

Transplantation d'organes

Introduction

- I. Cadre réglementaire du don d'organe
- II. Déroulement d'une procédure de prélèvement d'organe
- III. Compatibilité immunologique et immunosuppression

Situation de départ

-  **28** Coma et troubles de conscience.
-  **291** Suivi du patient immunodéprimé.
-  **327** Annonce d'un diagnostic de maladie grave au patient et/ou à sa famille.

Item, hiérarchisation des connaissances

Item 201 – Transplantation d'organes : aspects épidémiologiques et immunologiques ; principes de traitement et surveillance ; complications et pronostic ; aspects éthiques et légaux

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Définition	Donneurs potentiels	
A	Définition	Tissus et organes transplantés	
B	Éléments physiopathologiques	Connaître les principales règles de compatibilité immunologique nécessaires pour envisager une transplantation d'organe : groupe sanguin et tissulaire (HLA)	
B	Prévalence, épidémiologie	Connaître les aspects épidémiologiques, les résultats des transplantations d'organe et l'organisation administrative	Notion de pénurie d'organes (ratio greffes/receveurs en attente), savoir le rôle de l'Agence de biomédecine

A	Définition	Connaître les grands principes de la loi de bioéthique concernant le don d'organe	Savoir les trois grands principes éthiques du don d'organe : consentement, gratuité, anonymat
A	Définition	Connaître la définition de la mort encéphalique	
B	Diagnostic positif	Connaître les critères de mort encéphalique	
B	Prise en charge	Connaître les principales classes d'immunosuppresseurs utilisés en transplantation d'organe	
B	Diagnostic positif	Connaître les particularités diagnostiques de la mort encéphalique. Le donneur à cœur arrêté	
A	Définition	Connaître les principes éthiques et légaux en matière de don d'organes	
A	Prise en charge	Donneur vivant : principes	

Remarque : Ce chapitre ne comporte volontairement pas de rubrique « tic-tac » compte tenu de la multiplicité des situations (mort encéphalique, prélèvement après arrêt circulatoire, donneur vivant). Il n'y a pas de cas clinique présentant des erreurs commises par un interne dans ce chapitre à composante éthique et réglementaire.

Introduction

- A La transplantation d'organe et la greffe de tissus sont les
- A thérapeutiques curatives des insuffisances fonctionnelles terminales permettant une amélioration de la qualité de vie, de la survie et représentant également un moindre coût pour le système de santé. Il existe cependant une demande importante d'**organes à greffer** en France. Seulement **25 %**

environ des patients en attente de greffon sont transplantés chaque année.

Les organes et tissus potentiellement prélevables sont : cornées, peau, valves cardiaques, cœur, veines et artères, poumon, foie, rein, pancréas, intestin, os, ligaments, peau.

Historiquement, l'état de mort encéphalique a permis la réalisation de prélèvement d'organe dans les années 1960. Depuis, la greffe s'est considérablement développée, notamment grâce à une meilleure connaissance des mécanismes de rejet et donc de leur traitement et la diversification des donneurs.

Vignette clinique

Monsieur X., 36 ans, consulte aux urgences suite à une chute dans un état d'intoxication éthylique aiguë. Il se plaint de céphalées isolées. L'examen clinique est rassurant, il rentre alors chez lui. Quelques heures plus tard, il appelle le SAMU pour des vomissements incoercibles et une majoration des céphalées.

À l'arrivée de l'équipe du SMUR, le patient est inconscient avec un **score de Glasgow à 3/15 (coma profond, aréactif)**, il est normotherme à 37,2 °C, hypertendu à 210/100 mmHg, tachycarde à 105 bpm, la fréquence respiratoire est à 16 cycles/min, la SpO₂ à 97 % en air ambiant. Le dextro est normal. Il existe une anisocorie, avec une mydriase droite aréactive et une triple

flexion de la jambe gauche à la stimulation douloureuse.

Il est alors intubé pour protéger les voies aériennes supérieures et la pression artérielle est tolérée élevée dans l'hypothèse d'un accident vasculaire cérébral.

Il est transporté au déchocage du centre hospitalier où est réalisée une TDM encéphalique objectivant un hématome extradural fronto-temporo-pariétal droit, avec engagement sous-falcoriel droit. On note également une hémorragie sous-arachnoïdienne temporale droite et un œdème cérébral diffus, avec effacement des sillons corticaux et disparition des ventricules, évocateur d'hypertension intracrânienne. Le patient est pris en charge en neurochirurgie par évacuation de l'hématome, volet crânien et mise en place d'une dérivation ventriculaire externe avec mesure de pression intracrânienne.

