



Item197-Transplantation d'organes : Aspects épidémiologiques et immunologiques ; principes de traitement et surveillance ; complications et pronostic ; aspects éthiques et légaux.

Objectifs CNCI		
- Expliquer les aspects épidémiologiques et les résultats des transplantations d'organe et l'organisation administrative. - Argumenter les aspects médico-légaux et éthiques liés aux transplantations d'organes. - L'exemple de la transplantation rénale : expliquer les principes de choix dans la sélection du couple donneur-receveur et les modalités de don d'organe. Argumenter les principes thérapeutiques, et les modalités de surveillance d'un sujet transplanté rénal.		
Recommandations	Mots-clés / Tiroirs	NPO / A savoir !
- Conférence de consensus - Indications de la transplantation hépatique / HAS / 2005	- Rein > foie > coeur > poumon - Rein: IRC stade 5 ou dès DFG < 30 - Foie: cirrhose C ou CHC > 5cm ou 3 - Coeur: ICC dyspnée NYHA III ou IV - Traitement IS: induction / entretien / A VIE - Rejet: suraigu / aigu / chronique (6M) - CV / infectieuses / tumorales/ iatro. - Agence biomédecine / comité experts - Vivant: parenté ou ≥ 2ans VC / TGI - Décédé: mort encéphalique + accord - Principe du consentement présumé	- Bilan pré-transplantation (4) - Consentement libre et éclairé - Définition mort encéphalique

A. ASPECTS ÉPIDÉMIOLOGIQUES ET IMMUNOLOGIQUES

Aspects épidémiologiques

De façon générale

- Pénurie de donneur: 1 patient sur 10 meurt sur liste d'attente

En fonction des organes

- **Rein**: 2500 greffes/an pour 5000 inscrits (et 30 000 patients en IRT)
- **Foie**: 1000 greffes/an pour 1500 inscrits
- **Coeur**: 350 greffes/an pour 1000 inscrits
- **Poumons**: 200 greffes/an
- **Pancréas**: 100 greffes/an (bloc rein-pancréas 9 cas/10)

Aspects immunologiques

Règles de compatibilité

- **Groupe ABO**: identité donneur-receveur **nécessaire (A savoir !)**
- **Rhésus**: non pris en compte

- HLA: pris en compte uniquement pour les greffes rénales
- !! Remarque: incompatibilité HLA ne contre-indique jamais la transplantation

Mécanismes immunologiques du rejet

- Rappel sur le système HLA (gène) / CMH (protéine)

I

CMH classe I	CMH classe II
<ul style="list-style-type: none"> • sur toutes les cellules • présente les Ag intra-cellulaires (dont viraux) • active les LT CD8 	<ul style="list-style-type: none"> • sur les CPA (CD / MP) • présente les Ag extra-cellulaires (dont bactériens) • active les LT CD4 puis LB

- Rejet aigu = allo-immunisation directe
 - Migration des **CD du greffon** vers les organes lymphoïdes du receveur
 - Présentation des CMH du donneur aux LT du receveur
 - Reconnaissance directe → prolifération de clones allo-réactifs
 - Migration des LT allo-réactifs (CD4/CD8) dans le greffon → **REJET**
- Rejet chronique = allo-immunisation indirecte
 - Capture des Ag du donneur (dans greffon) par les **CD du receveur**
 - Présentation des Ag du donneur aux LT CD 4 du receveur par CMH II
 - Reconnaissance indirecte: prolifération de clones (LB) → **REJET**

B. ASPECTS ÉTHIQUES ET LÉGAUX

Cadre légal et organisation

Cadre légal

- Loi de Bioéthique du 6 Août 2004
 - Inscrite dans le Code de la Santé Publique
 - Remplace l'EFG par l'Agence de Biomédecine
 - Etend le lien de parenté pour les donneurs vivants
- Sanctions en cas de non respect de la loi
 - Procédure pénale; exemples
 - Organe contre paiement = 7ans de prison + 100 000€ d'amende
 - Absence de consentement = 5ans de prison + 75 000€ d'amende

