés en France

### A. Historique

En France, l'activité de prélèvements à partir de donneurs à cœur arrêté avait été interrompue en 1968 avec l'avènement des donneurs en mort encéphalique et les meilleurs résultats de ces greffons sur le long terme. Cependant, devant la bonne évolution du pronostic des patients transplantés à partir d'un donneur à cœur arrêté dans d'autres pays (13), il a été décidé de reprendre cette activité en France (49). C'est en 2005 qu'a été créé le protocole de prélèvements à partir de donneurs à cœur arrêté, activité seulement réservée à certains centres dans le cadre d'une étude pilote, et surtout ne concernant que les donneurs à cœur arrêtés non contrôlé (Donc Maastricht I, II et IV). Ce choix était justifié par des raisons éthiques quant à la limitation des soins qui n'était pas encore légalement encadré et la crainte que la réalisation de prélèvements Maastricht III ne conduise à la réalisation d'euthanasie. La première greffe à partir d'un donneur à cœur arrêté non contrôlé a eu lieu en octobre 2006 à Lyon. En janvier 2010, ce programme de prélèvements a été étendu à tous les centres français qui en faisaient la demande. Entre 2007 et 2013, 432 transplantations rénales à partir d'un donneur à cœur arrêté non contrôlé ont eu lieu en France. La survie greffon censurée sur le décès était en moyenne de 90.4% à un an. (50)

De manière parallèle, s'est ouvert en France une réflexion sur les prélèvements d'organes chez des donneurs de la catégorie Maastricht III. La première étape a été la parution de la loi Leonneti en 2005 (51), relative aux droits des malades et à la fin de vie qui autorise selon une procédure transparente et réglementée l'arrêt des thérapeutiques actives. Bien que cette loi ne se prononce pas directement sur le don d'organes après un arrêt des soins, elle a ouvert la réflexion sur le prélèvement

d'organes à partir de donneur à cœur arrêté contrôlé. En 2009, la mission parlementaire d'information sur la révisions des lois de bioéthique, après de nombreuses auditions de professionnels français et européen, a invité les sociétés savantes «à ouvrir un débat sur la procédure de prélèvement après arrêt cardiaque (catégorie Maastricht III)», en rappelant que cela devrait se faire dans le cadre d'une procédure stricte, centralisée par l'agence de la biomédecine, et pour quelques types de donneurs seulement (notamment les donneurs avec lésions cérébrales irréversibles mais sans état de mort encéphalique), afin d'éviter les dérives qui pourraient survenir, comme celle d'interrompre les soins prématurément ou d'accélérer la survenue du décès. Par la suite, le débat sur ce type de prélèvement a eu lieu auprès des sociétés savantes de réanimation. C'est en 2011 et 2012 que la SRLF (52) et la SFAR (53) se sont prononcées en faveur de la mise en place d'un protocole d'étude quant aux prélèvements Maastricht III, mais en gardant les mêmes réserves éthiques sur les dérives que cela pourrait engendrer, avec le risque que la décision d'arrêt de traitement actif ne soit influencée par la possibilité de prélèvement d'organes. En juillet 2012, le conseil d'orientation de l'agence de la biomédecine s'est également positionné en faveur des prélèvements Maastricht III, en proposant certaines prédispositions pour répondre aux craintes du législateur et des sociétés savantes. (54)

Plusieurs études se sont intéressées à l'apport potentiel du Maastricht III dans la problématique de la carence de greffons disponibles avant sa mise en place. Une étude monocentrique française démontrait que, sur une année, la réalisation de prélèvements à partir de donneurs décédés à cœur arrêté contrôlé augmenterait de 12.5% l'activité de prélèvements de leur centre (20).

Puis, en 2013, l'office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques s'est emparé de la question, et après audition publique de professionnels de la greffe français, britanniques et espagnols, il a été décidé que le temps de la réflexion était terminé, et il a été demandé à l'agence de la biomédecine de mettre en place un protocole pour débiter les prélèvements Maastricht III.

## B. Le protocole français

Ce protocole de l'agence de la biomédecine encadrant les prélèvements à partir de donneurs à cœur arrêté contrôlé en France est paru en 2014 (21). Il était initialement destiné à quelques sites pilotes. Ces centres se sont engagés à respecter les conditions du protocole suivant, sous peine de non autorisation de poursuivre les prélèvements Maastricht III.

### 1) Décision de limitation ou d'arrêt des thérapeutiques

La première particularité correspond à la décision de limitation ou d'arrêt des thérapeutiques actives, afin d'éviter une situation où l'arrêt des soins serait influencé par la perspective d'un prélèvement d'organes.

Il est rappelé que la décision d'arrêt des thérapeutiques doit avoir lieu après une procédure collégiale, impliquant l'équipe de soin et l'avis d'au moins un médecin extérieur appelé comme consultant (55). La décision de limitation ou d'arrêt des soins doit être motivée. Il ne doit y avoir à ce stade, aucune allusion au don d'organes, et la coordination hospitalière de transplantation ne doit pas intervenir. Il doit exister une stricte séparation entre l'équipe qui prend la décision de l'arrêt des soins et l'équipe de transplantation. Le principe retenu est que toutes les décisions de LATA doivent être

prises et mises en œuvre de la même façon, indépendamment de toute possibilité de don d'organes.

## 2) Recensement d'un donneur potentiel

Suite à la décision de limitation et arrêt des thérapeutiques actives, le donneur est «déclaré mourant», les traitements de suppléance vitale sont poursuivis mais non intensifiés. Ce temps avant l'arrêt des thérapeutiques va être mis à profit pour s'assurer que le patient ne présente pas de contre-indication au don d'organes. Les contre-indications prévues dans ce premier protocole historique comprenaient :

- Absence d'identité
- Age > 60 ans
- Etats septiques non contrôlés
- Absence de diagnostic sur la pathologie initiale
- Défaillance multiviscérale avec atteinte rénale, hépatique et pulmonaire
- Certains cancers : Tumeur de haut grade, tumeur évolutive, métastatique ou en récurrence, traitement inconnu, ou recul insuffisant, hémopathies chroniques, mélanomes malins.
- Sérologie positive ou virémie : VIH, HTLV, VHC.
- Tuberculose active
- Rage
- Suspicion de maladie de Creutzfeldt Jacob.

Dans le même temps, il est recherché une opposition du patient au cours de son vivant auprès de ses proches. Le registre national des refus n'est pas consultable avant la déclaration du décès. Cet entretien avec les proches du donneur potentiel est

également l'occasion d'apporter une information complète sur la procédure de don et de prélèvement.

### 3) Mise en œuvre de la LATA.

La limitation et arrêt des thérapeutiques doit être mise en place par la seule équipe de soins, l'équipe de coordination hospitalière ne doit intervenir qu'après le décès.

Les traitements de suppléance vitale (amines vasopressives, dialyse) doivent être interrompus. En ce qui concerne les conditions d'arrêt de la ventilation assistée, l'extubation est recommandée puisque permettant un décès plus rapide, et donc des périodes agonique et d'ischémie chaude fonctionnelle plus courtes. Cependant, il ne s'agit que d'une recommandation et le choix est laissé aux équipes entre extubation première et déventilation sans extubation.

Il est également recommandé l'administration d'héparine en bolus de 20.000 UI au moment où la pression artérielle chute en dessous de 60 mmHg, dans le but de diminuer l'impact négatif de l'hypoperfusion sur la microcirculation précédant l'arrêt cardiocirculatoire. C'est également à ce moment-là que pourra avoir lieu la pose des désilets artériels et veineux, si cela n'avait pas été encore le cas, afin de faciliter la pose des canules pour la circulation régionale normothermique.

Il est également rappelé l'importance de la sédation et analgésie de confort tout au long de la procédure, en privilégiant une approche multi-modale, sans usage d'agent curarisant.

#### a) Lieu de réalisation de la LATA.

Comme vu précédemment, plusieurs approches quant au lieu de la réalisation de la LATA sont réalisées dans les divers pays ayant déjà recours au donneur Maastricht III. La LATA peut avoir lieu soit :

- Directement au bloc opératoire, suivie après la déclaration de décès d'une laparotomie et extraction rapide des organes
- En réanimation, puis transfert au bloc opératoire en urgence pour réalisation rapide d'une laparotomie
- En réanimation, puis pose d'une circulation régionale normothermique après une phase de no-touch de 5 minutes, puis transfert sans urgence au bloc opératoire.

Bien que le choix soit laissé aux équipes s'occupant du patient, il est fortement préconisé de choisir la solution de la circulation régionale normothermique afin de réduire les lésions secondaires à l'ischémie chaude de la phase agonique et de la phase d'arrêt circulatoire. Cette technique permet aussi à la famille de rester auprès du malade durant la phase agonique, mais aussi après la déclaration de décès, sans transfert en urgence au bloc opératoire. L'usage de la CRN est de plus obligatoire dans les situations où le prélèvement hépatique est possible, ou si la phase d'ischémie chaude fonctionnelle dépasse 15-20 minutes.

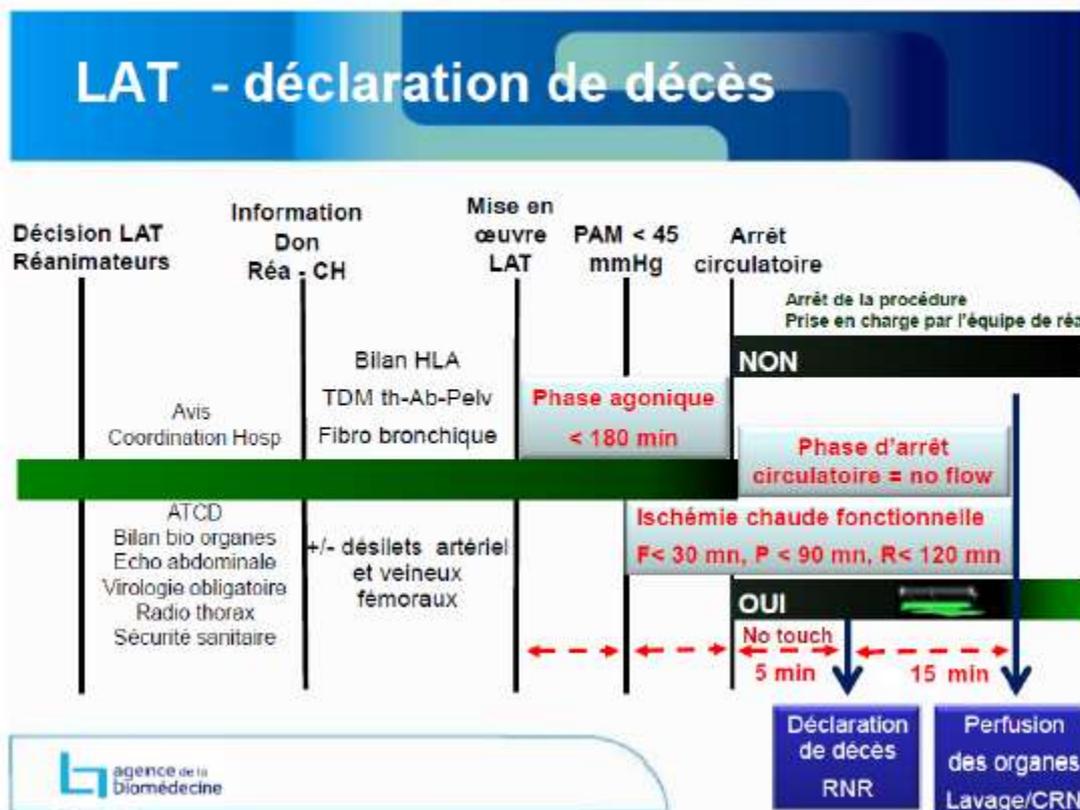
#### b) Définition et délimitation des délais

Ce protocole prévoit également des durées maximales pour les différentes périodes après l'arrêt des soins jusqu'au prélèvement, définies dans la partie IV.b :

- La phase agonique correspondant à la période du début de la mise en œuvre de l'arrêt des thérapeutiques jusqu'à la survenue de l'arrêt circulatoire. Cette période ne doit pas excéder les 180 minutes (56), délai au-delà duquel la procédure de prélèvement est interrompue.
- La phase d'arrêt circulatoire débute au moment de l'arrêt circulatoire et se termine au démarrage de la circulation régionale normothermique. Elle est également appelée phase d'asystolie. Elle comprend donc la phase de no-touch

qui est de 5 minutes, puis la période nécessaire à la mise en place des canules de la CRN et son démarrage. La phase d'arrêt circulatoire doit être inférieure à 20 minutes.

- La phase d'ischémie chaude fonctionnelle correspond à l'intervalle de temps durant laquelle les organes sont hypoperfusés, soit à partir du moment où la PAM est inférieure à 45 mmHg, et se termine au moment du démarrage de la CRN. Ce délai doit être inférieure à 120 minutes pour le prélèvement d'un greffon rénal (30 minutes pour le foie, 90 pour les poumons).



*Illustration issue du protocole «Conditions à respecter pour réaliser des prélèvements d'organes sur des donneurs décédés après arrêt circulatoire de la catégorie III de Maastricht dans un établissement de sante» de l'Agence de la biomédecine, daté de octobre 2014.*

#### c) Déclaration du décès

Le décès est déclaré après une phase de 5 minutes d'absence d'hémodynamique spontanée ou d'efficacité cardiaque, sans la moindre intervention médicale, afin de s'assurer de l'irréversibilité de l'arrêt cardio-circulatoire. En effet, il n'a pas été décrit de situation d'auto-ressuscitation dans des délais de plus de 65 secondes.

