

Transplantation d'organes : aspects épidémiologiques et immunologiques ; principes de traitement et surveillance ; complications et pronostic ; aspects éthiques et légaux.

Prélèvements d'organes et législation IC-201

- Connaître la définition de donneurs potentiels
- Connaître la définition des tissus et organes transplantés
- Connaître les principales règles de compatibilité immunologique nécessaire pour envisager une transplantation d'organe : groupe sanguin et tissulaire (HLA)
- Connaître les aspects épidémiologiques, les résultats des transplantations d'organe et l'organisation administrative
- Connaître les grands principes de la loi de bio-éthique concernant le don d'organe
- Connaître la définition de la mort encéphalique
- Connaître les critères de mort encéphalique
- Connaître les principales classes d'immunosuppresseurs utilisés en transplantation d'organe
- Connaître les particularités diagnostiques de la mort encéphalique ; Le donneur à cœur arrêté
- Connaître les principes éthiques et légaux en matière de don d'organes
- Connaître les modalités de prise en charge du donneur vivant

Connaître la définition de donneurs potentiels OIC-201-01-A

Il existe 3 catégories de donneurs d'organe :

- les donneurs en état de mort encéphalique qui représentent la majorité des donneurs ;
- les donneurs décédés après arrêt circulatoire (DDAC). On distingue les donneurs ayant présenté un arrêt cardiaque extra-hospitalier dit « non-contrôlé » et les donneurs ayant présenté un arrêt circulatoire survenant en réanimation dans les suites d'une décision d'arrêt des thérapeutiques actives ;
- Les donneurs vivants.

Connaître la définition des tissus et organes transplantés OIC-201-02-A

Les différents organes transplantés sont :

- Rein
- Foie
- Cœur
- Pancréas
- Poumons
- Intestins

Des greffes de cellules et de tissus peuvent concerner :

- Cellules souches hématopoïétiques
- Cornée
- Membranes amniotiques
- Os, tendons, ligaments, ménisques
- Peau
- Valves cardiaques, artères et veines

Connaître les principales règles de compatibilité immunologique nécessaire pour envisager une transplantation d'organe : groupe sanguin et tissulaire (HLA) OIC-201-03-B

Les transplantations d'organes sont faites en tenant compte de :

- la compatibilité dans le système des groupes sanguins ABO (des transplantations dites ABO-incompatibles sont néanmoins envisageables dans certaines circonstances) ;
- la compatibilité dans le système des groupes tissulaires HLA ;
- (Le groupe rhésus n'est quant à lui pas pris en compte).

La compatibilité tissulaire s'évalue par :

- le typage HLA du donneur et du receveur ;

- la recherche d'anticorps anti-HLA chez le receveur dont la présence peut limiter l'accès à un greffon compatible, augmenter le risque de rejet en post-transplantation et réduire la durée de vie du greffon ;
- Le test du cross-match juste avant la transplantation, qui identifie dans le sérum du receveur la présence d'anticorps cytotoxiques dirigés contre les antigènes du donneur.

Connaître les aspects épidémiologiques, les résultats des transplantations d'organe et l'organisation administrative OIC-201-04-B

A. Aspects épidémiologiques de la transplantation d'organe

- Il existe une pénurie d'organes. Les besoins excèdent largement les possibilités de transplantation.
- Il existe une augmentation globale du nombre d'inscrits candidats à une transplantation d'organes.
- Il existe une augmentation globale du nombre de transplantation d'organes réalisées.

B. Résultats

- La transplantation prolonge et améliore la vie d'un nombre croissant de patients qui présentent une défaillance terminale d'un ou de plusieurs organes.
- Les résultats de la transplantation d'organes sont exprimés en survie actuarielle, calculée pour la survie de l'organe transplanté et pour la survie du receveur (Tableau 1).
- La survie actuarielle varie selon les organes transplantés.

Tableau 1 : Résultats de transplantations d'organes solides (NO : non observable ; Source: Rapport médical et scientifique pour l'année 2018 de l'Agence de la Biomédecine).

Type de transplantation	Survie du greffon (arrêt de fonction et/ou décès)		Survie du patient	
	A 1 an	A 10 ans	A 1 an	A 10 ans
Rein	91,8	59,2	96,4 ^a	73,6 ^a
Foie	83,5	NO	86,6	NO
Coeur	76,6	56,2	76,7	56,8
Poumon Bi	79,9	NO	80,2	NO
Cœur-Poumons	64,7	NO	65,1	39,9
Pancréas-Rein	78,3	NO	-	-

^a Rein à partir de donneur décédé

C. Organisation administrative

L'organisation administrative de l'activité de transplantation d'organe repose sur l'Agence de la Biomédecine dont les missions sont :

- de gérer la liste nationale des malades en attente de transplantation ;
- de coordonner les prélèvements d'organes, la répartition et l'attribution des organes prélevés ;
- d'assurer l'évaluation des activités médicales des équipes de transplantation ;
- de gérer le registre national des refus (RNR) au prélèvement ;
- de promouvoir la recherche en transplantation ;
- de promouvoir le don d'organes.