Instances organisatrices

- Comité d'experts nommé par le Ministère de la Santé
 - Composition: 5 membres dont 2 médecins et 1 psychologue
 - Rôle: information du donneur / reçoit le consentement éclairé
- Agence de Biomédecine (ex-EFG): missions
 - Constitution et gestion de la liste des patients en attente de greffe
 - Coordination du registre national des refus
 - Autorisation des établissements habilités à pratiquer des greffes
 - Promotion du don d'organe (campagnes d'information)
 - Recherche clinique et épidémiologiques sur les greffes

Conditions du prélèvement d'organe

Prélèvement chez une personne vivante

- Prélèvement d'organe (rein +++ / 6 conditions)
 - !! Dérogation au principe d'anonymat
 - Donneurs autorisés (Loi d'Août 2004)
 - Sans dérogation du comité d'experts: père et mère
 - Avec dérogation du comité d'experts:
 - Conjoint / enfants / fratrie / oncles et cousins
 - Toute personne prouvant une vie commune ≥ 2ans avec le receveur
 - Procédure légale
 - Information (claire, loyale, intelligible, etc.) du donneur sur les risques
 - Obtention du **consentement** libre et éclairé du donneur par le Comité d'experts
 - Demande par écrit par le donneur auprès du tribunal de grande instance (**TGI**)

- Accord préalable de l'Agence de Biomédecine et du Comité d'Experts
- !! Finalité thérapeutique uniquement
- Conditions pour la transplantation rénale
 - Compatibilité ABO / sérologies négatives
 - Absence de contre-indication (cf [Insuffisance rénale chronique chez l'adulte et l'enfant.](#))
- Prélèvement de moelle osseuse
 - Don anonyme et gratuit
 - N'importe qui peut faire un don: **pas de lien familial exigé**
 - Inscription préalable au registre greffe de moelle de l'Agence de Biomédecine
 - Pour le receveur: compatibilité HLA essentielle: recherche parmi proches puis registre

Prélèvement chez une personne décédée

- Diagnostic de mort encéphalique +++
 - Définition: mort encéphalique = destruction irréversible du cerveau
 - Mais maintien artificiel de la circulation systémique et ventilation possible
 - Ne concerne que 0.3% de la totalité des décès en France: **rare** (d'où pénurie...)
 - Doit être constatée par
 - 2 médecins (1 réanimateur et 1 chef de service ou son représentant)
 - !! ne pouvant être liés à une activité de transplantation
 - Critères cliniques (nécessaires et suffisants si patient en ACR persistant)
 - Absence totale de conscience et d'activité motrice spontanée
 - Absence totale de ventilation spontanée (+ test d'hypercapnie)
 - Absence de tous les réflexes du tronc cérébral (abolition du réflexe cornéen, oculo-cardiaque, oculo-vestibulaire, du RPM)
 - !! En l'absence de prise de neuro-sédation (barbiturique) ou hypothermie
 - Confirmation paraclinique (!! nécessaire si patient sous ventilation mécanique)
 - EEG: 2 EEG aréactifs durant 30min à au moins 4h d'intervalle
 - ou **artériographie cérébrale**: arrêt de la circulation encéphalique
- Conditions du prélèvement (4)
 - Certificat de mort encéphalique
 - Etabli par 2 médecins non liés à une activité de transplantation
 - Critères cliniques **et** paracliniques (car en pratique: patient de Réa = ventilé)
 - Certifie l'absence d'obstacles médico-légaux à la transplantation
 - Consentement du patient (famille)
 - **Principe du consentement présumé du patient +++**
 - Possible si le défunt n'a pas fait connaître son opposition de son vivant
 - En pratique, en l'absence de refus écrit, la famille décide du don
 - **Modalités de refus de don d'organe**:
 - Inscription sur registre national des refus
 - Expression écrite du refus, quel que soit le support
 - Information orale de la famille (d'où nécessité de son accord)
 - **Remarque: si donneur mineur**
 - Prélèvement seulement si accord écrit des parents ou du représentant légal
 - Bilan sérologique négatif du donneur (recherche de contre-indications au prélèvement)
 - VIH 1-2 / HTLV 1-2 / VHB-VHC / VDRL-TPHA / Toxo / CMV / EBV
 - et compatibilité ABO (+/- HLA si possible, surtout pour rein)
 - Absence d'obstacle médico-légal
 - Une mort violente ou suspecte est une contre-indication (cf autopsie)
- Oppositions au don d'organe
 - Refus du patient de son vivant: oral ou écrit ou registre national des refus
 - Opposition des représentants légaux (ou ayant-droits si patient mineur)
 - Maladie infectieuse contagieuse au moment du décès (d'où sérologies)
 - Mort suspecte (ex: mort violente, étiologie non identifiée): obstacle médico-légal
 - Accident du travail ou maladie professionnelle (accord de la CPAM nécessaire)

