

Généralités sur la transplantation d'organes

Pr BENDJABALLAH

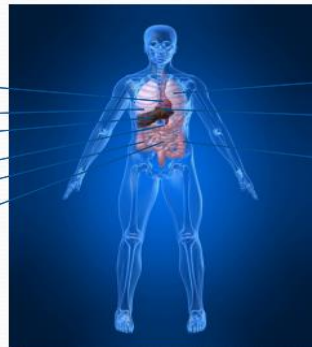
1-introduction :

- une transplantation ou greffe est une opération chirurgicale consistant à remplacer un organe malade par un organe sain, appelé « greffon » ou « transplant » et provenant d'un donneur.
- La différence entre transplantation et greffe est que la première est réalisée avec une anastomose chirurgicale des vaisseaux sanguins nourriciers et/ou fonctionnels, alors que la seconde est avasculaire.
- Font donc l'objet de transplantations les organes (généralement) : cœur, poumon, foie, reins, tandis que les greffes concernent la cornée, la moelle, etc.
- La transplantation d'organe et la greffe de tissus sont les 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.
- Les organes et tissus potentiellement prélevables sont : cornées, peau, valves cardiaques, cœur, veines et artères, poumon, foie, rein, pancréas, intestin, os, ligaments, peau

Prélèvements

Donneur décédé

- Cœur
- Poumons
- Foie
- Pancréas
- Reins
- Intestins



Donneur vivant

- Poumon
- Foie (lobe)
- Rein

2-Historique :

- Le 7 décembre 1905 a eu lieu la première greffe de cornée
- La première transplantation rénale à partir d'un donneur vivant a eu lieu en 1952
- En 1954, l'Américain Joseph Murray réalise la première transplantation rénale réussie au monde, en la pratiquant sur des jumeaux monozygotes
- La première transplantation de moelle osseuse a été faite en 1957
- La première transplantation de foie a eu lieu en 1963 par le P^r Thomas Starzl
- La première greffe de main (en) 1964
- La première transplantation cardiaque a eu lieu en 1967
- 1979 : première greffe de trachée
- La première transplantation du poumon a eu lieu en Belgique en 1968.
- En 2009, le 4 et 5 avril, une greffe simultanée du visage et des mains sur un homme brûlé lors d'un accident est réalisée à l'hôpital Henri-Mondor
- En 2010 a lieu la première greffe totale de visage
- Le prix Nobel de médecine 2012 a été décerné au Japonais Shinya Yamanaka (photo) et au Britannique John B. Gurdon. Cellules souches
- En 2014, première greffe d'utérus
- En 2021 et pour la première fois, une xénogreffe d'un rein de porc a été réalisée sur un patient humain aux États-Unis

Transplantation: Historique en Algérie

- La greffe de cornée: débute en 1963 à ALGER puis arrêt total. Reprise de l'activité en 2001 avec des greffons importés.
- La greffe de rein: débute en 1986 au CHU de Mustapha sur donneur vivant apparenté. La 1ère greffe à partir d'un donneur cadavérique est réalisée à Constantine en 2002.
- La 1ère greffe de moelle osseuse est pratiquée en 1998 au service d'hématologie du CPMC

3-Types de greffe

Les types de greffes peuvent être classés suivant l'origine du greffon :

- autogreffe : le greffon appartient au receveur. Il s'agit essentiellement de tissus ou de cellules ;
- isogreffe : le greffon appartient au jumeau monozygote du receveur, cas par essence rarissime ;
- allogreffe : le donneur et le receveur appartiennent à la même espèce. C'est le cas le plus fréquent ;
- xénogreffe : le donneur est d'une espèce différente mais proche génétiquement du receveur. Les xénogreffes sont pour l'instant essentiellement expérimentales.