C'est seulement après le constat du décès que le registre national des refus est consulté par l'équipe de coordination hospitalière.

#### 4) Prélèvement et préservation des reins

La technique de prélèvement chirurgical des reins est la même que pour les procédures de donneurs en mort encéphalique. La perfusion et le lavage des reins sont fait à partir d'une solution de conservation de 4<sup>e</sup> génération.

En ce qui concerne la préservation du greffon après prélèvement, au vu des études ayant montré un impact des machines de perfusion au moins sur le retard du fonctionnement, il a été décidé que l'usage d'une machine à perfusion est un impératif à respecter dans le cadre de ce protocole.

#### 5) Gestion des receveurs

##### d) Sélection des receveurs potentiels

Bien que les résultats de la greffe rénale à partir de donneurs Maastricht III sont considérés comme similaire à ceux des donneurs en mort encéphalique, les receveurs potentiels éligibles à un greffon Maastricht III sont strictement sélectionnés, afin d'éviter l'accumulation d'autres facteurs d'échec de greffe.

Ainsi les patients éligibles aux greffons Maastricht III :

- Doivent être majeurs. Il n'existe cependant pas d'âge maximal.

- Doivent être en attente d'une première transplantation, au vu des mauvais résultats en terme de survie greffon des patients retransplantés. (41)
- Le dossier immunologique doit être à jour des résultats de recherche d'anticorps anti-HLA, avec un transfert automatique des données, ceci afin d'éviter un refus tardif du fait d'une incompatibilité HLA.
- Le patient doit être dûment informé de la procédure Maastricht III, notamment quant au fait du risque de retard de fonctionnement du greffon, au vu des données de la littérature internationale. Les explications sur cette procédure doivent être données au patient qui doit signer un consentement. Le patient peut refuser de bénéficier d'un greffon Maastricht III et peut décider de n'être appelable que pour un greffon provenant d'un donneur en mort encéphalique.

#### e) Respect de l'ischémie froide

Un autre point sur lequel le protocole insiste particulièrement, dans ce but de réduction des facteurs d'échec surajouté, est le respect de l'ischémie froide la plus courte possible. En effet, comme vu précédemment, l'ischémie froide est un facteur impactant le risque de retard de fonctionnement du greffon et la survie greffon à long terme. (36)

Il est ainsi précisé dans le protocole que l'équipe de greffe rénale s'engage à réaliser la greffe en urgence, à toute heure du jour ou de la nuit, et ce afin d'obtenir une durée d'ischémie froide la plus courte possible, idéalement inférieure à 12 heures, et dans tous les cas inférieure à 18 heures. En cas de dépassement répété de ce délai, l'Agence de la biomédecine se réserve le droit d'exclure une équipe de la procédure de transplantation à partir de donneur Maastricht III.

Cette question de l'impact de la coordination entre les équipes de prélèvement et l'équipe de transplantation sur l'ischémie froide semble déterminante, car en effet, s'il

existe des temps irréductibles ou des délais sur lequel les équipes ne peuvent agir comme la durée de la phase agonique ou les temps opératoires, il va être nécessaire de réduire au maximum les autres délais, notamment entre le moment du prélèvement du greffon chez le donneur et la transplantation rénale chez le receveur. C'est pour cela que le protocole souligne l'importance de réaliser la transplantation rénale dès que possible, en urgence.

#### f) Gestion de l'Immunosuppression

Le choix du protocole d'immunosuppression repose sur deux principes :

- Tout d'abord, les greffons provenant de donneurs à cœur arrêté, bien qu'il s'agisse plus souvent dans les études de donneurs à cœur arrêté non contrôlé, semblent présenter plus de lésions de nécrose tubulaire aigue, et plus de fibrose interstitielle à 3 mois, notamment par rapport aux greffons provenant de donneur en mort encéphalique. (57) (58) Dans le but de réduire les lésions d'ischémie-reperfusion et les lésions de néphrotoxicité des anticalcineurines, il est préconisé d'utiliser un protocole d'épargne en anticalcineurines. Leur introduction sera retardée grâce à l'utilisation d'une induction thymodéplétante, puis la posologie d'anticalcineurines sera plus faible grâce à l'association avec un anti-métabolite.
- L'autre point soulevé est la possibilité d'une activation de l'immunité allo-immune favorisée par les lésions d'ischémie-reperfusion, comme le laisse penser l'incidence augmentée de lésions dites «*borderline*» avec plus d'infiltrat interstitiel dans la même cohorte lyonnaise pour les greffons provenant de donneurs à cœur arrêté non contrôlé. (58) S'appuyant sur ces données, il est

préconisé l'usage d'une induction par sérum anti-lymphocytaire, et une poursuite de la corticothérapie au moins jusqu'à 90 jours.

### C. Les résultats nationaux

La première transplantation rénale provenant d'un donneur à cœur arrêté contrôlé en France a eu lieu en 2015 au centre hospitalier d'Annecy. Initialement, 25 centres hospitaliers bénéficiaient de l'autorisation pour ce type de procédure, dont 13 centres hospitaliers universitaires. Entre 2015 et 2018, 499 patients ont été transplantés à partir d'un greffon provenant d'un donneur Maastricht III (59). La principale cause de décès des donneurs était une hypoxie cérébrale, retrouvée dans 52% des cas. L'arrêt de la ventilation mécanique était réalisé dans l'unité de réanimation dans 90% des cas. La durée médiane de la phase agonique était de 15 minutes, la durée médiane d'ischémie chaude fonctionnelle était de 25 minutes, la durée médiane de la période d'asystolie était de 19 minutes. Comparés aux 6185 greffons provenant de donneur en mort encéphalique transplantés sur la même période, les donneurs Maastricht III étaient significativement plus jeunes, plus souvent de sexe masculin, étaient moins hypertendus, avec moins de décès de cause vasculaire. Le temps d'ischémie froide était en moyenne de 10.2 heures. A un mois de la greffe, il est observé 9 échec de greffe et 5 décès dans le groupe Maastricht III (2.8%). Après exclusion des receveurs préemptifs, le taux de retard de fonctionnement du greffon, défini uniquement comme la nécessité de dialyse dans la première semaine après la transplantation, était de 18.1%. Ce taux était significativement plus faible que pour les receveurs bénéficiant d'un greffon provenant d'un donneur en mort encéphalique (31.8%,  $p < 0.001$ ). La survie patient a un an était de 97.3%. La survie greffon à un an était de 92.4%.

Le protocole historique était relativement bien respecté. Le délai d'ischémie froide de 18 heures maximum a été dépassé dans seulement 13 (2.7%) cas. L'induction thymodéplétante par sérum anti-lymphocytaire a été utilisé dans 77% des cas.

En 2018, devant les excellents résultats de ce type de procédure, l'agence de la biomédecine a proposé quelques modifications du protocole historique. (54) L'âge maximale du donneur a été porté à 70 ans, en soulignant toutefois la nécessité de vigilance particulière en cas de cumul des facteurs de risque cardio-vasculaires chez le donneur âgé. Il était introduit une nuance dans le délai de la phase d'asystolie, qui devra être inférieure à 45 minutes pour les donneurs de moins de 66 ans, mais être inférieure à 30 minutes pour les donneurs dont l'âge est compris entre 66 et 70 ans. La nécessité de la préservation du greffon rénal sur machine de perfusion était rappelée. Le recours à l'induction par sérum anti-lymphocytaire n'était plus obligatoire, mais il restait recommandé en cas de risque de lésion d'ischémie reperfusion ou en cas de compatibilité HLA médiocre.

## VII. Objectif de thèse

Dans ce travail, nous présentons les résultats de notre expérience des transplantations à partir de donneur Maastricht III dans notre centre, et nous nous intéressons au bénéfice de l'inscription sur liste en tant que candidat pour un greffon Maastricht III, par rapport aux patients non inscrits pour ce type de greffon. En effet, au regard des excellents résultats de ce type de procédure, et notamment l'absence de surrisque de retard de fonctionnement du greffon qui semble exister avec le protocole français, l'obligation du consentement et de l'information sur ce risque, nécessaire lors de la

mise en place du protocole, ne semble plus l'être, et paraît même être une perte de chance pour les patients refusant l'inscription pour ce type de protocole.

Nous avons aussi comme objectif secondaire d'observer le lien entre l'heure de réalisation de la LAT et la durée d'ischémie froide.

## **Matériel et méthode**

### **I. Type d'étude**

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive, monocentrique au CHRU de Lille.

### **II. Population**

Nous avons étudié les patients ayant bénéficié d'une transplantation rénale à partir d'un donneur à cœur arrêté contrôlé au CHRU de Lille, entre février 2018 et décembre 2019. Les données étaient extraites à partir de la base de donnée CRISTAL pour les données donneur et à partir des dossiers patient du CHRU de Lille pour les données receveur.

#### **A. Critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude des patients inscrits sur liste d'attente.**

Afin d'étudier l'impact sur la durée d'attente de l'acceptation ou non de l'inscription sur liste dans la catégorie «Maastricht III», nous avons inclus tous les patients inscrits sur liste entre 2018 et 2019. Les patients se présentant pour une seconde greffe ou ayant déjà bénéficié d'une transplantation d'un autre organe ne sont pas inclus dans l'analyse du fait de leur non éligibilité à une transplantation provenant d'un donneur à cœur arrêté contrôlé.

### **III. Protocole local de transplantation Maastricht III**

Le protocole de transplantation que nous utilisons pour ces patients est directement inspiré des recommandations du protocole national.

- Inscription uniquement de patients dont il s'agissait de la première transplantation rénale, respectant les critères de l'agence de la biomédecine, après recueil du consentement.
- Les délais d'ischémie froide étaient strictement respectés, avec transplantation dès que possible, à tout heure du jour et de la nuit.
- Tous les patients ont un dossier immunologique à jour, avec recherche d'anticorps HLA tous les 3 mois. Chaque transplantation rénale à partir d'un greffon Maastricht III était précédée d'un cross-match virtuel, afin de pouvoir réduire la durée d'ischémie froide.

Le protocole d'immunosuppression comprenait :

- Induction déplétante par sérum anti-lymphocytaire à la posologie de 1.25 mg/kg par jour pendant 4 jours, à la seringue autopulsée sur 6 heures, sans dépasser 100 mg/jour.
- Introduction retardée des anticalcineurines (Tacrolimus) au troisième jour, à la posologie de 0.15 mg/kg/jour, avec un objectif de tacrolémie entre 8-12 ng/ml initialement, secondairement diminué à 4-7 ng/ml, adapté selon les résultats de la biopsie protocolaire à 3 mois.
- Mycophénolate sodique dès J0, à la posologie de 540 mg x 2 / jour.
- Corticothérapie, initialement par voie intra-veineuse (500 mg à J0, 250mg à J1, puis 20 mg/jour de J1 à J14, 15 mg/jour de J15 à J28, puis décroissance progressive jusqu'à 3 mois). Ce traitement est interrompu à 3 mois si les résultats de la biopsie protocolaire le permettent.

Il est également réalisé une prophylaxie infectieuse :

- Sulfaméthoxazole-triméthoprim, 2 comprimés par semaine pendant 3 mois, en prévention de l'infection à *pneumocystis jirovecii*.
- Valganciclovir, en prévention du CMV, posologie adaptée à la fonction rénale, si le profil sérologique du donneur et du receveur le rend nécessaire.
- Isoniazide 150 mg/jour, si patient originaire d'une zone endémique ou présentant un antécédent de tuberculose.

La biopsie protocolaire de 3 mois était systématiquement réalisée, excepté si la balance bénéfice/risque de l'arrêt du traitement anticoagulant ou antiagrégant était jugée défavorable.

#### IV. Analyses statistiques

Les variables qualitatives sont décrites par l'effectif et le pourcentage. Les variables quantitatives sont décrites par la moyenne et l'écart type, ou la médiane et l'intervalle interquartile en cas de non-normalité de la distribution de la variable. Les probabilités de survie brutes seront estimés par l'estimateur de Kaplan Meier (60). Les suivis médians seront calculés par la méthode de Kaplan Meier inverse (61).

Nous comparerons les deux groupes d'éligibilité à une transplantation à partir d'un donneur à cœur arrêté de la catégorie Maastricht III à partir de test de Student pour les variables quantitatives et de test du Chi<sup>2</sup> pour les variables qualitatives.

L'analyse utilise ensuite les méthodes basées sur les scores de propension. L'objectif de cette analyse est de considérer un monde contrefactuel où la décision d'inscription

avec acceptation de greffon Maastricht III est randomisée entre acceptation et refus, permettant d'étudier son effet sur la vitesse de transplantation rénale. Afin de prendre en compte les facteurs de confusion, un ajustement sera effectué par pondération sur le score de propension ou Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW) (62). Cette méthode utilise des poids basés sur le score de propension pour créer une population contrefactuelle dans lequel la distribution des facteurs de confusion est indépendante de l'acceptation de recevoir un greffon Maastricht III. Les poids sont inversement proportionnels à la probabilité qu'à un individu d'appartenir à son groupe d'exposition sachant ses caractéristiques observées.