Il bénéficie d'une réanimation neurologique avec contrôle des agressions cérébrales d'origine systémique et optimisation de la pression de perfusion cérébrale, permettant de contrôler l'hypertension intracrânienne. Néanmoins, à l'arrêt des sédations, le patient ne présente pas de signe de réveil. Par ailleurs, l'examen clinique ne trouve aucun réflexe du tronc cérébral : cornéen, photomoteur, oculocéphalogyre vertical et horizontal, cochléovestibulaire, oculocardiaque, et pas de réflexe de toux lors des aspirations trachéales.

Devant cet examen clinique, un état de mort encéphalique est suspecté. Une **épreuve d'hypercapnie** est réalisée en débranchant le patient du respirateur (en laissant de l'oxygène diffuser par une sonde introduite dans la sonde d'intubation) : elle confirme l'absence de mouvement respiratoire malgré l'apparition d'une hypercapnie confirmée sur les gaz du sang.

Six heures après ces constatations cliniques, un **angioscanner** cérébral est réalisé, affirmant l'arrêt circulatoire encéphalique.

Le **diagnostic de mort encéphalique** est posé. Le patient est déclaré décédé, mais la poursuite de la réanimation permet le maintien d'une activité respiratoire et cardiovasculaire. La **famille** est **informée** de l'état clinique **irréversible** du patient.

Les proches du patient sont interrogés par l'équipe de réanimation sur ce qu'ils savent

du positionnement du patient quant au don d'organe, ce dernier étant éligible à cette procédure du fait de la mort encéphalique. Il ne s'était pas clairement exprimé sur le

sujet de son vivant mais son épouse et ses enfants pensent qu'il aurait souhaité être

donneur. Cette approche du don d'organe est effectuée en coopération avec l'équipe

hospitalière de coordination des prélèvements d'organes. Après interrogation du

Registre national des refus pour confirmer que le patient n'y est pas inscrit, l'équipe de

coordination poursuit la démarche : accompagnement de la famille et organisation du

prélèvement multi-organes en collaboration avec l'Agence de la biomédecine et les

équipes chirurgicales.

La qualité des organes potentiellement prélevables est évaluée et le donneur est admis au bloc opératoire où sont prélevés par différentes équipes les poumons, le cœur, les reins et les cornées. Le corps est restitué à la famille en assurant le respect de l'aspect extérieur.

La recherche des receveurs potentiels a débuté avant le prélèvement, selon la compatibilité HLA, ABO et morphologique.

Les receveurs sont convoqués en urgence à l'hôpital (sauf pour les cornées, qui seront gérées par une banque de tissus). Les différents organes seront transplantés sur cinq patients différents qui bénéficieront d'un traitement immunosuppresseur pour éviter le rejet de greffe, et d'un suivi étroit et prolongé.

I. Cadre réglementaire du don d'organe

A. Qui sont les donneurs d'organes ?

- Donneurs décédés en mort encéphalique (DDME, 70 à 75 % des dons) (encadré 9.1).
- Donneurs décédés après arrêt circulatoire (DDAC, 10 à 15 % des donneurs, classification dite de Maastricht) (encadré 9.2).
- Donneurs vivants pour les reins et le foie (10 à 15 % des dons) (encadré 9.3).

Encadré 9.1

Définition et diagnostic de mort encéphalique

A Le diagnostic de **mort encéphalique est clinique**. Avant tout don d'organe en France, il nécessite confirmation paraclinique ([tableau 9.1](#)). Il s'agit d'un diagnostic encadré par la loi. L'état de mort encéphalique représente environ 5 % des causes de décès en réanimation. La physiopathologie est une destruction irréversible des cellules cérébrales (encéphale et tronc cérébral), secondaire à un arrêt circulatoire cérébral, le plus souvent secondaire à un processus expansif intracrânien brutal. Son diagnostic entraîne la déclaration du décès du patient. Le don d'organes peut alors être envisagé et se faire chez un patient décédé toujours sous respirateur artificiel.

Tableau 9.1. B Critères diagnostiques de mort encéphalique.

Conditions préalables	Absence d'éléments interférant avec l'évaluation neurologique du patient : 1. Absence de sédation et de curarisation 2. Absence de troubles hydroélectrolytiques sévères 3. Absence d'hypothermie (objectif de température > 35 °C) 4. Absence d'hypotension (objectif de PAM > 65 mmHg)
Critères cliniques = diagnostic	1. Coma profond aréactif (Glasgow 3) 2. Abolition de tous les réflexes du tronc cérébral : a. Cornéen b. Photomoteur c. Oculocéphalogyre vertical et horizontal d. Cochléovestibulaire e. Oculocardiaque f. Toux 3. Abolition de la ventilation spontanée vérifiée par une épreuve d'hypercapnie
Critères paracliniques = confirmation	Deux électroencéphalogrammes plats et aréactifs pendant 30 minutes réalisés à 4 heures d'intervalle <i>ou</i> Une angiographie cérébrale objectivant l'arrêt de la circulation encéphalique (le plus souvent un angioscanner cérébral)

Encadré 9.2

Classification de Maastricht

B La **classification de Maastricht** différencie quatre catégories de donneurs décédés après arrêt circulatoire.