4-DONNEURS

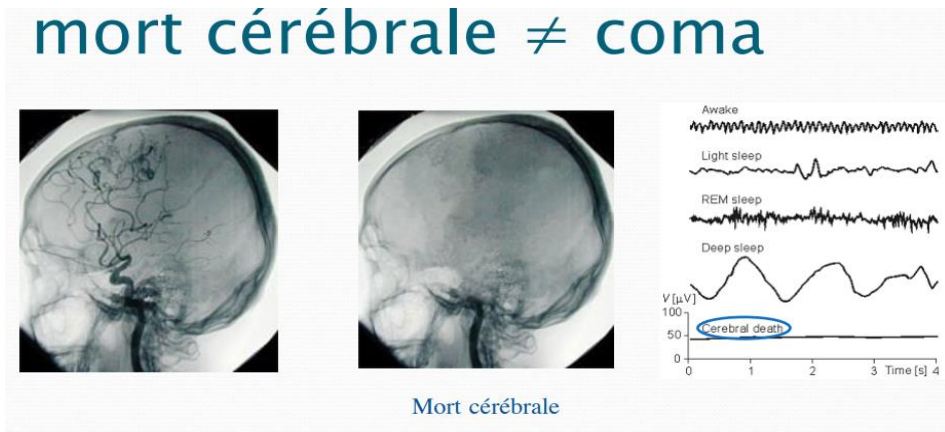
- Donneurs en mort encéphalique (75 % des dons) .
- Donneur en arrêt cardiaque (procédure dite Maastricht).
- Donneurs vivants pour les reins et le foie .

A/Définition et diagnostic de mort encéphalique

- La suspicion de **mort encéphalique est clinique. Elle nécessite, une confirmation** paraclinique . Il s'agit d'un diagnostic encadré par la loi. L'état de mort encéphalique représente environ 5 % des causes de décès en réanimation.
- Son diagnostic entraîne la déclaration du décès du patient.
- La physiopathologie est une destruction irréversible des cellules cérébrales, secondaire à un arrêt circulatoire encéphalique, le plus souvent secondaire à un processus expansif intracrânien brutal.

B Critères diagnostiques de mort encéphalique.

Conditions préalables	Absence d'éléments interférant avec l'évaluation neurologique du patient : <ol style="list-style-type: none"> 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	<ol style="list-style-type: none"> 1. Coma profond aréactif (Glasgow 3) 2. Abolition de tous les réflexes du tronc cérébral : <ol style="list-style-type: none"> a. Cornéen b. Photomoteur c. Oculocéphalogyre vertical et horizontal d. Cochléovestibulaire e. Oculocardiaque f. Toux
	<ol style="list-style-type: none"> 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)



B/Classification de Maastricht

La classification de Maastricht différencie quatre catégories de donneurs décédés après arrêt circulatoire :

- *Catégorie I : Patient décédé dès l'admission hospitalière.*
- *Catégorie II : Échec de réanimation cardio-pulmonaire.*
- *Catégorie III : Patient en attente d'arrêt cardiaque.*

La procédure dite « Maastricht 3 » concerne des patients chez qui le décès survient après une décision de limitation ou d'arrêt thérapeutique. Le prélèvement d'organes nécessite alors la mise en place immédiate après constatation du décès d'une circulation extracorporelle dont l'objectif est d'assurer la perfusion des organes en attente du prélèvement.

- **Catégorie IV : Arrêt cardiaque chez un patient en état de mort encéphalique.**

L'essentiel des prélèvements en arrêt cardiaque relève d'une procédure Maastricht 3.

C/Réglementation des donneurs vivants

- La transplantation d'organe d'un donneur vivant est plus fréquente en ALGERIE
- En Algérie .la loi (85/05) du 16/02/05 modifiée et complétée par la loi

(18/11) du 02 juillet 2018

5-CHOIX DU DONNEUR

A/ donneur cadavérique: conditions:

- état de mort cérébrale (2 EEG a 4 heures d'intervalle ou angioscanner cérébral
- pas d'inscription RNR ou de la famille
- compatibilité ABO
- pas de KC, infection,,,
- sérologies – (B, C, HIV,,)
- pas de cirrhose
- durée d'ischémie froide max de 12 h

B/ donneur vivant:

- lien de parente au premier degré(père ou mère)
- par dérogation (2 ans)
- poids du greffon sup 1% du poids receveur
- fonction hépatique nle
- compatibilité ABO
- pas de kc , pas d'infection
- sérologies -
- CI si risque opératoire élevé
- avantages: temps d'ischémie froide court, chirurgie programmée
- inconvénients: risque donneur+++

C/Donneur a cœur arrêté:

- classification de MAASTRICHT 1995
- Reins et foie
- AVC . Anoxies . Suicide . Hémorragie cérébrale
- Réfrigération des organes par une circulation extra-corporelle

6-Principes des lois de bioéthique

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**.