Dans un premier temps, nous allons sélectionner les variables à inclure dans le modèle permettant de spécifier le score de propension. Seules les covariables associées au critère de jugement (ici la survenue d'une transplantation rénale) seront sélectionnées en accord avec la littérature des scores de propension (63). Les covariables significatives en univarié à un seuil de p-value de 0.20 seront incluses dans un modèle multivarié. Puis, une procédure de sélection descendante avec une p-value de 5% sera appliquée permettant l'obtention des variables associées à la transplantation et donc à inclure dans le modèle permettant de spécifier le score de propension.

Dans un second temps, un modèle de régression logistique multivarié expliquant notre exposition (acceptation ou non d'une transplantation à partir d'un donneur à cœur arrêté de la catégorie Maastricht III) incluant les covariables précédemment sélectionnées nous permettra d'estimer les scores de propension de chaque individu. L'hypothèse de positivité sera vérifiée graphiquement par un double histogramme. Ainsi, nous serons en mesure de calculer les poids d'un effet ATE "Average Treatment Effect" de chaque individu (64). L'effet ATE correspond à l'effet moyen à l'échelle populationnelle du passage de l'intégralité de la population du statut exposé au statut

non exposé, c'est à dire à la généralisation de l'inscription pour une transplantation à partir d'un donneur à cœur arrêté de la catégorie Maastricht III à l'ensemble de la population étudiée. Nous vérifierons l'équilibre entre les facteurs de confusion entre les deux groupes de notre pseudo échantillon par le calcul des différences standardisées (65). Un seuil de 10% est retenu pour conclure à l'absence de déséquilibre (66).

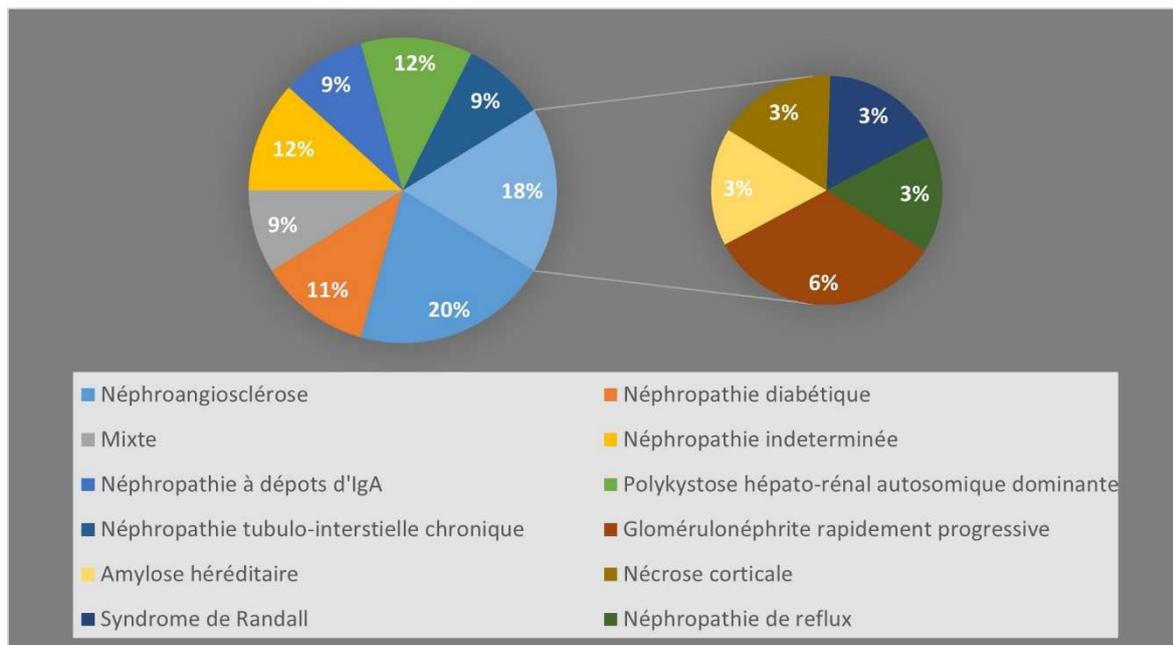
Dans un troisième temps, l'estimateur de Kaplan Meier pondéré et un modèle de Cox pondéré avec un estimateur robuste de la variance (67) seront utilisés pour estimer l'effet populationnel moyen de l'acceptation des donneurs de la catégorie III de Maastricht sur l'accès à la transplantation. De plus, une estimation de l'espérance de greffe par calcul de l'aire sous courbe de la fonction de survie ou RMST pour Restricted Mean Survival Time (68) a été effectué, permettant d'estimer le gain d'espérance de greffe accordé par l'acceptation de greffons Maastricht III ainsi que le nombre d'individu à inscrire pour obtenir une greffe supplémentaire. La variance et les intervalles de confiance sont estimés par une méthode non paramétrique de *bootstrap* (1000 itérations). Dans une volonté de simplification des analyses, nous avons négligé le risque compétitif de décès sur liste d'attente par une censure à droite dans la mesure où cela ne représentait qu'une part négligeable des patients. Pour chacun de ces modèles, l'hypothèse de log linéarité pour les variables continues sera vérifiée graphiquement et en cas de violation, la variable sera catégorisée au seuil permettant de minimiser le BIC (« Bayesian Information Criterion » ou critère d'information bayésien). L'hypothèse des risques proportionnels du modèle de Cox sera vérifiée graphiquement par les courbes log-minus-log.

## Résultats

### I. Démographie des receveurs

Nous avons pu recueillir de manière rétrospective 34 patients transplantés au CHRU de Lille à partir d'un greffon provenant d'un donneur Maastricht III (7 en 2018, 27 en 2019). L'âge moyen de ces patients est de 57 (+/- 12) ans, la médiane est de 60.3 ans [50.4 – 66.7]. Cette population est composée majoritairement d'hommes (30 hommes pour 4 femmes). L'IMC médian est de 25.1 [23.6 – 29.1]. La durée médiane de dialyse était de 717 jours [506 – 913], 2 patients ont été transplantés en préemptif. La méthode de suppléance rénale avant la greffe était l'hémodialyse pour 28 patients, la dialyse péritonéale pour 4 patients. La durée médiane d'attente sur liste avant transplantation était de 82.5 jours [48.2, 228].

Les causes de néphropathies étaient variables (**Figure 1**) : 7 patients étaient classés comme néphroangiosclérose, 4 patients avaient une néphropathie diabétique, 2 patients présentaient une origine mixte (néphroangiosclérose et néphropathie diabétique), 4 patients étaient atteints d'une néphropathie à IgA, 4 patients souffraient d'une polykystose hépatorénale, 3 patients présentaient une néphropathie tubulo-interstitielle chronique, 2 patients avaient présenté une glomérulonéphrite rapidement progressive, 4 patients étaient atteints d'une autre néphropathie (Amylose héréditaire, nécrose corticale, Syndrome de Randall, néphropathie de reflux). Pour les 4 patients restant, la néphropathie initiale était indéterminée.



**Figure 1. Néphropathie initiale des receveurs.**

La plupart des patients présentaient une hypertension artérielle associée (79%), tandis que seulement 26% étaient diabétiques.

En ce qui concerne l'immunisation préalable à la greffe de ces patients, la majorité (82%) présentait un TGI à 0%, 1 patient avait un TGI à 1%, 2 patients avaient un TGI à 2%, 1 patient avait un TGI à 53%, 1 patient à 56%, et enfin 1 patient présentait un TGI à 92% au moment de la greffe.

La répartition du groupe sanguin était proche de celle de la population générale : 47% sont de groupe A, 33% sont de groupe O, 17% sont de groupe B, et 3% sont de groupe AB.

## II. Démographie des donneurs

Les donneurs Maastricht III proviennent en majorité du CHRU de Lille (79% soit 27 donneurs, dont 18 venant de la réanimation médicale, 6 venant de la réanimation chirurgicale et 3 venant des soins intensifs cardiologiques), 15% proviennent du CH

de Valenciennes (n=5), 3% du CH de Douai (n=1), 3% du CHRU de Rouen (n=1).

(Figure 2)

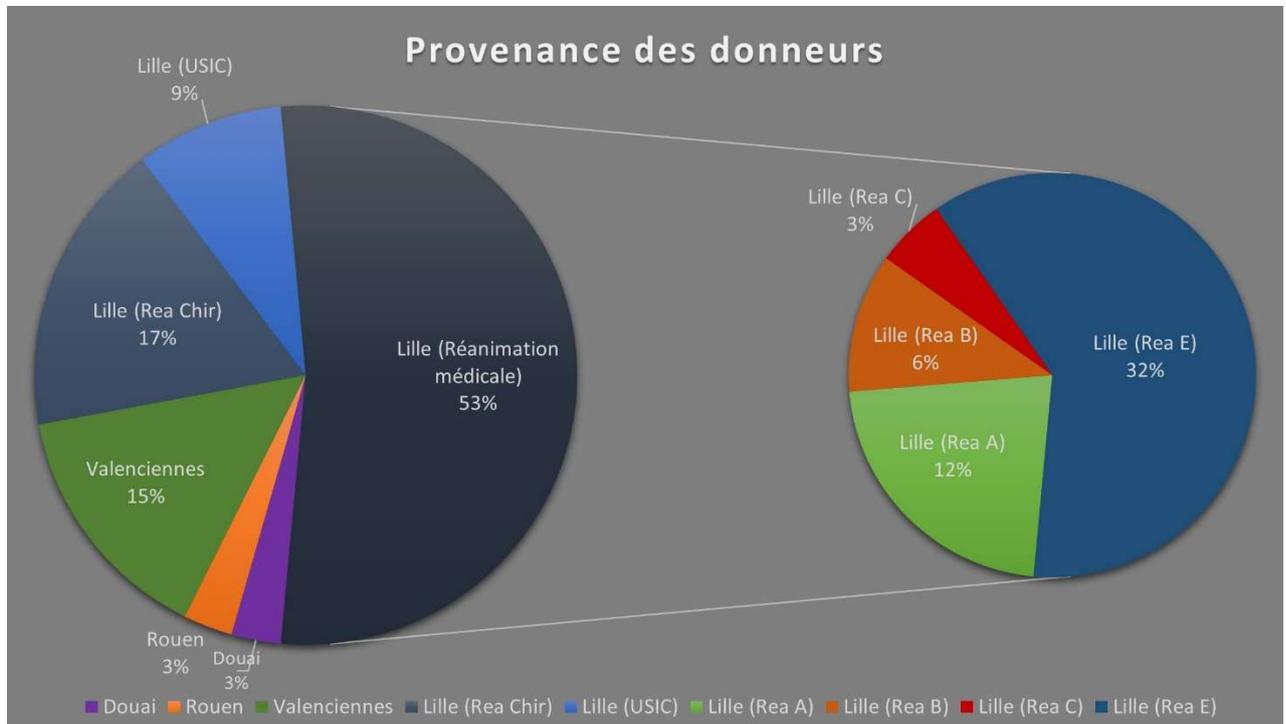
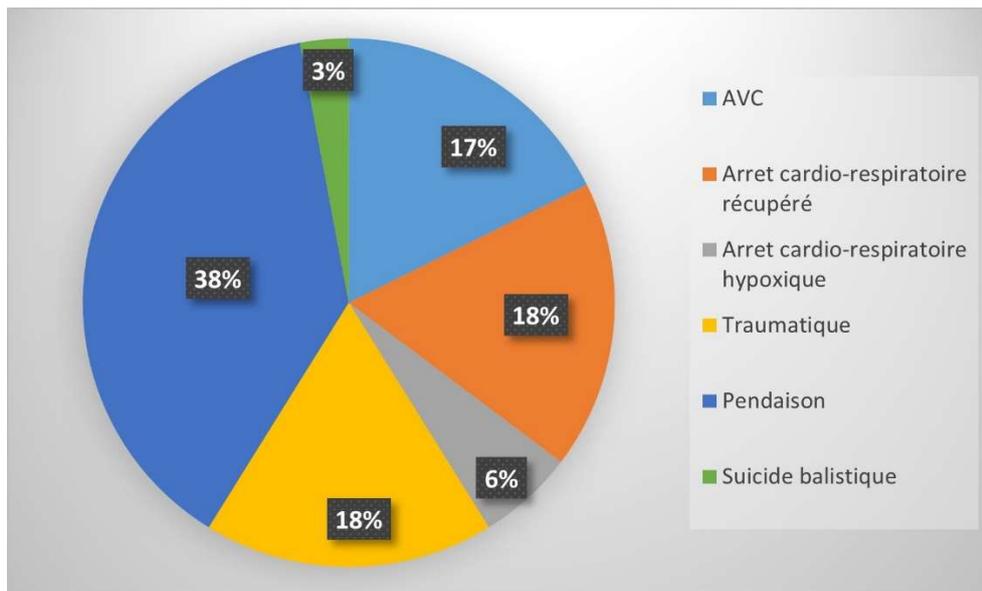


Figure 2. Provenance des donneurs Maastricht III

L'âge médian des donneurs est de 52 ans [37.2 ; 59.8]. L'IMC médian est de 26.2 [23.1 ; 29.7]. On retrouve la même répartition en terme de sexe que pour les receveurs (30 hommes pour 4 femmes). La durée de séjour en réanimation avant l'arrêt des soins est en moyenne de 10 jours. La créatinine moyenne lors du décès est de 60  $\mu\text{mol/l}$ . Les causes de décès sont en majorité représentées par des décès de cause hypoxique (61% des donneurs, dont 38% d'autolyse par pendaison et 23% d'arrêt cardiaque récupérés). On note également 17% décès de cause vasculaire, 17% de cause traumatique (Figure 3). Tous les donneurs ont bénéficié de la mise en place d'une CRN lors de la procédure de prélèvement.