- **Catégorie I** : personnes qui font un arrêt circulatoire en dehors de tout contexte de prise en charge médicalisée.
- **Catégorie II** : personnes qui font un arrêt circulatoire avec mise en œuvre d'une prise en charge médicalisée cardiopulmonaire.
- **Catégorie III** : personnes pour lesquelles une décision d'arrêt thérapeutique est programmée.
- **Catégorie IV** : arrêt circulatoire chez un donneur en état de mort encéphalique.

En France, la quasi-totalité des prélèvements chez des donneurs en arrêt circulatoire relève d'une procédure dite « Maastricht 3 ». Il s'agit alors d'un patient pris en charge en soins critiques, présentant souvent des lésions cérébrales irréversibles mais non en mort encéphalique, pour lequel une décision d'arrêt des thérapeutiques (en pratique, un arrêt de la ventilation mécanique invasive) est décidée par le médecin responsable après une procédure collégiale. L'arrêt des thérapeutiques, sous sédation palliative, aboutit au décès par arrêt cardiaque. Si le don est envisagé, le prélèvement d'organes va nécessiter, immédiatement après l'arrêt cardiaque, la mise en place d'une circulation extracorporelle régionale dont l'objectif est d'assurer la perfusion des organes en attente de leur prélèvement chirurgical.

Encadré 9.3

Réglementation des donneurs vivants

A La transplantation d'organe d'un donneur vivant est possible depuis la Loi Caillavet de 1976. Pour protéger les donneurs, la loi de bioéthique de 1994 restreint le don au sein de la famille (parents, fratrie et enfants). Néanmoins, devant les bons résultats de la transplantation d'organe de donneur vivant et la forte demande, les révisions de la loi de bioéthique de 2004 et 2011 ont permis d'en élargir les critères, permettant à « toute personne apportant la preuve d'un lien affectif étroit et stable depuis au moins 2 ans avec le receveur » d'être donneur. Elles ont également renforcé le suivi médical des donneurs vivants. Ce don est libre et éclairé, et le donneur est reçu par plusieurs instances administratives qui s'assurent du respect de ces conditions.

B. Épidémiologie de la transplantation d'organes en France

En 2022, les données de l'Agence de biomédecine montrent une augmentation régulière du nombre d'inscrits sur liste de transplantation. En effet, on recense environ 11 000 patients inscrits sur liste de transplantation au 1^{er} janvier 2022, dont environ 9 000 concernent le rein. Suite à la pandémie de Covid, l'activité de greffe augmente de nouveau, avec un total d'environ 5 500 transplantations d'organes solides au cours de l'année 2022. La moitié sont des transplantations rénales ; un dixième des greffons proviennent d'une procédure dite de Maastricht 3. Néanmoins, malgré l'augmentation du nombre de greffes par an, on observe une augmentation du nombre de décès en attente d'une transplantation, avec environ 700 patients décédés en attente active de transplantation.

Outre le don d'organes, il existe aussi une possibilité de donner des tissus : cornées, peau, os, valves cardiaques, vaisseaux, tendons.

La survie des greffons après transplantation dépend de chaque organe :

- transplantation rénale et hépatique : près de 60 % des greffons sont fonctionnels à 10 ans ;
- transplantation cardiaque : près de 50 % des greffons sont fonctionnels à 10 ans ;
- transplantation cardiopulmonaire : près de 35 % des greffons sont fonctionnels à 10 ans.

Ces chiffres sont très variables suivant le type de donneur, la condition du donneur et du receveur, le degré de compatibilité HLA, les traitements anti-rejets...

C. Principes des lois de bioéthique

Le développement du don d'organe et de la transplantation a conduit à encadrer leur pratique par des lois, les lois de bioéthique, dont la première version date de 1994 et qui sont réactualisées tous les 5 à 10 ans. La dernière version date de 2016 (loi de modernisation du système de santé). Elle confirme les trois grands principes du don d'organes, affirme que le prélèvement d'organes est une activité de soins qui nécessite des médecins formés et une équipe de coordination qui travaille avec l'Agence de biomédecine, qui administre cette pratique.