A/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).

B/Gratuité du don :La loi interdit toute rémunération en contrepartie de ce don.

C/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).

7-Rôle de l'Agence de biomédecine

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 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.**

AGENCE DE BIOMEDECINE

1- consentement présumé:

le prélèvement d'organe sur une personne dont la mort a été dument constatée ne peut être effectuée qu'a des fins thérapeutiques ou scientifiques

ce prélèvement peut être pratiqué dès lors que la personne n'a pas fait connaître, de son vivant, son refus d'un tel prélèvement(inscription sur le registre national de refus)

si impossibilité: proches

si mineurs: consentement de l'autorité parentale

2- règles d'attribution des greffons:

- agence de biomédecine
- super-urgences (hépatite fulminante)
- bi-greffes
- MELD – délai d' inscription sur la liste d'attente – CHC - Distance

8-Compatibilité immunologique et immunosuppression

La compréhension de la gestion des immunosuppresseurs passe par la compréhension des 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 ») :

- a) 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 + ;
- b) le **système Kell (KEL), dont l'antigène majeur K est le plus immunogène** ;
- c) 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)**.

9-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 :
 - a) **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 ;

- b) **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.**

Immunosuppresseurs : Les immunosuppresseurs sont prescrits afin de :

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

10-Rejets

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

A. Rejet hyper-aigu 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 hyper-aigu immédiat) ou dans les 4 ou 5 premiers jours post-transplantation (rejet hyper-aigu 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.

B. 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.

C. 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.

D. 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.

11-TRANSPLANTATION HEPATIQUE

- a) FOIE ENTIER: en position orthotopique après exérèse du foie natif anastomoses: cave, porte , artérielle, biliaire.
- b) foie partage: en 2 parties - lobe droit (adulte)
- lobe gauche (enfant)
- c) foie de donneur vivant: - foie droit (adulte)
- lobe gauche (enfant)
- d) TH domino:
 - neuropathie amyloïde
 - transthyretine= neuropathie 20 a 30 ans d'évolution
 - foie cadavérique patient avec NA
 - foie de la NA patient dont l'Esperance de vie < 25ans
- e) TH auxiliaire:
 - transplantation d'un foie en laissant en place le foie natif
 - hépatite fulminante
 - abandonnée actuellement

Indication TH

1 Insuffisance hépatique:

- Child C
- Child B avec ascite réfractaire, infection du liquide d'ascite, encéphalopathie
- Hépatite fulminante

2 cancers hépatiques: CHC , hépatoblastome

3 HTTP

- HD répétées après échec des traitements
- Ascite réfractaire
- Syndrome hépto-pulmonaire

4 maladies cholestatiques chroniques:

- atrésie des VB
- cholangite sclérosante primitive
- cirrhose biliaire primitive

5 maladies génétiques

- Hémochromatose
- WILSON

Contre-indications TH

- Tares majeures
- Cancers évolutifs
- Infection évolutive
- Troubles psychiatriques
- Absence de sevrage alcoolique
- Réplication virale B

Complications

1-Chirurgicales

- hémorragie
- sténose et fistule biliaire
- thrombose VP.VCI.AH

2-infectieuses

- bactérienne
- virale (CMV)
- fungique (candida)

3-Immunologiques (rejet)

4-Néoplasiques (sarcome de KAPOSI)

5-Récidive de la maladie initiale.

Conclusion

- Les greffes d'organes ,de tissus , et de cellules constituent des soins de haut niveau et reflètent le niveau de la médecine d'un pays .
- Les remplacements d'organes défectueux représentent la médecine moderne et avec l'allongement de l'espérance de vie dans notre pays, la demande ira en augmentant.
- La volonté politique permuteras sans aucun doute d'impulser un programme national de développement des greffes d'organes de tissus et de cellules