**Figure 3. Cause de décès des donneurs Maastricht III**

### III. Caractéristique de la transplantation

Les receveurs présentaient en moyenne 3 mismatches HLA en classe I, 3 mismatches en classe II avec le donneur. Le protocole d'immunosuppression tel que décrit ci-dessus a été appliqué à chaque fois. Les receveurs ont tous bénéficié d'un cross-match virtuel négatif, ensuite confirmé par un cross match réel, obtenu avant la greffe dans 94% des cas.

En ce qui concerne l'acte de transplantation en lui-même, les délais sont les suivants :

- Durée de la phase agonique de 21 minutes en moyenne (médiane à 15 minutes, [11,2 ; 20,5]).
- Durée de la phase d'arrêt circulatoire de 21 minutes en moyenne (médiane à 19 minutes, [15 ; 25,2]).
- Durée de la phase d'ischémie chaude fonctionnelle de 26 minutes en moyenne (médiane à 25 minutes, [19,2 ; 30]).

- Durée d'ischémie froide de 345 minutes en moyenne, soit environ 5 heures et 45 minutes (médiane à 315 minutes [237 ; 372]).

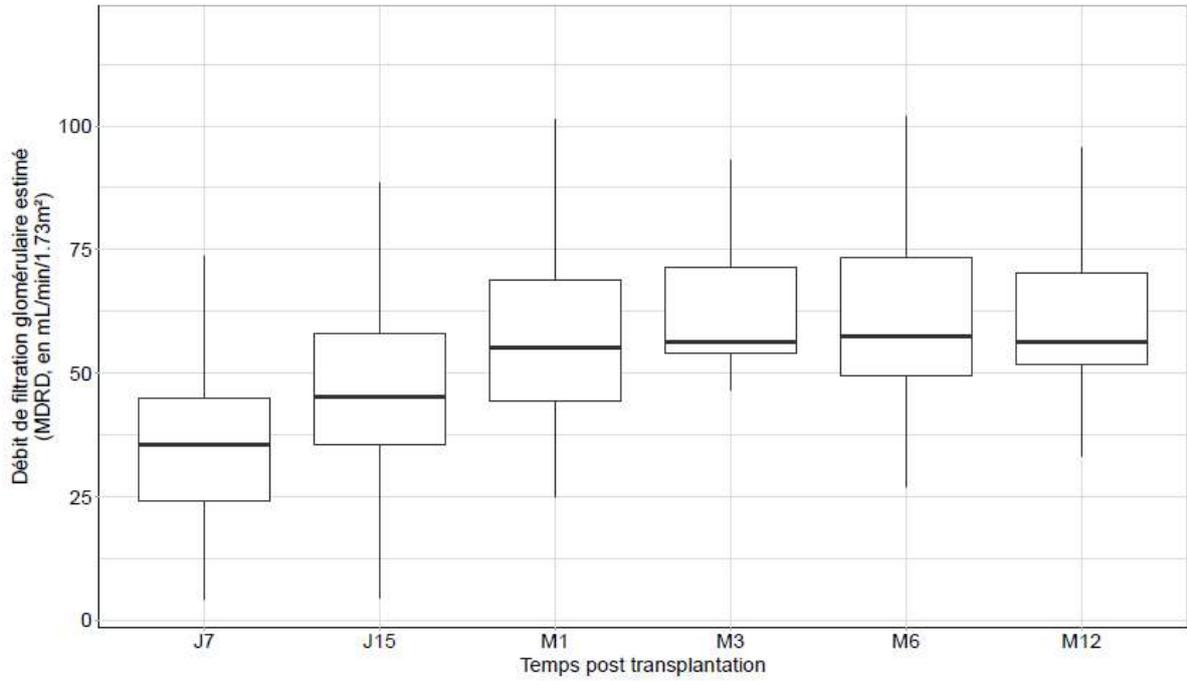
#### IV. Devenir des patients transplantés

##### A. Pronostic

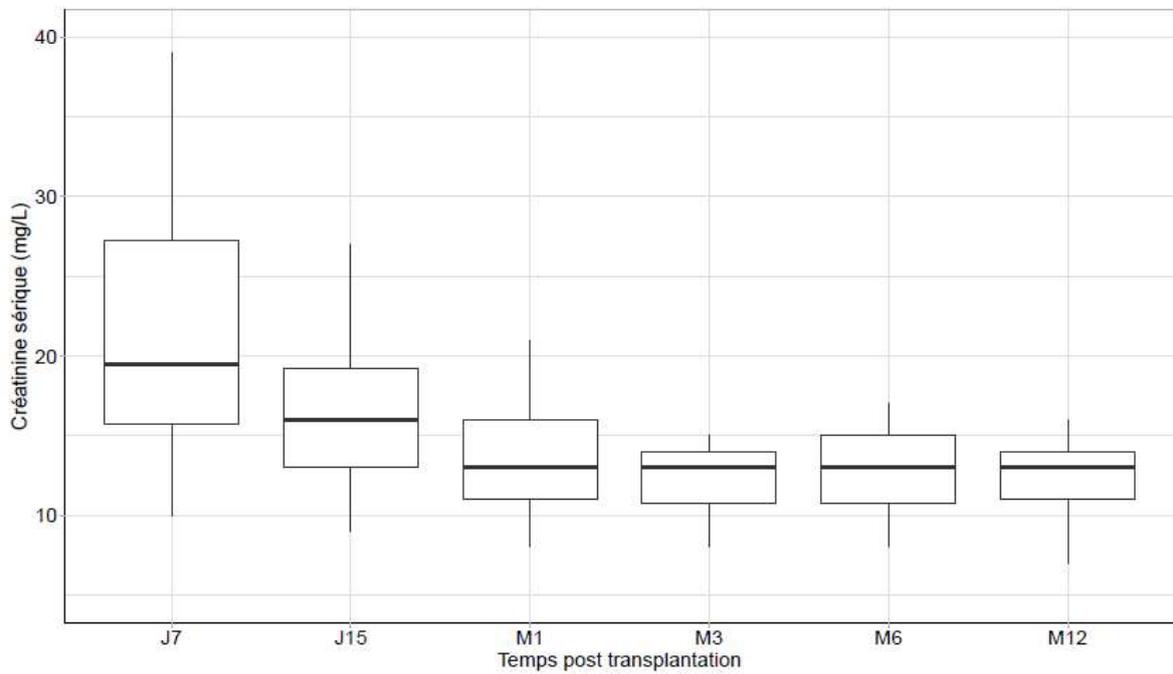
4 patients sur les 34 transplantés à partir d'un donneur Maastricht III ont présenté un retard de fonctionnement du greffon (11%), dont un non fonctionnement primaire sur une thrombose de l'artère du greffon nécessitant une détransplantation à J1, et un patient décédé à J1 d'un infarctus du myocarde en post opératoire. Sur les 2 patients avec un authentique retard de fonctionnement, l'un a nécessité 2 séances de dialyse dans les 7 premiers jours avant une reprise de fonction, l'autre n'a pas nécessité de dialyse mais présentait une créatinine à 120 mg/l (1060.8  $\mu\text{mol/l}$ ) à J7.

La durée initiale d'hospitalisation est en moyenne de 9 jours.

La créatinine des patients à J7 est dosée en moyenne à 28 mg/l (247  $\mu\text{mol/L}$ ), pour diminuer à 20 mg/l à J15 (176  $\mu\text{mol/l}$ ), puis 14 mg/L à J30 (123  $\mu\text{mol/l}$ ), et à 12 mg/l (106.08  $\mu\text{mol/L}$ ) à 3 mois (**Figure 5**).



**Figure 4. Evolution du DFG selon formule MDRD dans l'année suivant la transplantation.**



**Figure 5. Evolution de la créatinine sérique dans l'année suivant la transplantation.**

A un an, 33 patients sur 34 (97%) sont vivants (1 décès survenu à J1). 32 patients (94%) ont un greffon fonctionnel (1 non fonctionnement primaire du greffon, pas d'autre perte du greffon dans l'année). La créatinine moyenne à un an est à 12.4 mg/l (109  $\mu$ mol/l), tandis que l'albuminurie à un an est dosée à 145 mg/g de créatinurie (Médiane à 28 mg/g)

## B. Complications

Les patients ont présenté diverses complications dans l'année qui a suivi la transplantation. Les complications sont principalement d'ordre infectieux, ainsi 11 patients (32%) ont présenté une complication infectieuse avec des localisations diverses : 4 patients ont présenté une pneumopathie (dont 1 sévère nécessitant un séjour en réanimation et 2 en post opératoire probablement en lien avec l'intubation), 2 patients ont présenté une pyélonéphrite du greffon, 1 patient a présenté une prostatite. On retrouve également 1 primo-infection CMV et 1 réactivation CMV. On note également 1 virémie hépatite B chez un donneur avec une sérologie VHB négative en pré-greffe. Un patient dont la néphropathie de base était une polykystose hépatorénale a présenté à 2 reprises une infection de kyste de ces reins natifs.

Les autres complications que l'on retrouve sont des complications d'ordre chirurgical. La plus fréquente est la thrombose veineuse profonde survenant chez 3 patients, compliquée d'une embolie pulmonaire chez 1 patiente. On retrouve également 4 patients ayant présenté une thrombose de leur fistule artérioveineuse, dont 2 parmi ceux ayant également présenté une thrombose veineuse profonde. Il faut également signaler la présence d'une thrombose de l'artère du greffon chez un patient en post opératoire immédiat ayant nécessité une transplantectomie en urgence. Ensuite, on retrouve 2 patients ayant présenté une sténose de l'uretère qui a abouti à une

réanastomose pyélo-urétrale pour ces 2 patients. 2 autres patients ont présenté un hématome post chirurgical, l'un pré-vésical, l'autre au pourtour de la fosse de transplant ayant nécessité un drainage chirurgical.

Ensuite, on retrouve au cours du suivi d'autres complications d'ordre médical, plus ou moins associé à la greffe : Un patient a présenté un diabète cortico-induit, un autre patient a présenté une insuffisance corticotrope à l'arrêt de la corticothérapie à 3 mois. On note ensuite une pancréatite aigüe en post transplantation immédiate probablement en lien avec les immunosuppresseurs (Pas d'autre argument étiologique retrouvé), une agranulocytose toxique chez un patient, et un patient ayant présenté un syndrome coronarien aigu 3 mois après sa transplantation. Un autre patient a présenté un carcinome baso-cellulaire au cours de son suivi. Un patient a présenté un syndrome néphrotique avec une biopsie rénale retrouvant une LGM (La néphropathie initiale était étiquetée néphroangiosclérose chez ce patient).

### C. Biopsie rénale protocolaire

Nous avons réalisé une biopsie rénale systématique à 3 mois, prévue dans notre protocole de transplantation Maastricht III. Cette biopsie a pu avoir lieu chez 26 patients, elle n'a pas pu être réalisée chez 3 patients qui reçoivent un traitement antiagrégant et dont la balance bénéfice-risque n'a pas été jugé en faveur de l'arrêt temporaire de ce traitement, et chez 2 patients pour des raisons organisationnelles en lien avec la pandémie de SARS-COV-2.

Sur les 26 patients ayant bénéficié de cette biopsie rénale, 1 patient présente des lésions évoquant un rejet cellulaire et humoral. 1 patient présente des lésions classés comme «borderline» selon la classification de Banff mais sans argument clinico--biologique pour un rejet. On retrouve des lésions vasculaires d'artériosclérose

transmises par le donneur sur 19 biopsies. On retrouve une fibrose interstitielle cotée supérieure ou égale à 2 chez seulement 3 patients. Une biopsie présente un épaissement mésangial et des lésions d'HSF sur 2 glomérules. 2 biopsies retrouvent des lésions en faveur d'une néphropathie à Bk virus. Une biopsie retrouve des lésions en faveur d'une récurrence de néphropathie à IgA Une biopsie retrouve des lésions de nécrose tubulaire aigue isolée.

## V. Impact de l'acceptation du greffon Maastricht III lors de l'inscription sur liste de transplantation

397 patients ont été inscrits sur liste de greffe rénale entre 2018 et 2019. Sur ces 397 patients, 82 étaient inscrits pour une seconde transplantation rénale ou présentaient un antécédent de transplantation d'un autre organe solide et sont donc exclus de cette analyse car non éligibles à un greffon Maastricht III. Sur les 315 patients que nous étudions, 152 ont accepté d'être inscrits sur liste d'attente pour un greffon provenant d'un donneur Maastricht III, tandis que 163 patients n'ont pas été inscrits pour ce type de greffon (lors de l'inscription par le néphrologue, il a été coché la case «non» pour 98 patients et aucune des deux cases pour 65 patients qui sont donc également considérés comme non inscrit pour un greffon Maastricht III).