Les trois grands principes éthiques inscrits dans la **loi de bioéthique** sont : le **consentement** présumé, la **gratuité du don**, l'**anonymat**.

Consentement présumé

Le prélèvement d'organes peut être envisagé dès lors que la personne n'a pas fait connaître, de son vivant, son refus d'un tel prélèvement (proche informé du souhait du défunt, inscription au Registre national informatisé des refus).

Gratuité du don

La loi interdit toute rémunération en contrepartie de ce don.

Anonymat

Le nom du donneur ne peut être communiqué au receveur, et réciproquement.

La famille du donneur peut cependant être informée des organes et tissus prélevés ainsi que du résultat des greffes, si elle le demande.

Il existe deux dérogations :

- en **cas de nécessité thérapeutique** : « seuls les médecins du donneur et du receveur peuvent avoir accès aux informations permettant l'identification de ceux-ci » ;
- en cas de prélèvement d'organes sur une **personne vivante** en vue d'un don qui ne peut se faire qu'au sein d'une famille (conjoint, parents au premier degré).

En pratique

L'expression de la volonté du vivant du patient est recherchée. La non-opposition est recherchée dans le Registre des refus mais également auprès de la famille. En absence d'information à ce sujet, l'avis de la famille n'est que consultatif. Le **taux d'opposition** en France est d'environ de **30 %**.

Les différents textes relatifs aux aspects législatifs de la transplantation d'organes évoluent et sont mis à jour régulièrement. Il est donc nécessaire d'être informé des nouvelles réglementations.

D. Rôle de l'Agence de biomédecine

B L'Agence de la biomédecine encadre les aspects médico-légaux de la transplantation d'organes solides et a pour missions :

- la gestion de la **Liste nationale d'attente** : aucun patient ne peut prétendre à une greffe d'organe s'il n'est pas inscrit auparavant, avec toutes ses caractéristiques, sur cette liste informatisée qui permet la répartition des organes ;
- la gestion du **Registre national informatisé des refus (RNR)**, qui doit être consulté avant tout prélèvement d'organe ;
- la gestion du **Système national d'information (CRISTAL)** où sont colligées de façon anonyme, par un système de numérotation, toutes les données des receveurs et des donneurs d'organes ; il permet une traçabilité précise des organes jusqu'au receveur et permet d'évaluer le résultat de la greffe ;
- l'évaluation et la modification des **règles d'attribution des organes** sur le plan national, en accord avec les professionnels, de façon à assurer efficacité, transparence et équité ;
- l'établissement et la modification des **règles de bonne pratique** concernant la réanimation, le prélèvement et la greffe, pour assurer qualité, sécurité sanitaire et optimisation des prélèvements ;
- la **promotion du don et l'information du grand public et des professionnels de santé**, mais aussi la **formation** des professionnels du prélèvement que sont les médecins et infirmiers de coordination ;
- la veille quant à l'**application des grands principes éthiques** énoncés dans les lois de bioéthique ;
- l'**évaluation médico-économique** de l'activité de prélèvement et de greffe, permettant de proposer les moyens nécessaires à la pérennité de cette activité.

II. Déroulement d'une procédure de prélèvement d'organes

A. Recherche des contre-indications au don chez un donneur potentiel

A Les contre-indications absolues au prélèvement sont :

- cause de la mort inconnue ;
- absence d'identité (car impossibilité d'interrogation du RNR) ;
- opposition retrouvée : sur le registre des refus ou lors de l'abord des proches ;
- **maladie infectieuse transmissible** aux receveurs (infection non contrôlée ou évolutive, tuberculose active, rage, VHC, HTLV) ;
- suspicion d'encéphalopathie spongiforme subaiguë (Creutzfeld-Jakob) ;
- **cancer** ou **hémopathie** (sauf certains cancers anciens guéris).

À noter : les organes issus de donneurs, connus comme étant séropositifs pour le VIH, sous traitement antirétroviral stable et ayant un dépistage génomique du VIH négatif dans les 12 derniers mois peuvent être greffés à des receveurs séropositifs pour le VIH en infection contrôlée (arrêté du 5 juillet 2021).

L'âge et les comorbidités du donneur sont des éléments importants de l'évaluation de la qualité du greffon.

Une situation particulière est celle de la mort de cause suspecte (obstacle médico-légal). Elle n'est pas une contre-indication systématique au prélèvement, mais nécessite une démarche administrative auprès du procureur de la République. Celui-ci pourra lever l'obstacle sans demander d'expertise médico-légale et ainsi autoriser le don. Il peut aussi autoriser le don tout en demandant en parallèle une expertise médico-légale.