C. PRINCIPES DE TRAITEMENT ET SURVEILLANCE

Bilan pré-transplantation

Bilan immunologique:

- ATCD de transplantation/ grossesse/ transfusion
- Groupe ABO/ Rhésus complet/ RAI

- Phénotype HLA et recherche Ac anti-HLA
- Cross-match en prétransplantation immédiate (recherche d'Ac dans le sérum du receveur dirigés contre les lymphocytes du donneur)

Bilan infectieux:

- **Sérologies**
 - VIH1-2/ HTLV1-2/ VHB-VHC/ TPHA-VDRL/ Toxo/ CMV/ EBV
 - !! doivent être réalisés chez le donneur ET le receveur
- **Recherche d'un foyer infectieux**
 - **ORL-stomato**: consultation/ TDM sinus/ panoramique dentaire
 - **Autres foyers**: ECBU/ RxT/ prélèvement BMR nasal...

Bilan d'opérabilité

- Etat général: performance status OMS, indice de Karnofsky
- Cardiovasculaire: ECG-ETT/ EchoD des TSA
- Respiratoire: RxT/ EFR +/- TDM et fibro si FdR de cancer
- Néoplasie: à rechercher: FCV et mammographie chez la femme, PSA chez l'homme
- Psychiatrique: consultation systématique: cf observance du ttt IS

Bilan spécifique d'organe

- **Transplantation rénale**
 - Echo réno-vésicale/ clairance créatinine
 - Cystographie
- **Transplantation hépatique**
 - BHC: ASAT, ALAT, GGT, PAL, Bilirubine totale et libre
 - Echo hépatique/ angio TDM du système porte/ Bili-IRM
- **Transplantation cardiaque**
 - ECG-ETT/ EchoD des TSA/ EchoD AAA/ bilan des FdR CV
 - KT droit pour PAPm et PAPO (~Pcap): HTAP pré-cap = CI !!

Indications selon l'organe

Transplantation rénale

- IRC stade 5 (DFG < 15 ml/min) que le patient soit dialysé ou non (cf item 253)
- A envisager dès que IRC sévère (DFG < 30 ml/min) (greffe préemptive)

Transplantation hépatique

- Hépatite fulminante: TP < 50% et encéphalopathie < 15J après l'ictère (cf item 83)
- Cirrhose: **stade C** ou B si complications (ILA / EH / SHR) (cf item 228)
- **CHC**: 1 nodule < 5 cm ou 2-3 nodules < 3 cm (cf item 151)

Transplantation cardiaque

- ICC avec dyspnée stade NYHA III ou IV malgré ttt médicamenteux optimal
- En pratique: FEVG < 20% + VO2 max < 14 mL/kg/min + âge < 65 ans

Contre-indications quelque soit l'organe

- Néoplasie évolutive
- Infection évolutive
- Pathologie psychiatrique / obstacle à l'observance
- Comorbidités sévères (IRespC sévère ; HTAP fixée..)
- VIH au stade SIDA