### A. Caractéristiques des populations selon leur inscription ou non pour un greffon Maastricht III.

Les principales caractéristiques des patients inscrits sur liste selon leur statut «oui» ou «non» pour un greffon Maastricht III sont résumés dans le tableau 1.

|  | <b>Non (n=163)</b>  | <b>Oui (n=152)</b>  | <b>P value</b> |
|--|---------------------|---------------------|----------------|
| Age  | 53.9 [ 42.4 - 65.5] | 60.2 [ 48.6 – 67.7] | 0.006          |
| Sexe Masculin                                    | 76 (46.6%)          | 109 (71.7%)         | <0.001         |
| IMC  | 26.5 [22.9 – 29.7]  | 26.3 [23.5 – 29.8]  | 0.832          |
| Groupe sanguin :                                 |                     |                     | 0.491          |
| A  | 67 (41.1%)          | 72 (47.4%)          |                |
| AB   | 7 (4.29%)           | 3 (1.97%)           |                |
| B  | 19 (11.7%)          | 14 (9.21%)          |                |
| O  | 70 (42.9%)          | 63 (41.4%)          |                |
| Maladie rénale initiale :                        |                     |                     | 0.381          |
| Autre  | 19 (11.7%)          | 11 (7.24%)          |                |
| Glomérulopathie primitive                        | 44 (27%)            | 34 (22.4%)          |                |
| Néphropathie vasculaire                          | 11 (6.75%)          | 17 (11.2%)          |                |
| Inconnue   | 29 (17.8%)          | 30 (19.7%)          |                |
| Néphropathie diabétique                          | 15 (9.20%)          | 16 (10.5%)          |                |
| Polykystose hépatorénale                         | 23 (14.1%)          | 29 (19.1%)          |                |
| Néphropathie interstitielle chronique            | 22 (13.5%)          | 15 (9.87%)          |                |
| Immunisation HLA classe I                        | 80 (49.1%)          | 52 (34.2%)          | 0.011          |
| Immunisation HLA classe II                       | 36 (22.1%)          | 22 (14.5%)          | 0.110          |
| Type Dialyse :                                   |                     |                     | 0.759          |
| Dialyse péritonéale                              | 20 (12.3%)          | 19 (12.5%)          |                |
| Hémodialyse                                      | 103 (63.2%)         | 101 (66.4%)         |                |
| Préemptif  | 40 (24.5%)          | 32 (21.1%)          |                |
| TGI  | 2.00 [0.0 – 45.0]   | 0.0 [0.0 - 9.25]    | 0.001          |
| TGI > 0  | 85 (52.1%)          | 55 (36.2%)          | 0.006          |
| Année inscription                                |                     |                     | 0.006          |
| 2018   | 74 (45.4%)          | 45 (29.6%)          |                |
| 2019   | 89 (54.6%)          | 107 (70.4%)         |                |
| Temps passé en dialyse avant inscription (jours) | 470 [12.0 – 790]    | 437 [26.5 – 714]    | 0.885          |

**Tableau 1. Caractéristiques des patients lors de leur inscription sur liste de transplantation, selon leur statut d’inscription pour un greffon Maastricht III.**

Les deux groupes sont dans l’ensemble équivalents. On constate uniquement un déséquilibre dans le taux d’immunisation initial, avec une proportion de patients présentant un TGI supérieur à 0% plus importante dans le groupe non inscrit pour un greffon Maastricht III (52.1% contre 36.2%). On observe également un TGI médian

plus élevé dans le groupe non inscrit pour un greffon Maastricht III (2 [0 – 45] contre 0 [0 – 9.25]). Il est probable que le taux d'immunisation des patients ait pu représenter un frein auprès du néphrologue pour l'inscription à une nouvelle technique décrite comme présentant un risque immunologique plus important. On observe également une part de patients de sexe féminin plus importante dans le groupe non inscrit pour le Maastricht III (53.4% contre 28.3%), cela pourrait s'expliquer par le taux d'immunisation plus important dans la population féminine.

On observe une augmentation de la proportion de l'inscription effective sur liste pour un greffon Maastricht III dans le temps, avec en 2018, 119 patients inscrits sur liste dont 37% inscrit pour un potentiel greffon provenant d'un donneur à cœur arrêté contrôlé parmi les receveurs éligibles à un tel greffon, tandis qu'en 2019 sur 196 patients inscrits sur liste d'attente, 54% ont été inscrits en acceptant un potentiel greffon Maastricht III ( $p = 0.035$ ).

Concernant le groupe non inscrit pour un greffon Maastricht III, il n'existait pas de différence entre les patients pour lesquels la case « non » était coché et ceux pour lesquels rien n'était coché. (*Données supplémentaires, Tableau S1*)

## B. Accès à la greffe

Parmi les 315 patients éligibles à un greffon Maastricht III inscrits sur liste, 198 ont pu être greffés pendant la période de suivi, 105 patients sont toujours en attente, tandis que 12 patients sont sortis de liste (6 pour une aggravation de leur état initial, 4 pour décès et 2 par leur décision). Parmi ces 12 patients, 5 étaient inscrits pour un potentiel greffon Maastricht III, 7 ne l'étaient pas.

102 (67%) des 152 patients inscrits pour un potentiel greffon Maastricht III ont été greffés, 96 (48%) des 163 patients non inscrits pour un greffon Maastricht III l'ont été.

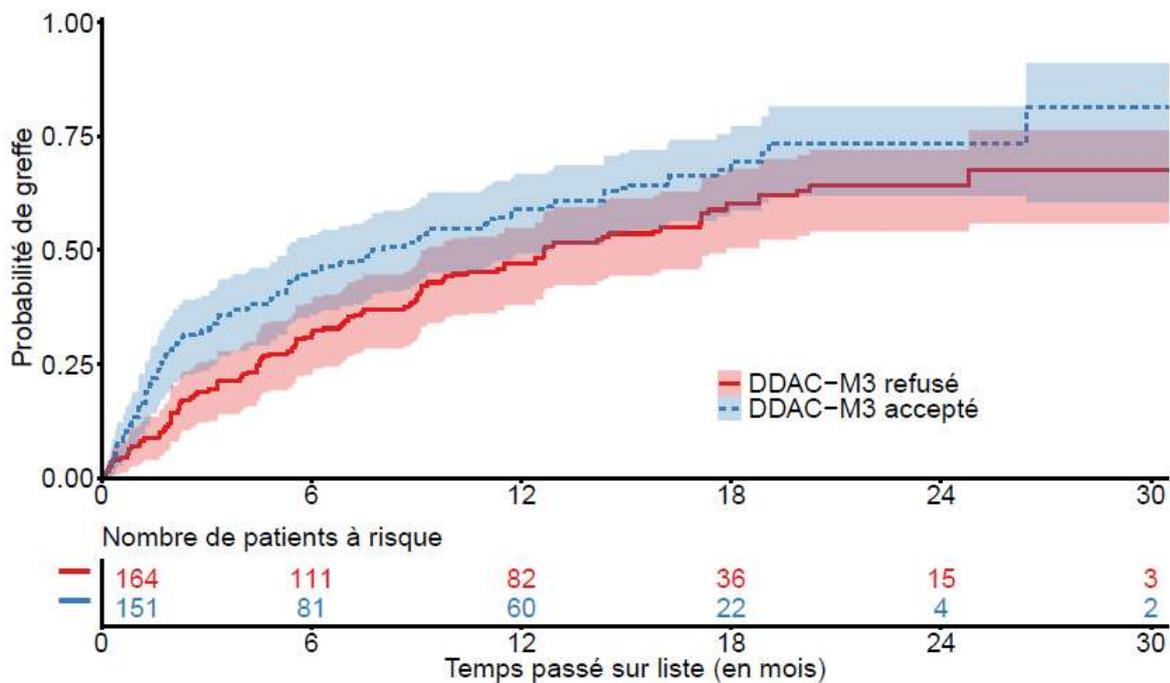
Afin de déterminer l'impact de l'inscription ou non pour un greffon Maastricht III sur la durée avant transplantation chez les patients inscrit sur liste, nous utilisons les méthodes basées sur les score de propension afin d'approcher les conditions d'une étude randomisée.

**Tableau 2. Description de la population après pondération par le score de propension.**

|   | <b>Non inscrit pour un greffon Maastricht 3<br/>(=163.75)</b> | <b>Inscrit pour un greffon Maastricht III<br/>(n=150.57)</b> | <b>SMD</b> |
|---|---|--|------------|
| Age moyen (écart type)  | 55.27 (15.10)   | 55.42 (12.07)  | 0.010      |
| Sexe masculin   | 95.9 (58.5%)  | 88.5 (58.7%)   | 0.004      |
| IMC moyen (Ecart type)  | 26.63 (4.83)  | 26.51 (4.68)   | 0.025      |
| Groupe sanguin :  |   |  | 0.054      |
| A   | 70.0 (42.8%)  | 66.1 (43.9%)   |            |
| AB  | 5.6 (3.4)   | 6.4 (4.2%)   |            |
| B   | 16.7 (10.2%)  | 14.3 (9.5%)  |            |
| O   | 71.4 (43.6%)  | 63.8 (42.4%)   |            |
| Maladie rénale initiale :   |   |  | 0.249      |
| Autre   | 16.0 (9.8%)   | 11.9 (7.9%)  |            |
| Glomérulopathie primitive   | 44.6 (27.2%)  | 34.3 (22.8%)   |            |
| Néphropathie vasculaire   | 11.4 (6.9%)   | 16.9 (11.2%)   |            |
| Inconnue  | 34.0 (20.7%)  | 26.6 (17.7%)   |            |
| Néphropathie diabétique   | 16.3 (10.0%)  | 12.8 (8.5%)  |            |
| Polykystose hépatorénale  | 21.7 (13.3%)  | 28.8 (12.8%)   |            |
| Néphropathie interstitielle chronique                                 | 19.8 (12.1%)  | 19.2 (12.8%)   |            |
| Immunisation HLA classe I   | 67.9 (41.4%)  | 61.5 (40.9%)   | 0.012      |
| Immunisation HLA classe II  | 29.0 (17.7%)  | 26.3 (17.5%)   | 0.006      |
| Type de dialyse :   |   |  | 0.169      |
| Dialyse péritonéale   | 21.6 (13.2%)  | 23.9 (15.9%)   |            |
| Hémodialyse   | 100.3 (61.3%)   | 98.4 (65.3%)   |            |
| Grefe préemptive  | 41.9 (25.6%)  | 28.3 (18.8%)   |            |
| TGI moyen (écart type)  | 18.14 (29.94%)  | 17.26 (29.48%)   | 0.029      |
| TGI > 0   | 72.5 (44.2%)  | 65.2 (43.3%)   | 0.020      |
| Inscription en 2019   | 103.9 (63.4%)   | 98 (65.1%)   | 0.035      |
| Temps moyen passé en dialyse avant inscription, en jours (écart-type) | 564.24 (709.13)   | 557.10 (621.53)  | 0.011      |

Après pondération des différents facteurs pour la réalisation du score de propension, on retrouve deux populations similaires (**Tableau 2**) sur les différents paramètres. Le seul paramètre pour lequel la différence standardisée moyenne est supérieure à 10% correspond à la maladie rénale chronique initiale, qui ne présente pas d'impact sur l'accès à la transplantation et la durée d'attente avant greffe. Cela permet de vérifier l'équilibre des groupes par le score de propension. De plus, on observe une superposition des distributions des scores de propension des deux groupes, comme illustrée sur la figure S1, permettant de valider l'hypothèse de positivité et ainsi de s'assurer de la comparabilité des deux groupes.

Le suivi médian des patients est de 1.57 années (1.29 – 1.89). La probabilité de greffe des patients est plus importante pour les patients inscrits sur liste avec accord pour un potentiel greffon Maastricht III, avec un HR à 1.42 (IC 95 [1.07 – 1.87],  $p = 0.014$ ), soit un accès à la greffe 1.42 fois plus fréquent pour les patients pour lesquels les greffons Maastricht III sont acceptés lors de l'inscription sur liste de transplantation.



**Figure 6 : Probabilité de greffe en fonction du temps selon le statut Greffon Maastricht III accepté ou non lors de l'inscription.**

En calculant le RMST (*restricted mean survival time*), on peut estimer la durée d'attente moyenne avant transplantation, sur la période observée de 24 mois, à 10.95 mois pour le groupe ayant accepté un potentiel greffon Maastricht III, contre 13.54 mois pour le groupe ne l'ayant pas accepté. On observe donc un retard de 2.59 mois [IC95 0.49 – 4.69,  $p= 0.02$ ] en moyenne dans l'accès à la transplantation rénale pour les patients n'ayant pas accepté de bénéficier potentiellement d'un greffon Maastricht III. Si on rapporte cela au nombre de patient à inscrire pour obtenir une transplantation, cela revient à dire que si tous les patients acceptent de recevoir un greffon Maastricht III, en 6 mois, on observe un patient transplanté supplémentaire tous les 7 patients inscrits.

**VI. Impact de l'heure de LATA sur la durée d'ischémie froide**

L'arrêt des soins a lieu avant midi chez 13 donneurs, après midi chez 21 donneurs. La durée moyenne entre le début de l'arrêt des soins chez le donneur et la fin de l'ischémie froide avec le déclampage chirurgical du receveur est de 10 heures et 9 minutes (+/- 2heures et 50 minutes). L'heure de déclampage des receveurs varie entre 14h36 et 11h09 le lendemain, avec une heure moyenne à 21 heures et 44 minutes (+/- 4heures et 33 minutes) (médiane à 22 heures 8 minutes [20 heures 16 minutes – 23 heures 17 minutes]). Il existe 9 transplantations où le déclampage du receveur a eu lieu après minuit. Il n'existe pas d'impact sur l'ischémie froide que l'arrêt des soins est lieu avant ou après midi. Il n'y a pas non plus de différence dans le délai moyen entre

arrêt des soins et déclantage du receveur que ce soit dans le groupe LATA avant midi ou LATA après-midi (10heures et 17 minutes (+/- 2heures et 44 minutes) contre 10 heures et 2 minutes (+/- 2 heures et 54 minutes)). Logiquement, l'heure de déclantage semble être en moyenne plus tôt dans la journée si l'arrêt des soins est débuté avant midi (21heures et 21 minutes (+/- 2 heures et 48 minutes) contre 23 heures et 7 minutes (+/- 3 heures et 20 minutes)) si l'arrêt des soins est débuté après midi.