B. Annonce

Lors de la prise en charge d'un patient présentant les caractéristiques d'un donneur potentiel (établies ci-dessus), l'entretien avec les proches doit être l'occasion d'aborder la question du don d'organes. Cet entretien doit se dérouler en deux temps, en présence de la coordination hospitalière, dans un lieu adapté, après discussion collégiale médicale en amont ; nous développerons la procédure en cas de mort encéphalique, du fait de sa fréquence :

- **le premier temps est celui de l'annonce de la mort encéphalique par le réanimateur.** Cette annonce doit être claire. Les proches ne doivent pas avoir de doute sur le caractère irréversible de la situation et de l'état de mort du patient ;
- **le deuxième temps est abordé par l'équipe de coordination des prélèvements d'organes de l'hôpital et concerne la recherche de la non-opposition du défunt au don d'organes.** Cette recherche ne doit pas être faite avant la prise de conscience du décès par les proches. Au cours de cet entretien, il ne faut pas rechercher l'« accord des proches » mais, comme la loi le précise, la « non-opposition du défunt », l'avis de la famille n'étant que consultatif. À cette occasion, des informations sur la finalité du prélèvement, sur ses modalités, le respect du corps et la restauration tégumentaire doivent être données aux proches.

En cas d'opposition du patient (inscription sur le Registre national des refus ou information écrite ou orale rapportée par la famille), l'équipe en charge du patient accompagnera les proches jusqu'à l'arrêt cardiaque.

En absence d'opposition, les explorations visant à évaluer la qualité des greffons et la procédure de répartition des organes peuvent alors débuter.

Lors de prélèvements s'inscrivant dans la procédure « Maastricht 3 », la décision de limitation et d'arrêt des thérapeutiques actives doit impérativement être prise en amont et indépendamment de la démarche du don d'organe. Les soins et l'accompagnement de fin de vie seront réalisés par l'équipe soignante et l'organisation de la démarche de don sera assurée par la coordination hospitalière de prélèvement d'organes et de tissus uniquement lorsque la décision aura été prise conformément aux recommandations et que la famille aura « accepté » cette décision (étanchéité des filières).

C. Évaluation des organes, prélèvement et transplantation

Une fois l'éligibilité du patient retenu et sa non-opposition recueillie, la procédure de « réanimation d'organes » peut débuter. Il s'agit de définir les organes potentiels à greffer, les attribuer et les maintenir en bon état, malgré les complications systémiques de la mort encéphalique jusqu'au prélèvement et à la transplantation.

Pour chaque organe, des paramètres clinicobiologiques (fonction ventriculaire gauche à l'échocardiographie, présence de catécholamines, diurèse, niveau de FiO₂, créatininémie, bilan hépatique, etc.) sont monitorés, afin d'en établir son fonctionnement. D'autre part, les caractéristiques immunologiques et infectiologiques (sérologies toxoplasmose, EBV, CMV) du patient sont recherchées.

Pendant ce temps, l'Agence de biomédecine identifie le receveur compatible inscrit sur liste de transplantation, correspondant au mieux au donneur en termes d'immunologie, de sérologie, de morphologie.

Une fois les greffons attribués, la procédure de prélèvement d'organes et de tissus peut avoir lieu. En effet, ne sont prélevés que les organes qui seront finalement transplantés.

III. Compatibilité immunologique et immunosuppression

- B** La compréhension de la gestion des immunosuppresseurs passe par la compréhension des
- B** systèmes antigéniques pouvant être reconnus par le système immunitaire du receveur et être à l'origine d'une réaction de rejet immunitaire. Ils sont composés du système HLA et du système ABO.

A. Système HLA

Les **molécules HLA** (*Human Leukocyte Antigens*) sont codées par des gènes portés par le chromosome 6 permettant l'expression du **complexe majeur d'histocompatibilité**, divisé en trois régions : CMH-I, CMH-II et CMH-III. Le CMH permet au système immunitaire de **distinguer ses propres cellules** (le *soi*) de **ce qu'il considère comme étranger** (le *non-soi* : virus, bactéries, parasites, mais également les corps étrangers, un tissu issu d'un autre individu, des antigènes tumoraux). En effet, le **système HLA présente des peptides aux récepteurs des lymphocytes T** (TCR) : aux lymphocytes T **CD8⁺ via le CMH-I**, aux lymphocytes T **CD4⁺ via le CMH-II**, le rôle physiologique initial étant celui de présenter des peptides microbiens.

La **localisation** des molécules HLA diffère selon la classe :

- **ubiquitaire** dans toutes les **cellules nucléées** pour le CMH-I (HLA-A, -B, -C) ;
- **uniquement** les **cellules présentatrices d'antigènes** pour le CMH-II (HLA-DR, -DQ, -DP) :

lymphocytes B, monocytes, macrophages, cellules dendritiques et lymphocytes T activés.