Les règles d'attribution dépendent :

- de critères médicaux (ex : groupe sanguin ABO, compatibilité HLA, temps d'ischémie froide le plus court possible) ;
- de critères d'équité (exemple : durée d'attente) ;
- de critères de priorités qui dépendent de l'urgence de la transplantation et de la difficulté à trouver un receveur compatible.

Connaître les grands principes de la loi de bio-éthique concernant le don d'organe OIC-201-05-A

Le don d'organe est encadré par 3 grands principes éthiques inscrits dans la loi de bioéthique :

- le consentement présumé ;
- la gratuité du don ;
- l'anonymat entre le donneur et le receveur.

Connaître la définition de la mort encéphalique OIC-201-06-A

La mort encéphalique correspond à la destruction définitive et irréversible de l'encéphale.

Elle correspond à un coma profond, aréactif, avec disparition de l'ensemble des réflexes du tronc cérébral et absence de respiration spontanée.

Connaître les critères de mort encéphalique OIC-201-07-B

Le diagnostic de mort encéphalique repose sur :

- des critères cliniques :
 - Absence totale de conscience et d'activité motrice spontanée ;
 - Abolition de tous les réflexes du tronc cérébral ;
 - Absence totale de ventilation spontanée vérifiée par une épreuve d'hypercapnie.
- et des critères paracliniques :
 - 2 électro-encéphalogrammes nuls et aréactifs pendant 30 minutes réalisés à 4 heures d'intervalle ;
 - ou bien angiographie cérébrale objectivant l'arrêt de la circulation encéphalique.

Connaître les principales classes d'immunosuppresseurs utilisés en transplantation d'organe OIC-201-08-B

L'immunosuppression est destinée à :

- prévenir le rejet aigu à la phase initiale (traitement d'induction) ;
- prévenir les rejets après la phase initiale (traitement d'entretien) ;
- traiter les rejets aigus (traitement curatif).

Traitement d'induction :

- Il permet d'instaurer une immunosuppression forte au cours des premiers jours de la transplantation où le risque de rejet est le plus élevé.
- Les molécules utilisées sont les anticorps polyclonaux déplétant les lymphocytes T ou un anticorps monoclonal non déplétant.

Traitement d'entretien :

- L'objectif est de prévenir sur le long terme la survenue d'un épisode de rejet aigu avec la plus faible iatrogénie possible.
- Le traitement d'entretien comporte le plus souvent une association de 2 ou 3 immunosuppresseurs de familles différentes (Tableau 2).

Le traitement immunosuppresseur augmente le risque de complications infectieuses et tumorales justifiant un suivi spécialisé.

Tableau 2 : Principales classes d'immunosuppresseurs ciblant les lymphocytes T

Mécanismes d'action	Classe thérapeutique	Molécules
Déplétion des lymphocytes T circulants	Ac anti-lymphocytaires	Anticorps polyclonaux anti-lymphocytaires
Inhibiteurs de l'activation lymphocytaire (signal 1 et signal 2)	Inhibiteurs du signal 1 d'engagement du récepteur T	Inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine et tacrolimus)
	Inhibiteurs du signal 2 (inhibition de la costimulation)	Belatacept
Inhibiteurs de la prolifération lymphocytaire (signal 3)	par inhibition de l'action de l'IL-2 sur son récepteur	Anticorps dirigés contre la chaîne CD25 du récepteur de l'IL-2 (basiliximab)
	par inhibition de la prolifération cellulaire	Inhibiteurs de mTOR (sirolimus, éverolimus)
	Par inhibition des bases puriques	Azathioprine Acide mycophénolique
Anti-inflammatoire et immunosuppresseur	Corticostéroïdes	Corticostéroïdes

Connaître les particularités diagnostiques de la mort encéphalique ; Le donneur à cœur arrêté OIC-201-09-B

A. Particularités diagnostiques de la mort encéphalique repose sur :

- des critères cliniques :
 - Absence totale de conscience et d'activité motrice spontanée ;
 - Abolition de tous les réflexes du tronc cérébral ;
 - Absence totale de ventilation spontanée vérifiée par une épreuve d'hypercapnie.
- et des critères paracliniques :
 - 2 électro-encéphalogrammes nuls et aréactifs pendant 30 minutes réalisés à 4 heures d'intervalle ;
 - ou bien angiographie cérébrale objectivant l'arrêt de la circulation encéphalique.

B. Le donneur à cœur arrêté

La loi française autorise les prélèvements « sur une personne décédée présentant un arrêt cardiaque et respiratoire persistant ». On parle de donneurs décédés après arrêt circulatoire (DDAC).

On distingue :

- les donneurs ayant présenté un arrêt cardiaque extra-hospitalier dit « non-contrôlé » ;
- les donneurs ayant présenté un arrêt circulatoire survenant en réanimation dans les suites d'une décision d'arrêt des thérapeutiques actives.