En excluant les 7 greffons qui proviennent d'un autre centre que le CHRU de Lille, car ce délai est impacté par le temps de trajet, on retrouve 9 donneurs pour lesquels l'heure de l'arrêt des soins est avant midi, 18 donneurs pour lesquels l'heure de l'arrêt des soins est après-midi. Là encore il n'existe pas d'impact de l'heure de réalisation de l'arrêt des soins sur la durée d'ischémie froide (en moyenne, 330 minutes (+/- 158 minutes) contre 331 minutes (+/- 177 minutes)), mais il semble exister un impact sur l'heure de déclantage avec une moyenne à 21 heures et 27 minutes (+/- 2 heures et 40 minutes) dans le groupe de receveurs bénéficiant d'un greffon provenant d'un donneur dont l'arrêt des soins a eu lieu avant midi, tandis que la moyenne de l'heure de déclantage est à 23 heures et 6 minutes (+/- 3 heures et 23 minutes) pour les donneurs bénéficiant d'un greffon provenant d'un donneur dont l'arrêt des soins a lieu après midi.

## **Discussion**

Ce travail montre qu'il existe bien un bénéfice net sur la durée d'attente sur liste de transplantation et l'accès à la transplantation grâce à l'apport du Maastricht III dans notre centre. Les patients qui acceptent un potentiel greffon Maastricht III lors de leur inscription présentent une durée d'attente sur liste plus courte de 2.6 mois en moyenne par rapport aux patients non-inscrits pour ce type de greffon.

La transplantation à partir de greffons provenant de donneurs Maastricht III est une pratique nouvelle en France et dans notre centre. Elle a permis d'augmenter significativement le nombre de greffons disponibles pour les patients sur liste. En 2019, sur les 3643 transplantations rénales réalisées en France, 322 (8%) provenaient d'un donneur Maastricht III (69). Dans notre centre, grâce à l'implication des équipes de réanimation et des équipes de chirurgie, nous avons pu mettre en place une filière efficiente pour la réalisation de prélèvements et de transplantation à partir de donneur Maastricht III. En effet, sur l'année 2019, 27 transplantations rénales à partir de donneurs Maastricht III ont été réalisées, ce qui fait du centre de Lille le plus actif en France sur l'année. Dans notre centre, les greffons Maastricht III représentent 14% de l'activité de transplantation sur l'année 2019.

De plus, dans notre cohorte on observe des résultats de transplantation satisfaisants avec un taux de retard de fonctionnement plus faible que dans les données historiques de la littérature internationale. Ces résultats favorables des greffons rénaux à partir de donneurs Maastricht III se retrouvent à l'échelle nationale (59). Par rapport aux données historiques et internationales, où le taux de retard de fonctionnement du greffon est entre 40 et 70% selon les études (19,41), les premiers résultats en France

retrouvent un taux de retard de fonctionnement à 18%. Ces résultats s'expliquent probablement par l'application d'un protocole strict permettant de limiter les facteurs décrits dans la littérature comme impactant le devenir de ce type de transplantations, notamment la sélection des donneurs (36), la réduction de la durée de l'ischémie froide (36), l'utilisation systématique de la circulation régionale normothermique (28,43) et la perfusion du greffon sur machine de perfusion (39,70).

Comparativement aux résultats nationaux (59), il est intéressant de souligner que nous obtenons un taux de retard de fonctionnement du greffon discrètement inférieur (9% dans notre cohorte, 18% dans les résultats nationaux, en appliquant les mêmes définitions de retard de fonctionnement, à savoir nécessité de dialyse dans les 7 premiers jours, en excluant les patients transplantés préemptivement). Cela peut s'expliquer par la stricte application du protocole de transplantation, notamment notre durée d'ischémie froide aux alentours de 5-6 heures en moyenne, ce qui est là encore beaucoup plus bas que les données des autres études, plutôt aux alentours de 10 heures pour les études les plus performantes.

Un point récemment soulevé dans la littérature concerne l'impact de la durée d'ischémie chaude totale. En effet, une étude américaine s'est intéressée à cette donnée et montre que les patients recevant un greffon Maastricht III ayant subi une ischémie chaude totale supérieure à 48 minutes ont un risque plus important de perte du greffon toute cause confondue et de décès avec un greffon fonctionnel à 1 an (71). Il faut souligner que lorsque l'on associe durée d'ischémie chaude et durée d'ischémie froide, ce surrisque de perte du greffon ne se retrouve pas dans le groupe ischémie chaude totale > 48 minutes et durée d'ischémie froide < 12 heures, appuyant l'impact d'une ischémie froide courte sur le bon déroulement de la transplantation. On peut

discuter le choix de la durée d'ischémie chaude totale plutôt que la durée d'ischémie chaude fonctionnelle, puisqu'il semble que ce soit plutôt la durée d'hypotension qui influence le plus le devenir du greffon (72), mais les auteurs défendent ce choix en arguant que l'arrêt des soins est un temps plus précis que le début de l'instabilité hémodynamique. Dans notre population, la durée médiane d'ischémie chaude totale est de 36 minutes. Seulement 9 greffons présentent une durée d'ischémie chaude totale > 48 minutes. La créatinine moyenne à 1 an de ces 9 receveurs est de 12.3 mg/L. Un seul de ces 9 receveurs a présenté un retard de fonctionnement du greffon malgré une ischémie froide particulièrement faible de 3 heures et 9 minutes. Ce greffon est celui qui présentait l'ischémie chaude totale la plus importante, puisque de 95 minutes, bien que ces résultats ne soient évidemment pas significatif du fait de la faible taille de l'échantillon.

Il convient de souligner l'importance de l'implication des équipes de réanimation et chirurgicales. La majorité des prélèvements (53%) proviennent de l'équipe de réanimation médicale du CHRU de Lille, et la volonté de ces équipes a été un moteur essentielle dans notre activité de transplantation rénale à partir de donneurs Maastricht III. En ce qui concerne cette durée d'ischémie froide médiane de 5 heures et 45 minutes, si l'heure de l'arrêt des soins ne présentent pas d'impact sur la durée d'ischémie froide, comme présenté dans notre travail, on observe une heure de déclampage plus tardive pour les donneurs dont l'arrêt des soins a lieu après minuit. On peut supposer que s'il n'existe pas d'impact sur l'ischémie froide, cela tient essentiellement à la mobilisation des équipes chirurgicales qui conformément aux demandes du protocole national, réalisent la transplantation rénale en urgence, à tout heure du jour et la nuit. En effet, on observe logiquement qu'en moyenne la durée

entre l'arrêt des soins et l'heure de déclampage est de 10 heures, sans impact de l'heure de l'arrêt des soins.

L'arrivée de ce type de procédure dans notre centre de Lille s'est faite après de nombreuses discussions éthiques, notamment avec les équipes de réanimation. L'une des principales craintes était que la réalisation de ce type de prélèvements risquait d'inciter les équipes à accélérer la mise en place des limitations thérapeutiques pour fournir des donneurs d'organes. La séparation claire entre les équipes de réanimation et de transplantation permet de limiter ce type de dérive. Une autre crainte, également décrite dans la littérature, était de réaliser un prélèvement de type Maastricht III chez des donneurs qui auraient pu évoluer vers un état de mort encéphalique. Ce risque de dérive est souligné dans le protocole de l'agence de la biomédecine, avec la crainte de diminuer le nombre de greffons cardiaque. Dans notre étude, la durée moyenne de séjour en réanimation avant la LATA est de 10 jours, ce qui peut laisser supposer qu'aucune limitation thérapeutique n'a été précipitée afin de permettre le don d'organes. Il est également peu probable que certains de ces donneurs auraient pu évoluer vers un état de mort encéphalique après cette durée.

De manière intéressante, la différence entre les résultats du protocole national et ceux de la littérature internationale en ce qui concerne la transplantation rénale se retrouvent en transplantation hépatique. Les résultats français des premières transplantations hépatiques à partir de donneurs Maastricht III ont été publiés récemment (73). Dans ce domaine, les résultats internationaux montrent que les receveurs de greffons hépatiques provenant de donneurs à cœur arrêté contrôlé étaient plus à risque de présenter un non fonctionnement primaire ou une

cholangiopathie ischémique par rapport aux receveurs de greffons provenant de donneurs en mort encéphalique (74–76). En France, 125 greffons hépatiques provenant de donneurs Maastricht III ont été transplantés entre 2015 et 2019. Seulement 50 sont inclus dans l'étude afin d'avoir un suivi de 2 ans. Il était réalisé un appariement sur 100 receveurs d'un greffon de donneur en mort encéphalique sur la même période. La survie patient et la survie greffon (censurée et non censurée sur le décès) étaient similaires dans les deux groupes. Il était également retrouvé un nombre similaire de non fonctionnement primaire, de complications biliaire notamment de cholangiopathie ischémique. On retrouvait plus de complications artérielles dans le groupe mort encéphalique. Il existait cependant plus de perte de greffons hépatiques dues à la récurrence d'un carcinome hépatocellulaire dans le groupe Maastricht III, mais cela semblait plus lié à la sélection des receveurs qu'au type de donneur. Ces résultats favorables de la transplantation hépatique avec le protocole français sont donc concordants avec les résultats en transplantation rénale. La différence avec la littérature internationale peut notamment s'expliquer par l'utilisation systématique de la circulation régionale normothermique, comme décrit dans d'autres études (77,78).

Notre travail comporte plusieurs limites. Tout d'abord, il s'agit d'un travail monocentrique.

En ce qui concerne les biais potentiels, l'application d'un score de propension permet de limiter le risque de biais de sélection que l'on aurait pu observer dans une étude observationnelle standard. En effet, on observe que les patients présentant une immunisation plus importante lors de leur inscription sur liste de transplantation sont moins souvent inscrits pour un greffon Maastricht III, probablement par crainte du néphrologue du risque immunologique parfois décrit. Or les patients immunisés ont

une durée d'attente plus longue sur liste que les patients non immunisés. Ce déséquilibre dans les deux populations aurait pu expliquer un temps d'attente plus long pour le groupe de patients non inscrits pour un greffon provenant de donneur à cœur arrêté contrôlé. L'application d'un score de propension permet de s'affranchir de ce biais de sélection, en recréant deux groupes équilibrés (**Tableau 2**). Après application du score de propension, les deux groupes sont équilibrés, hormis pour le type de maladie rénale initiale, mais cette donnée n'influence pas la durée d'attente sur liste de transplantation. Cependant, une des limites inhérentes à la réalisation du score de propension correspond à l'hypothèse d'échangeabilité, où nos résultats sont conditionnés par l'observation de l'ensemble des facteurs de confusion. On ne peut exclure qu'il existe des facteurs de confusion non observés pouvant biaiser notre analyse comme par exemple les antécédents cardiovasculaires.

Une autre limite de notre travail est notre faible durée de suivi de ces patients, inhérente à la mise en place récente de ce type de procédure dans notre centre. Nous avons choisi d'arrêter notre suivi des patients transplantés d'un greffon Maastricht III à un an de la transplantation, afin d'avoir une durée de suivi identique pour tous nos patients. Nous ne disposons donc que de données de suivi à court et moyen terme, il serait intéressant de poursuivre ce travail afin de disposer de données à long terme pour ces patients, pour confirmer les performances de ce type de transplantation. En ce qui concerne la durée d'attente sur liste de transplantation, le suivi médian des patients sur liste de transplantation est de 1.57 années. On constate également une augmentation de la proportion de patients inscrits pour un greffon Maastricht III entre l'année 2019 et 2018. On peut supposer qu'avec la mise en place progressive de ce type de protocole et les bons résultats obtenus pour les premiers patients transplantés

à partir de ce type de greffon, cette tendance devrait naturellement continuer à progresser avec les années.

La qualité de nos résultats en terme de devenir à moyen terme des greffons provenant de donneur Maastricht III devrait inciter à revoir les conditions d'inscriptions sur liste pour ce type de greffon. En effet, le protocole de l'ABM prévoit que le patient doit recevoir une information claire et appropriée sur ce type de greffon, en insistant sur le risque de retard de fonctionnement du greffon. Or, il semble qu'avec l'application du protocole français, il n'existe pas de surrisque de retard de fonctionnement et que les résultats de ce type de transplantation sont au moins similaires au greffons provenant de donneurs en mort encéphalique. Il existe une perte de chance pour les patients qui n'ont pas été inscrits pour ce type de greffon, avec un accès à la greffe retardé. En observant les caractéristiques des patients non inscrits pour un greffon Maastricht III, on constate que ce sont plus souvent des sujets immunisés, sans que le surrisque de rejet ne soit clairement établi. Cela représente là encore une perte de chance d'accès à la greffe pour ces patients. Nous estimons, qu'au vu de ces résultats, et afin de favoriser l'accès à la transplantation rénale, tous les patients éligibles à ce type de transplantation devraient être systématiquement inscrits, et ce dans tous les centres appliquant le protocole français tel que décrit précédemment.