À noter qu'**en cas d'inflammation**, les molécules de classe II peuvent apparaître sur

l'endothélium, les cellules rénales proximales, l'épithélium cutané ou encore les entérocytes.

B. Système ABO

Le **système ABO** est un système tissulaire présent sur de nombreuses cellules de l'organisme dont les érythrocytes. Le groupe sanguin est défini par l'association de **deux antigènes : A et B (O en cas d'absence d'antigènes A et B)**.

À la différence du système HLA, chaque sujet possède dans son sérum les **anticorps naturels et réguliers** (IgM agglutinantes) dirigés **contre les antigènes qu'il ne possède pas** sur les érythrocytes :

- anticorps anti-B si le sujet est de groupe sanguin A ;
- anticorps anti-A si le sujet est de groupe sanguin B ;
- anticorps anti-A et anti-B si le sujet est de groupe sanguin O ;
- aucun anticorps si le sujet est de groupe sanguin AB.

D'autres systèmes, cette fois-ci spécifiques des érythrocytes, existent également et la stimulation antigénique engendre la synthèse d'anticorps immuns acquis et irréguliers (les « RAI ») :

- le **système Rhésus (RH)**, composé des antigènes D, C, E, c, e. Si le patient est porteur de l'antigène D (le plus immunogène des cinq), on dit qu'il est RH + ;
- le **système Kell (KEL)**, dont l'antigène majeur K est le plus immunogène ;
- d'autres systèmes qui ont une importance chez les patients polytransfusés ; ils sont inclus dans le « phénotypage étendu » (les systèmes RH et KEL faisant partie du phénotypage standard) : **Duffy (FY)**, **Kidd (JK)**, **MNSs (MNS)**.

C. Règles de compatibilité en transplantation

Dans le cadre de la transplantation, il est nécessaire d'avoir des **groupes ABO compatibles** et d'obtenir la **meilleure compatibilité possible** entre le **système HLA** tissulaire du donneur et du receveur (épreuve de *cross-match* dite de compatibilité tissulaire croisée).

Les transplantations avec donneur vivant ABO incompatible peuvent s'effectuer après un conditionnement spécifique du receveur.

Tout comme la détermination ultime réalisée avant une transfusion, le *cross-match* est réalisé avant la transplantation :

- ***cross-match* virtuel** en premier lieu. Il permet de comparer les anticorps anti-HLA du receveur et le système HLA du donneur. Le sérum du receveur est incubé avec des microbilles à la surface desquelles se trouve un antigène HLA. Lorsqu'un anticorps anti-HLA est présent, il interagit avec la microbille porteuse de l'antigène HLA spécifique et une fluorescence est mesurée.

La comparaison du système HLA du donneur et de l'ensemble des interactions anticorps-microbilles permet de prédire le résultat du *cross-match* réel (épreuve de lymphotoxicité). Sa négativité permet de ne pas attendre le *cross-match* réel, qui allongerait la durée d'ischémie froide, entraînant ainsi une altération du greffon ;

- ***cross-match* réel** dans un second temps (**épreuve de lymphotoxicité**), qui permet d'identifier dans le sérum du receveur la présence d'anticorps cytotoxiques dirigés contre les antigènes du

donneur via l'incubation des lymphocytes du donneur (ganglion, rate) et le sérum du receveur en présence de complément :

- il est **positif** s'il y a une **lyse** des lymphocytes du donneur, ce qui **contre-indique** la transplantation ;
- il est **négatif** s'il n'y a **pas de lyse**, la transplantation peut être réalisée.

D. Immunosuppresseurs

Les immunosuppresseurs (tableau 9.2) sont prescrits afin de :

- **prévenir le rejet aigu, initialement par un traitement d'induction puis au long cours par un traitement d'entretien ;**
- traiter un rejet (traitement curatif).

Ils ont en commun d'induire un déficit immunitaire, qui se traduit par un risque accru d'infections, notamment virales et fongiques (CMV, BK virus, EBV, pneumocystose), mais aussi de syndromes lymphoprolifératifs (EBV-induits, notamment) et de cancers (notamment cutanés). La difficulté réside dans la détermination de la posologie permettant de prévenir le rejet allogénique en limitant ces effets indésirables.

Tableau 9.2. B Récapitulatif des différents immunosuppresseurs utilisables en clinique.