Traitements immunosuppresseurs

- **Principes généraux**
 - Tt IS débuté en per-opératoire (Tt d'induction)
 - Doit être poursuivi à vie +++ (Tt d'entretien)
 - Sinon, risque de rejet aigu (même après des années)
- **Classifications des Tt IS**
 - **Corticoïdes**
 - Effet anti-inflammatoire (cf item 174) et immunosuppresseur
 - Inhibent la production de cytokines et les effecteurs ++ / !! ES
 - **Inhibiteurs de la prolifération cellulaire**
 - Même principes que Tt anti-cancéreux: cf item 141
 - Cibles = cellules en division, ici: lymphocytes B/T

- Anti-mitotiques: cyclophosphamide (Endoxan®) / adriamycine
- Anti-métaboliques: méthotrexate / azathioprine (Imurel®)
- Inhibiteurs de l'activation cellulaire
 - Principe: inhibent la translocation des facteurs de transcription
 - Inhibiteurs de la calcineurine: ciclosporine / tacrolimus
 - Inhibiteur des kinases mTOR: rapamycine (Sirolimus®)
- Inhibiteurs des cytokines (biothérapies: Ac)
 - Principe: inhibent spécifiquement les cytokines circulantes
 - anti-TNF α : Rémicade® / dans PR ++ / !! risque de BK (cf item 121)
 - anti-IL1/2: Kinéret® / Ac monoclonaux (basiliximab: Simulect®)
- Immunoglobulines intra-veineuses
 - Ig du pool plasmatique naturel (!! 5-10 000 donneurs pour un culot)
 - Principe: « diluent » et déplacent les auto-Ac et complexes immuns
 - Indications: Sd de Guillain-Barré / de Kawazaki / Thrombopénie AI
- Plasmaphérèse = échange plasmatique
 - Principe: hémodialyse pour éliminer les auto-Ac et complexes immuns
 - → seules les cellules sont réinjectées avec une solution d'albumine
 - Indications: Tt d'urgence des poussées aiguës sévères (vascularites)
- En pratique, Tt après une transplantation +++
 - Tt d'induction: Ac lymphopéniants
 - Anti-lymphocytes T: sérums polyclonaux de cheval/lapin
 - Anti-récepteur de l'IL-2 (daclizumab) ou anti-CD3 (OKT3)
 - Tt d'entretien: tri-thérapie
 - Inhibiteurs de la calcineurine: ciclosporine ou tacrolimus ++
 - Autres: corticoïdes / inhibiteur de mTOR, des purines, etc.
 - Protocole classique
 - Tri-thérapie = corticoïdes + anti-calcineurine + anti-métabolite
 - +/- sirolimus à la place de l'anti-calcineurine ou anti-métabolite (switch car néphrotoxicité)
 - Tt anti-infectieux initial (3-6M)
 - Anti-viral: aciclovir ou valaciclovir (CMV / HSV)
 - Antibiotique : bactrim fort (IU / pneumocystose)
 - Anti-fongique: fungizone® PO (candidoses)
- !! Mesures associées
 - P° des effets secondaires (corticoïdes): IPP / MHD / biphosphonates
 - Ajustements médicamenteux: cf IS métabolisés par P450: risque de sur/sous-dosage
 - Prise en charge 100%: toutes les transplantations sont sur la liste ALD

Surveillance

- Fréquence
 - 1x/3M puis /6M au début puis Cs spécialisée au moins 1x/an A VIE ensuite
- Clinique
 - Efficacité: vérifier le bon fonctionnement du greffon (diurèse si rein, etc)
 - Tolérance: ES du Tt IS / infections / FdR CV ++ / cancers (ex. cutané et gynéco)
- Paraclinique
 - Efficacité: biologie / imagerie / biopsie si suspicion de rejet (!! coeur: systématique)
 - Tolérance: dosage du taux d'IS (+/- adaptation) / bilan biologique +/- infectieux