Un autre point que nous pouvons évoquer est l'exclusion systématique des patients inscrits pour une seconde transplantation rénale. En effet, cette exclusion est retrouvée dans tous les protocoles de transplantation rénale à partir de donneurs Maastricht III et repose sur les résultats significativement moins bons des patients bénéficiant d'une seconde transplantation dans l'étude de Summers et al de 2010(41). Cependant, il n'existe pas de rationnel physiologique clair pour expliquer cette

différence. Il faut également souligner le faible échantillon de la population concernée dans cette étude, puisqu'il s'agit uniquement de 89 patients. De plus, il existe de grandes évolutions en terme de transplantation rénale à partir de donneur Maastricht III depuis cette étude, avec des résultats plus favorables de nos jours, comme présentés dans cette étude. La question de la transplantation à partir de ces donneurs Maastricht III pour une seconde greffe mérite probablement d'être de nouveau étudiée.

## Références

1. Le rapport du REIN 2018 est en ligne - Agence de la biomédecine [Internet]. 2020 [cité 20 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/Le-rapport-du-REIN-2018-est-en-ligne>
2. Bongiovanni I, Couillerot-Peyrondet A-L, Sambuc C, Dantony E, Elsensohn M-H, Sainsaulieu Y, et al. Évaluation médico-économique des stratégies de prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale en France. *Néphrologie Thérapeutique*. 1 avr 2016;12(2):104-15.
3. Blotière P-O, Tuppin P, Weill A, Ricordeau P, Allemand H. Coût de la prise en charge de l'IRCT en France en 2007 et impact potentiel d'une augmentation du recours à la dialyse péritonéale et à la greffe. *Néphrologie Thérapeutique*. 1 juill 2010;6(4):240-7.
4. Kootstra G, Daemen JH, Oomen AP. Categories of non-heart-beating donors. *Transplant Proc*. oct 1995;27(5):2893-4.
5. 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.
6. Starzl TE, Marchioro TL, Brittain RS, Holmes JH, Waddell WR. PROBLEMS IN RENAL HOMOTRANSPLANTATION. *JAMA*. 7 mars 1964;187:734-40.
7. Bourget P. 12 janvier 1951 : un difficile passage du rein... *Le Courrier de la Transplantation* / N° 1 mars 2002 [Internet]. [cité 20 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.edimark.fr/courrier-transplantation/12-janvier-1951-difficile-passage-rein>
8. Servelle null, Soulie P, Rougeulle J, Delahaye G, Touche null. [Graft of the kidney of an executed convict to a patient with congenital solitary kidney, with chronic hypertensive azotemic nephritis]. *Bull Mem Soc Med Hop Paris*. 26 févr 1951;67(3-4):99-104.
9. Koffman G, Gambaro G. Renal transplantation from non-heart-beating donors: a review of the European experience. *J Nephrol*. juin 2003;16(3):334-41.
10. Agence de la biomédecine. Dossiers de presse - Agence de la biomédecine [Internet]. [cité 13 févr 2021]. Disponible sur: [www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/dp\\_activite-greffe2015\\_point\\_presse\\_fev2016.pdf](http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/dp_activite-greffe2015_point_presse_fev2016.pdf)
11. Chemouilli P. La mort invisible ou le problème de la mort cérébrale et des greffes d'organes au Japon. *Éthique Santé*. 1 nov 2004;1(4):216-22.
12. Tojimbara T, Fuchinoue S, Iwadoh K, Koyama I, Sannomiya A, Kato Y, et al. Improved outcomes of renal transplantation from cardiac death donors: a 30-year single center experience. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. mars 2007;7(3):609-17.
13. Domínguez-Gil B, Haase-Kromwijk B, Van Leiden H, Neuberger J, Coene L, Morel P, et al. Current situation of donation after circulatory death in European countries. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. juill 2011;24(7):676-86.
14. Sampson BG, O'Callaghan GP, Russ GR. Is donation after cardiac death reducing the brain-dead donor pool in Australia? *Crit Care Resusc J Australas Acad Crit Care Med*. mars 2013;15(1):21-7.

15. Gok MA, Asher JF, Shenton BK, Rix D, Soomro NA, Jaques BC, et al. GRAFT FUNCTION AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION FROM NON-HEARTBEATING DONORS ACCORDING TO MAASTRICHT CATEGORY. *J Urol.* 1 déc 2004;172(6, Part 1):2331-4.
16. Hoogland ERP, Snoeijs MGJ, Winkens B, Christaans MHL, van Heurn LWE. Kidney transplantation from donors after cardiac death: uncontrolled versus controlled donation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* juill 2011;11(7):1427-34.
17. 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.
18. Lomero M, Gardiner D, Coll E, Haase-Kromwijk B, Procaccio F, Immer F, et al. Donation after circulatory death today: an updated overview of the European landscape. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* janv 2020;33(1):76-88.
19. de Kok MJC, Schaapherder AFM, Alwayn IPJ, Bemelman FJ, van de Wetering J, van Zuilen AD, et al. Improving outcomes for donation after circulatory death kidney transplantation: Science of the times. *PLoS One.* 2020;15(7):e0236662.
20. Brocas E, Rolando S, Bronchard R, Fender F, Guérineau C, Bruyère M. Potentiel de patients éligibles à un prélèvement d'organes de type Maastricht III dans le cadre du protocole de l'Agence de la biomédecine dans un service de réanimation polyvalente. *Ann Fr Anesth Réanimation.* 1 déc 2014;33(12):631-7.
21. Protocole des conditions à respecter pour réaliser des Maastricht 3 - Agence de la biomédecine [Internet]. [cité 15 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/Protocole-des-conditions-a-respecter-pour-realiser-des-prelevements-d-organes>
22. Harvey PR, Iu S, McKeown CM, Petrunka CN, Ilson RG, Strasberg SM. Adenine nucleotide tissue concentrations and liver allograft viability after cold preservation and warm ischemia. *Transplantation.* juin 1988;45(6):1016-20.
23. Net M, Valero R, Almenara R, Rull R, Gonzalez FJ, Taurá P, et al. Hepatic xanthine levels as viability predictor of livers procured from non-heart-beating donor pigs. *Transplantation.* 15 mai 2001;71(9):1232-7.
24. Hessheimer AJ, Fondevila C. Normothermic Regional Perfusion in Solid Organ Transplantation. *Adv Extracorp Membr Oxyg - Vol 3* [Internet]. 3 mai 2019 [cité 16 févr 2021]; Disponible sur: <https://www.intechopen.com/books/advances-in-extracorporeal-membrane-oxygenation-volume-3/normothermic-regional-perfusion-in-solid-organ-transplantation>
25. Net M, Valero R, Almenara R, Barros P, Capdevila L, López-Boado MA, et al. The effect of normothermic recirculation is mediated by ischemic preconditioning in NHBD liver transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* oct 2005;5(10):2385-92.
26. González FX, García-Valdecasas JC, López-Boado MA, Tabet J, Net M, Grande L, et al. Adenine nucleotide liver tissue concentrations from non-heart-beating donor pigs and organ viability after liver transplantation. *Transplant Proc.* déc 1997;29(8):3480-1.
27. Aguilar A, Alvarez-Vijande R, Capdevila S, Alcoberro J, Alcaraz A. Antioxidant patterns (superoxide dismutase, glutathione reductase, and glutathione peroxidase) in kidneys from non-heart-beating-donors: experimental study. *Transplant Proc.* févr 2007;39(1):249-52.

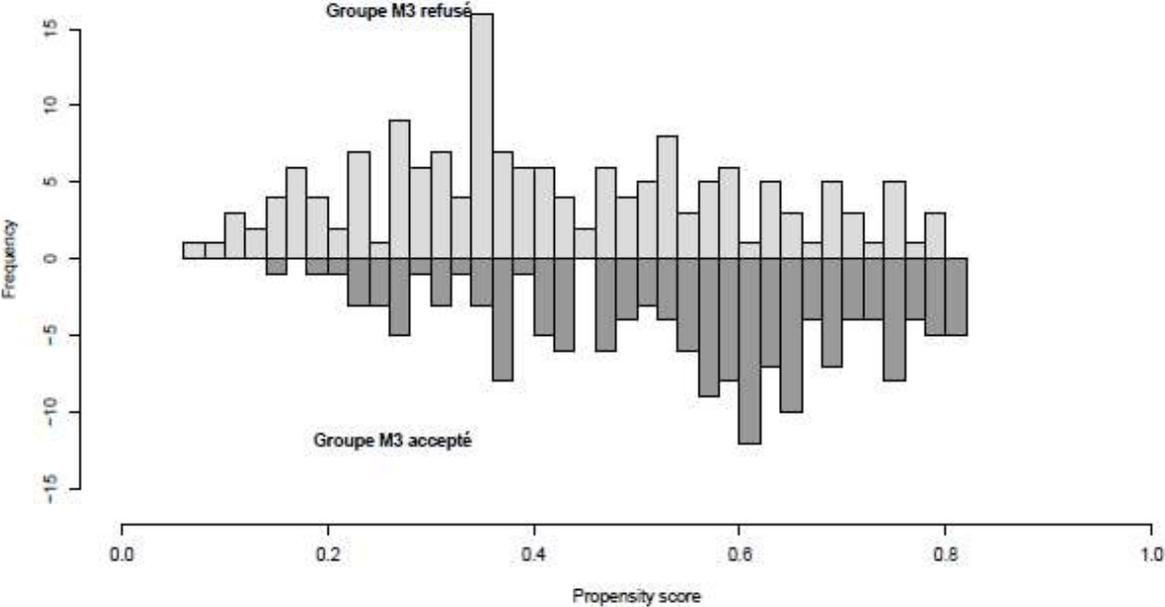
28. Valero R, Cabrer C, Oppenheimer F, Trias E, Sánchez-Ibáñez J, De Cabo FM, et al. Normothermic recirculation reduces primary graft dysfunction of kidneys obtained from non-heart-beating donors. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. 2000;13(4):303-10.
29. Sánchez-Fructuoso AI, Prats D, Torrente J, Pérez-Contín MJ, Fernández C, Alvarez J, et al. Renal transplantation from non-heart beating donors: a promising alternative to enlarge the donor pool. *J Am Soc Nephrol JASN*. févr 2000;11(2):350-8.
30. Shapey IM, Muiesan P. Regional perfusion by extracorporeal membrane oxygenation of abdominal organs from donors after circulatory death: a systematic review. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. déc 2013;19(12):1292-303.
31. Johnson LB, Plotkin JS, Howell CD, Njoku MJ, Kuo PC, Bartlett ST. Successful emergency transplantation of a liver allograft from a donor maintained on extracorporeal membrane oxygenation. *Transplantation*. 27 mars 1997;63(6):910-1.
32. 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.
33. 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.
34. Gravel MT, Arenas JD, Chenault R, Magee JC, Rudich S, Maraschio M, et al. Kidney transplantation from organ donors following cardiopulmonary death using extracorporeal membrane oxygenation support. *Ann Transplant*. 2004;9(1):57-8.
35. Moers C, Smits JM, Maathuis M-HJ, Treckmann J, van Gelder F, Napieralski BP, et al. Machine Perfusion or Cold Storage in Deceased-Donor Kidney Transplantation [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0802289>. Massachusetts Medical Society; 2009 [cité 1 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa0802289>
36. Summers DM, Johnson RJ, Hudson A, Collett D, Watson CJ, Bradley JA. Effect of donor age and cold storage time on outcome in recipients of kidneys donated after circulatory death in the UK: a cohort study. *Lancet Lond Engl*. 2 mars 2013;381(9868):727-34.
37. Sandal S, Luo X, Massie AB, Paraskevas S, Cantarovich M, Segev DL. Machine perfusion and long-term kidney transplant recipient outcomes across allograft risk strata. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 1 juill 2018;33(7):1251-9.
38. Watson CJE, Wells AC, Roberts RJ, Akoh JA, Friend PJ, Akyol M, et al. Cold machine perfusion versus static cold storage of kidneys donated after cardiac death: a UK multicenter randomized controlled trial. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. sept 2010;10(9):1991-9.
39. Jochmans I, Moers C, Smits JM, Leuvenink HGD, Treckmann J, Paul A, et al. Machine perfusion versus cold storage for the preservation of kidneys donated after cardiac death: a multicenter, randomized, controlled trial. *Ann Surg*. nov 2010;252(5):756-64.

40. Tingle SJ, Figueiredo RS, Moir JA, Goodfellow M, Thompson ER, Ibrahim IK, et al. Hypothermic machine perfusion is superior to static cold storage in deceased donor kidney transplantation: A meta-analysis. *Clin Transplant*. avr 2020;34(4):e13814.
41. 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.
42. Farney AC, Singh RP, Hines MH, Rogers J, Hartmann EL, Reeves-Daniel A, et al. Experience in renal and extrarenal transplantation with donation after cardiac death donors with selective use of extracorporeal support. *J Am Coll Surg*. mai 2008;206(5):1028-37; discussion 1037.
43. Magliocca JF, Magee JC, Rowe SA, Gravel MT, Chenault RH, Merion RM, et al. Extracorporeal support for organ donation after cardiac death effectively expands the donor pool. *J Trauma*. juin 2005;58(6):1095-101; discussion 1101-1102.
44. Oniscu GC, Randle LV, Muiesan P, Butler AJ, Currie IS, Perera MTPR, et al. In situ normothermic regional perfusion for controlled donation after circulatory death--the United Kingdom experience. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. déc 2014;14(12):2846-54.
45. Pérez-Sáez MJ, Lafuente Covarrubias O, Hernández D, Moreso F, Melilli E, Juega J, et al. Early outcomes of kidney transplantation from elderly donors after circulatory death (GEODAS study). *BMC Nephrol*. 26 juin 2019;20(1):233.
46. Yu S, Long JJ, Yu Y, Bowring MG, Motter JD, Ishaque T, et al. Survival benefit of accepting kidneys from older donation after cardiac death donors. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. mars 2021;21(3):1138-46.
47. Brook NR, White SA, Waller JR, Veitch PS, Nicholson ML. 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*. 2003;3(5):614-8.
48. de Kok MJ, McGuinness D, Shiels PG, de Vries DK, Nolthenius JBT, Wijermars LG, et al. The Neglectable Impact of Delayed Graft Function on Long-term Graft Survival in Kidneys Donated After Circulatory Death Associates With Superior Organ Resilience. *Ann Surg*. nov 2019;270(5):877-83.
49. 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.
50. 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.
51. Loi n° 2005-370 du 22 avril 2005 relative aux droits des malades et à la fin de vie (1).
52. Graftieaux J-P, Bollaert P-E, Haddad L, Kentish-Barnes N, Nitenberg G, Robert R, et al. Contribution de la commission d'éthique de la Société de réanimation de langue française à un scénario de mise en oeuvre des prélèvements d'organes de type Maastricht III en France. *Réanimation*. 1 mars 2012;21(2):236-44.