Molécules	Indications	Mécanismes d'action	Effets indésirables
Anticorps polyclonal antilymphocytaire	Prévention et traitement du rejet aigu	Déplétion lymphocytaire	Neutropénie, thrombopénie, maladie sérique, anaphylaxie, infections
Ciclosporine A (CsA)	Prévention du rejet aigu	Inhibiteur de la calcineurine, inhibition des lymphocytes T	Insuffisance rénale, HTA, MAT, hyperkaliémie, hypercholestérolémie, hyperuricémie, neurotoxicité, hypertrichose, hyperplasie gingivale
Tacrolimus (FK506)	Prévention du rejet aigu	Inhibiteur de la calcineurine, inhibition des lymphocytes T	Insuffisance rénale, HTA, MAT, hyperuricémie, diabète, neurotoxicité
Évérolimus	Prévention du rejet aigu	Inhibiteur de mTOR, inhibition des lymphocytes T	Hyperlipidémie, acné, anémie, thrombopénie, leucopénie, SHU, œdèmes, pneumopathie
Mycophénolate mofétil	Prévention du rejet aigu	Inhibiteur de l'IMPDH, inhibition des lymphocytes T	Leucopénie, diarrhées, vomissements, infections virales
Azathioprine	Prévention du rejet aigu	Analogue de la 6-mercaptopurine, inhibition des lymphocytes T	Leucopénie, thrombopénie, anémie, hépatotoxicité
Prednisone, prednisolone	Prévention et traitement	Anti-inflammatoire et immunosuppresseur,	HTA, diabète, troubles rhumatologiques, cutanés,

	du rejet aigu	inhibition des lymphocytes T	neuropsychiques, oculaires
Bélatacept	Prévention du rejet aigu	Blocage sélectif du signal de costimulation (interaction CD80/CD86 des cellules présentatrices de l'antigène avec la molécule CD28 du lymphocyte T), inhibition des lymphocytes T	NB : uniquement chez les patients EBV ⁺ (risque accru de lymphoprolifération chez les patients EBV ⁻)
Rituximab	Traitement curatif du rejet aigu	Anti-CD20, inhibition des lymphocytes B	Hypogammaglobulinémie, complications infectieuses

E. Rejets

En fonction du délai d'apparition et de la physiopathologie, plusieurs types de rejets sont décrits.

Rejet hyperaigu humoral

- Lié à l'existence d'anticorps préformés avant la greffe, dirigés contre les antigènes HLA présents sur l'endothélium vasculaire du greffon. Ces derniers peuvent apparaître à l'occasion d'une précédente transplantation, de transfusions ou de grossesses.
- Il se traduit par une thrombose du greffon survenant dans les minutes (rejet hyperaigu immédiat) ou dans les 4 ou 5 premiers jours post-transplantation (rejet hyperaigu différé), aboutissant à son dysfonctionnement.
- Le traitement peut être tenté mais est souvent vain : corticostéroïdes à fortes doses, échanges plasmatiques, immunoglobulines intraveineuses, rituximab. En général, la transplantectomie rapide est nécessaire.

Rejet aigu cellulaire

- Il est lié à l'infiltration du greffon par des lymphocytes cytotoxiques, responsables d'un dysfonctionnement du greffon.
- La biopsie montre l'infiltrat lymphocytaire.
- Le traitement repose sur les corticostéroïdes à fortes doses.
- Le pronostic est généralement bon avec une réversibilité des lésions.
- Sa survenue est favorisée par une inobservance du traitement immunosuppresseur.

Rejet aigu humoral

- Il est lié à l'agression de l'endothélium du greffon par des anticorps dirigés contre les antigènes HLA du donneur.
- La biopsie montre typiquement une nécrose des cellules mononucléées et des polynucléaires neutrophiles dans les capillaires, avec un dépôt de complément (C4d) le long des capillaires.
- Le diagnostic repose sur l'association des anomalies histologiques et de la présence dans le sérum d'un anticorps dirigé contre un antigène HLA du donneur.
- Le traitement repose sur les échanges plasmatiques et les immunoglobulines polyvalentes,

parfois associés au rituximab.

- L'évolution est mauvaise avec une réversibilité incomplète et une évolution vers des lésions chroniques.

Rejet chronique en lien avec la dysfonction chronique d'allogreffe

- Entité histologique pure à médiation cellulaire ou humorale (si présence d'anticorps anti-HLA du donneur) caractérisée par une altération progressive de la fonction du greffon.

Une autre cause de perte du greffon est la **récidive de la maladie initiale**, diagnostic différentiel de ces réactions de rejet.

Pour aller plus loin

La **mort encéphalique** est définie en France par la destruction complète et irréversible du cortex et du tronc cérébral. Cette destruction est le résultat d'un arrêt de la perfusion cérébrale secondaire à une augmentation de la pression intracrânienne (PIC) qui va devenir supérieure à la pression artérielle moyenne. Cette augmentation de la PIC peut être due à un accident vasculaire cérébral, un traumatisme crânien, un œdème cérébral (post-anoxique), une infection, une tumeur...