D. COMPLICATIONS ET PRONOSTIC

Complications

Complications immunologiques = rejets

- **Rejet hyperaigu**: dans les heures qui suivent la greffe
 - Destruction rapide du greffon par Ac anti-HLA pré-existants du receveur
 - (immunisation fortuite lors d'une transfusion, grossesse, transplantation..)
 - **Prévention** = cross-match le jour de la greffe; si (+): contre-indication absolue
- **Rejet aigu**: entre J4 et M6 post-greffe
 - Destruction par infiltration du greffon par cellules mononuclées du receveur
 - **Diagnostic** = biopsie (infiltrat): en urgence devant toute suspicion de rejet
- **Rejet chronique**: après M6 post-greffe
 - Dysfonction progressive du greffon par détérioration lente (cf supra)
 - LE principal problème des greffes: pas de preuve que le traitement IS le prévienne..

Complications cardio-vasculaires

- **1ère** cause de mortalité après une greffe de rein +++ (RRx5)
- Car terrain vasculaire pré-existant à la greffe (HTA, diabète, etc)
- Et greffe + traitement IS inducteurs d'HTA, diabète et dyslipidémie
- **CAT** = surveillance et contrôle strict des FdR CV post-greffe A VIE

Complications infectieuses

- **2nde** cause de mortalité après une greffe: < M6 +++ (traitement IS fort)
- Iatrogénique: déficit T > B donc risque infectieux surtout intra-cellulaire
- **Virus**: CMV / EBV / HSV et VZV / VHB (mais vaccination) / VHC ++ / BK virus
- **Bactéries**: infections à germes intra-c: mycobactéries / BK / listeria
- **Champignons**: candidose / cryptococcose / aspergillose
- **Parasites** (réactivation): pneumocystose ++ / toxoplasmose

Complications tumorales

- **3ème** cause de mortalité / risque de cancer à oncogénèse virale surtout
- **Hémopathies**: lymphomes liés à EBV ++
- **Cancer cutané**: spinocellulaire +++ : 50% des cas de cancers post-greffe
- **Cancer gynécologique**: cancer du col (cf HPV) / cancer de la vulve et anus (HPV)
- **Maladie de Kaposi**: lié à HHV8 / atteinte cutanée mais aussi viscérale (poumon)

Complications iatrogènes

- **Immunosuppression +++** : à l'origine du risque infectieux et tumoral
- **Néphrotoxicité**: pour les inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine) +++
- **Hématotoxicité**: pour presque tous les IS: cytopénies et leurs complications
- **Métaboliques**: dyslipidémie / diabète / HTA / ostéoporose (corticoïdes / ciclosporine)

Pronostic

Facteurs pronostiques (bon)

- **liés au donneur**: vivant / jeune / cause brutale
- **liés au receveur**: bon état général pré-greffe / pas d'atcd de transplantation
- **liés au greffon**: compatibilité HLA parfaite / courte durée d'ischémie

Survie du patient et du greffon

- **Rein**: 85% (5ans) / 65% (10ans) / durée médiane du greffon: 130 mois
- **Foie**: 67% (5ans) / 60% (10ans) / durée médiane du greffon: 190 mois
- **Coeur**: 60% (5ans) / 40% (10ans) / durée médiane du greffon: 100 mois

Synthèse pour questions fermées

Quel est le risque principal si l'on effectue une greffe rénale avec un cross match positif ?

- Risque de rejet hyperaigu (rarissime de nos jours)

Quelle est la principale cause de mortalité après transplantation rénale ?

- Complications cardiovasculaires

Quels sont les 3 critères cliniques orientant le diagnostic de mort encéphalique ?

- Absence totale de conscience et d'activité motrice spontanée- Absence totale de ventilation spontanée- Absence de tous les réflexes du tronc cérébral(remarque : ces 3 critères doivent être présents simultanément et nécessitent une confirmation paraclinique)