53. 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.
54. Conseil d'orientation - Agence de la biomédecine [Internet]. [cité 8 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/Conseil-d-orientation-126>
55. Lallemand F, Dorez D, Videcoq M. Prélèvements d'organes sur donneurs décédés après arrêt circulatoire de la catégorie III de Maastricht en France en 2015. *Réanimation.* 1 juill 2016;25(4):382-90.
56. Scalea JR, Redfield RR, Arpali E, Levenson GE, Bennett RJ, Anderson ME, et al. Does DCD Donor Time-to-Death Affect Recipient Outcomes? Implications of Time-to-Death at a High-Volume Center in the United States. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* janv 2017;17(1):191-200.
57. Viglietti D, Abboud I, Hill G, Vernerey D, Nochy D, Antoine C, et al. Kidney allograft fibrosis after transplantation from uncontrolled circulatory death donors. *Transplantation.* févr 2015;99(2):409-15.
58. Abboud I, Viglietti D, Antoine C, Gaudez F, Meria P, Tariel E, et al. Preliminary results of transplantation with kidneys donated after cardiocirculatory determination of death: a French single-centre experience. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* juin 2012;27(6):2583-7.
59. Savoye E, Legeai C, Branchereau J, Gay S, Riou B, Gaudez F, et al. Optimal donation of kidney transplants after controlled circulatory death. *Am J Transplant [Internet].* [cité 10 mars 2021];n/a(n/a). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ajt.16425>
60. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *J Am Stat Assoc.* 1958;53(282):457-81.
61. Shuster JJ. Median follow-up in clinical trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* janv 1991;9(1):191-2.
62. Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivar Behav Res.* mai 2011;46(3):399-424.
63. Brookhart MA, Schneeweiss S, Rothman KJ, Glynn RJ, Avorn J, Stürmer T. Variable selection for propensity score models. *Am J Epidemiol.* 15 juin 2006;163(12):1149-56.
64. Imbens GW. Nonparametric Estimation of Average Treatment Effects under Exogeneity: A Review. *Rev Econ Stat.* 2004;86(1):4-29.
65. Austin PC. Balance diagnostics for comparing the distribution of baseline covariates between treatment groups in propensity-score matched samples. *Stat Med.* 10 nov 2009;28(25):3083-107.
66. Normand ST, Landrum MB, Guadagnoli E, Ayanian JZ, Ryan TJ, Cleary PD, et al. Validating recommendations for coronary angiography following acute myocardial infarction in the elderly: a matched analysis using propensity scores. *J Clin Epidemiol.* avr 2001;54(4):387-98.

67. Lin DY, Wei LJ. The Robust Inference for the Cox Proportional Hazards Model. *J Am Stat Assoc.* 1 déc 1989;84(408):1074-8.
68. Royston P, Parmar MK. Restricted mean survival time: an alternative to the hazard ratio for the design and analysis of randomized trials with a time-to-event outcome. *BMC Med Res Methodol.* 7 déc 2013;13(1):152.
69. Agence de la biomédecine, rapport d'activité 2019 [Internet]. [cité 2 mai 2021]. Disponible sur: <https://rams.agence-biomedecine.fr/greffe-renale-0>
70. Lodhi SA, Lamb KE, Uddin I, Meier-Kriesche HU. Pulsatile pump decreases risk of delayed graft function in kidneys donated after cardiac death. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* oct 2012;12(10):2774-80.
71. Gill J, Rose C, Lesage J, Joffres Y, Gill J, O'Connor K. Use and Outcomes of Kidneys from Donation after Circulatory Death Donors in the United States. *J Am Soc Nephrol JASN.* déc 2017;28(12):3647-57.
72. Ho KJ, Owens CD, Johnson SR, Khwaja K, Curry MP, Pavlakis M, et al. Donor postextubation hypotension and age correlate with outcome after donation after cardiac death transplantation. *Transplantation.* 15 juin 2008;85(11):1588-94.
73. Savier E, Lim C, Rayar M, Orlando F, Boudjema K, Mohkam K, et al. Favorable Outcomes of Liver Transplantation from Controlled Circulatory Death Donors Using Normothermic Regional Perfusion Compared to Brain Death Donors. *Transplantation.* sept 2020;104(9):1943-51.
74. Laing RW, Scalera I, Isaac J, Mergental H, Mirza DF, Hodson J, et al. Liver Transplantation Using Grafts From Donors After Circulatory Death: A Propensity Score-Matched Study From a Single Center. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* juin 2016;16(6):1795-804.
75. Kalisvaart M, de Haan JE, Polak WG, Metselaar HJ, Wijnhoven BPL, IJzermans JNM, et al. Comparison of Postoperative Outcomes Between Donation After Circulatory Death and Donation After Brain Death Liver Transplantation Using the Comprehensive Complication Index. *Ann Surg.* nov 2017;266(5):772-8.
76. Blok JJ, Detry O, Putter H, Rogiers X, Porte RJ, van Hoek B, et al. Longterm results of liver transplantation from donation after circulatory death. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* août 2016;22(8):1107-14.
77. Hessheimer AJ, Coll E, Torres F, Ruíz 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.
78. 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.

**Données supplémentaires :**



**Figure S1 : Vérification graphique de l'hypothèse de positivité**

|  | Indécis (n=27)     | Non renseigné (n=38) | Non (N=98)         | Oui (n=152)         | P overall |
|--|--------------------|----------------------|--------------------|---------------------|-----------|
| Age  | 56.2 [50.2 – 64.6] | 48.1 [39.0 – 62.8]   | 57.5 [42.4 – 66.5] | 60.2 [ 48.6 – 67.7] | 0.015     |
| Sexe Masculin                                    | 16 (59.3%)         | 20 (52.6%)           | 40 (40.8%)         | 109 (71.7%)         | <0.001    |
| IMC  | 26.3 [22.7 – 30.1] | 27.1 [24.6 – 30.5]   | 26.3 [22.5 – 29.6] | 26.3 [23.5 – 29.8]  | 0.835     |
| Groupe sanguin :                                 |                    |                      |                    |                     |           |
| A  | 12 (44.4%)         | 14 (36.8%)           | 41 (41.8%)         | 72 (47.4%)          |           |
| AB   | 2 (7.41%)          | 0 (0.00%)            | 5 (5.10%)          | 3 (1.97%)           |           |
| B  | 2 (7.41%)          | 3 (7.89%)            | 14 (14.3%)         | 14 (9.21%)          |           |
| O  | 11 (40.7%)         | 21 (55.3%)           | 38 (38.8%)         | 63 (41.4%)          |           |
| Maladie rénale initiale :                        |                    |                      |                    |                     |           |
| Autre  | 1 (3.70%)          | 5 (13.2%)            | 13 (13.3%)         | 11 (7.24%)          |           |
| Glomérulopathie primitive                        | 4 (14.8%)          | 11 (28.9%)           | 29 (29.6%)         | 34 (22.4%)          |           |
| Néphropathie vasculaire                          | 2 (7.41%)          | 5 (13.2%)            | 4 (4.08%)          | 17 (11.2%)          |           |
| Inconnue   | 6 (22.2%)          | 4 (10.5%)            | 19 (19.4%)         | 30 (19.7%)          |           |
| Néphropathie diabétique                          | 3 (11.1%)          | 4 (10.5%)            | 8 (8.16%)          | 16 (10.5%)          |           |
| Polykystose hépatorénale                         | 5 (18.5%)          | 6 (15.8%)            | 12 (12.2%)         | 29 (19.1%)          |           |
| Néphropathie interstielle chronique              | 6 (22.2%)          | 3 (7.89%)            | 13 (13.3%)         | 15 (9.87%)          |           |
| Immunisation HLA classe I                        | 9 (33.3%)          | 18 (47.4%)           | 53 (54.1%)         | 52 (34.2%)          | 0.012     |
| Immunisation HLA classe II                       | 8 (29.6%)          | 6 (15.8%)            | 22 (22.4%)         | 22 (14.5%)          | 0.161     |
| Type Dialyse :                                   |                    |                      |                    |                     | 0.565     |
| Dialyse péritonéale                              | 4 (14.8%)          | 4 (10.5%)            | 12 (12.2%)         | 19 (12.5%)          |           |
| Hémodialyse                                      | 17 (63.0%)         | 20 (52.6%)           | 66 (67.3%)         | 101 (66.4%)         |           |
| Préemptif  | 6 (22.2%)          | 14 (36.8%)           | 20 (20.4%)         | 32 (21.1%)          |           |
| TGI  | 0.00 [0.0 – 48.0]  | 2.50 [0.0 – 16.5]    | 3.00 [0.0 – 49.0]  | 0.0 [0.0 - 9.25]    | 0.006     |
| TGI > 0  | 12 (44.4%)         | 20 (52.6%)           | 53 (54.1%)         | 55 (36.2%)          | 0.030     |
| Année inscription                                |                    |                      |                    |                     | 0.002     |
| 2018   | 7 (25.9%)          | 22 (57.9%)           | 45 (45.9%)         | 45 (29.6%)          |           |
| 2019   | 20 (74.1%)         | 16 (42.1%)           | 53 (54.1%)         | 107 (70.4%)         |           |
| Temps passé en dialyse avant inscription (jours) | 523 [38.0 – 750]   | 114 [00.0 – 399]     | 576 [53.5 – 869]   | 437 [26.5 – 714]    | 0.013     |

**Tableau S1 : Caractéristiques des patients lors de leur inscription sur liste de transplantation, selon leur statut d'inscription pour un greffon Maastricht III : Oui, Non, Non renseigné, Indécis.**

**AUTEUR : PETIT Vivien**

**Date de soutenance : 22.06.2021**

**Titre de la thèse : Transplantation rénale à partir de donneurs décédés à cœur arrêté contrôlé dits Maastricht III : L'expérience Lilloise**

**Thèse - Médecine - Lille 2021**

**Cadre de classement : Néphrologie**

**DES + spécialité : Néphrologie**

**Mots-clés : Transplantation rénale, Maastricht III, donneur à cœur arrêté contrôlé**

**Résumé :**

Introduction : La transplantation à partir de donneurs à cœur arrêté contrôlé est une pratique nouvelle en France. La première transplantation à partir de ce type de donneur a eu lieu en 2018 dans notre centre. Ce travail a pour objectif d'évaluer les premiers résultats de notre centre, et d'observer l'effet sur la durée d'attente pour les patients sur liste de transplantation.

Méthode : Etude rétrospective monocentrique des patients inscrits sur liste entre 2018 et 2019, et suivi des patients transplantés à partir d'un donneur Maastricht III. Pour les patients sur liste, les paramètres étudiés sont l'inscription ou non pour un greffon Maastricht III, ainsi que la durée d'attente sur liste. Pour les patients transplantés à partir de ce type de greffon, on observe les résultats à court et moyen terme de la transplantation.

Résultats : Sur les 315 patients éligibles à un greffon Maastricht III lors de l'inscription sur liste de transplantation, seulement 152 ont été inscrits pour un potentiel greffon Maastricht III. La probabilité de greffe de ces patients est multipliée par 1.42 [IC 95 1.07 – 1.87] par rapport aux patients non inscrits pour un greffon Maastricht III. On observe un retard moyen de 2.59 [IC95 0.49 – 4.69] mois pour l'accès à la transplantation rénale pour les patients non-inscrits pour un greffon Maastricht III sur une durée de suivi médian de 1.57 années. Pour les 34 patients transplantés à partir d'un greffon provenant d'un donneur à cœur arrêté contrôlé, on constate un taux de retard de fonctionnement de 11%, dont un non fonctionnement primaire et un décès en post opératoire immédiat. A un an, 97% des patients sont vivant, 97% de ces patients ont un greffon fonctionnel.

Conclusion : La non inscription pour un greffon Maastricht III représente une perte de chance pour l'accès à la transplantation rénale. Du fait des premiers résultats de ce type de transplantation en appliquant le protocole Français, il semble légitime d'inscrire tous les patients pour ce type de transplantation lors de l'inscription sur liste de transplantation

**Composition du Jury :**

**Président : Pr HAZZAN**

**Assesseurs : Dr STRECKER, Dr PARMENTIER-DECRUCQ, Dr BOUYE**

**Directeur de thèse : Dr PROVOT**