Le diagnostic est fait cliniquement en objectivant la destruction de l'encéphale (coma) et la perte des réflexes du tronc. L'épreuve d'apnée a pour objectif de tester les centres respiratoires qui sont situés dans le tronc cérébral en mettant le patient en hypercapnie, le CO₂ étant un des plus forts stimulants de ces centres.

Une fois le cerveau détruit, la gestion du donneur peut être complexe avec fréquemment une hypotension artérielle (perte du tonus sympathique) et un diabète insipide. L'objectif est de faire de la réanimation d'organes pour proposer les meilleurs greffons possibles aux receveurs.

Pour les notions de coma végétatif, d'éveil, de conscience et pour les détails quant à l'examen du tronc cérébral, se référer au chapitre 27 « Coma non traumatique de l'adulte ».



Entraînement

DP 1

Vous accueillez en réanimation un patient de 68 ans transféré dans votre service par le SMUR, intervenu à domicile pour un arrêt cardiaque en fibrillation ventriculaire, récupéré après deux chocs électriques externes et 1 mg d'adrénaline (*no-flow* estimé à 14 minutes, *low-flow* à 9 minutes). Le patient a bénéficié d'une revascularisation du tronc de l'IVA qui était thrombosé.

Vous réévaluez le patient à J2 de sa prise en charge. La nuit a été marquée par l'apparition d'une diurèse brutale de 1 000 mL d'urines hypotoniques en 2 heures, avec de manière contemporaine une instabilité hémodynamique avec une pression artérielle à 90/65 mmHg alors qu'elle était stable juste là. La sédation a été arrêtée devant une suspicion clinique de mort encéphalique.



Question 1 – QRPL

Quels sont les deux signes cliniques, parmi les suivants, en faveur de ce diagnostic ?

A abolition des réflexes rotuliens

B présence d'un signe de Babinski

- C** présence d'un signe de Hoffman
- D** absence de ventilation spontanée
- E** absence des réflexes oculocéphalogyres
- F** présence d'un réflexe cornéen
- G** présence d'un réflexe oculo-cardiaque
- H** enroulement des membres supérieurs à la stimulation douloureuse
- I** présence d'un myosis bilatéral
- J** ouverture des yeux à la stimulation nociceptive

B Question 2 – QROC

Votre examen clinique objective l'absence de conscience, l'absence de vigilance, et l'abolition de tous les réflexes du tronc cérébral. La ventilation spontanée est absente.

Quel élément supplémentaire est nécessaire pour affirmer l'absence de ventilation spontanée ? [en 1 à 5 mots sans abréviation.]

B Question 3 – QRM

Le test d'hypercapnie confirme l'absence de ventilation spontanée.

Quel(s) examen(s) complémentaire(s) est (sont) réalisable(s) pour affirmer le diagnostic de mort encéphalique ? [une ou plusieurs réponses exactes.]

- A** IRM cérébrale
- B** PET-scan d'activation
- C** EEG
- D** potentiels évoqués somesthésiques
- E** angioscanner cérébral

B Question 4 – QRM

Le diagnostic de mort cérébrale est affirmé par un angioscanner cérébral effectué 6 heures après la suspicion clinique. Vous organisez un entretien d'annonce avec la famille.

Quelle(s) information(s) délivrez-vous pendant cet entretien ? [une ou plusieurs réponses exactes.]

- A** l'annonce de mort encéphalique est réalisée par l'infirmier.ère de coordination des prélèvements multi-organes
- B** le chirurgien greffeur d'astreinte participe à cet entretien pour recueillir la non-opposition du patient
- C** vous annoncez à la famille que l'arrêt cardiaque contre-indique tout don d'organe
- D** vous expliquez à la conjointe du patient qu'elle pourra être mise en contact avec le receveur du greffon rénal si son mari est donneur
- E** vous expliquez que c'est l'Agence de biomédecine qui identifiera les receveurs potentiels

B Question 5 – QRM

La famille rapporte que le patient a exprimé de son vivant le fait d'être pour le don d'organes. Il n'est pas inscrit sur le registre des refus et la procédure de don a donc été enclenchée. L'Agence de biomédecine a qualifié les reins du patient comme greffables. Le patient est de groupe A+.

De quel(s) groupe(s) sanguin(s) pourront être les patients greffés ? [une ou plusieurs réponses exactes.]

A AB–

B A+

C O–

D B–

E AB+

Les corrigés sont à retrouver page 937.