Une fois la preuve du décès obtenue par l'enregistrement d'une durée de 5 mn d'un électrocardiogramme sans complexes QRS ou avec des complexes agoniques < 5 par mn, un procès-verbal de décès est établi, permettant l'interrogation immédiate du registre national de refus (RNR) obligatoire avant de débiter toute procédure de prélèvement d'organes.

Connaître les principes éthiques et légaux en matière de don d'organes OIC-201-10-A

Le don d'organe est encadré par 3 grands principes éthiques inscrits dans la loi de bioéthique :

- le consentement présumé ;
- la gratuité du don ;
- l'anonymat entre le donneur et le receveur.

Les prélèvements d'organes de donneurs en état de mort encéphalique sont régis par les lois de bioéthique de 1994, qui repose sur le principe du consentement présumé.

De plus, il existe un registre national des refus (RNR) géré par l'Agence de la Biomédecine dans lequel les personnes opposées au prélèvement d'organes peuvent signifier leur refus de leur vivant, registre qui sera automatiquement interrogé avant toute procédure de prélèvement.

Depuis le 1er janvier 2017, tous les défunts diagnostiqués en mort encéphalique sont considérés comme donneurs par défaut. Si une personne s'oppose de son vivant au prélèvement, elle doit s'inscrire sur le registre national des refus ou transmettre à ses proches un témoignage oral ou écrit. Les proches peuvent témoigner du refus, mais ils doivent signer un document officiel certifiant le refus du défunt.

Le Tableau 3 résumé les lois importantes régissant l'activité de transplantation d'organe en France.

Tableau 3: Les lois importantes régissant l'activité de transplantation

Texte	Contenu
Circulaire Jeanneney (1968)	Définition des critères de mort cérébrale
Loi Caillavet (1976)	Consentement présumé pour le donneur décédé Choix librement et expressément consenti pour le donneur vivant
Loi de bioéthique (1994)	Donneurs vivants majeurs et apparentés (père/mère, fils/fille, frère/sœur) Donneurs décédés non-inscrits au registre national des refus (consentement implicite, témoignage demandé à la famille) Création de l'Établissement français des Greffes (EfG).
1re révision de la loi de bioéthique (2004)	Élargissement du cercle des donneurs vivants : son père, sa mère, son conjoint, son frère ou sa sœur, son fils ou sa fille, un grand-parent, son oncle ou sa tante, son cousin germain ou sa cousine germaine, le conjoint de son père ou de sa mère, toute personne apportant la preuve d'une vie commune d'au moins 2 ans avec le receveur Comités donneurs vivants avant la greffe Suivi annuel des donneurs vivants après la greffe
2e révision de la loi de bioéthique (2011)	Élargissement du cercle des donneurs vivants : toute personne apportant la preuve d'un lien affectif étroit et stable depuis au moins 2 ans avec le receveur ; dons croisés de reins limités à deux couples donneurs-receveurs. protection sociale des donneurs vivants

Connaître les modalités de prise en charge du donneur vivant OIC-201-11-A

La pénurie d'organes a conduit progressivement à élargir le cercle des donneurs vivants dont le cadre réglementaire est régi par les lois de Bioéthique (tableau 3).

La transplantation à donneur vivant est essentiellement développée en transplantation rénale (15,2 % en 2018) et à en moindre degré en transplantation hépatique (1 % en 2018).

Le projet de transplantation rénale avec donneur vivant comporte plusieurs avantages pour le receveur :

- Il rend possible la réalisation de transplantations imposant une préparation spécifique du receveur avant la greffe comme les transplantations ABO-incompatibles entre donneur et receveur ou la désensibilisation du receveur portant un anticorps anti-HLA dirigé contre un antigène HLA du donneur ;
- Il offre une meilleure survie à long terme de l'organe transplanté ;
- Il constitue un moyen puissant de lutte contre la pénurie de greffons ;
- Il réduit l'attente du receveur ;
- Le projet de transplantation rénale avec donneur vivant rend possible la réalisation d'une transplantation préemptive, c'est-à-dire réalisée avant que le receveur n'ait dû débiter l'épuration extra-rénale.

L'évaluation médicale du donneur potentiel s'assure de l'absence de pathologies sous-jacentes et cherche à minimiser les risques encourus par le donneur.

En amont de la transplantation, la protection des futurs donneurs est assurée par :

- le comité donneurs vivants qui autorise ou non le prélèvement et s'assure que le donneur vivant est libre de sa décision ;
- le Président du Tribunal judiciaire (anciennement grande instance) qui vérifie que le consentement est libre et éclairé et qui s'assure que le don est conforme aux conditions fixées par la loi.

Une description détaillée du chapitre est disponible sur : <http://cuen.fr/manuel2/spip.php?rubrique27>

UNESS.fr / CNCCEM - <https://livret.uness.fr/lisa> - Tous droits réservés.