



## Item 201

# Transplantation d'organes

**N° 201. Transplantation d'organes** : aspects épidémiologiques et immunologiques ; principes de traitement ; complications et pronostic ; aspects éthiques et légaux. Prélèvements d'organes et législation

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Définition	Donneurs potentiels	
A	Définition	Tissus et organes transplantés	
B	Éléments physiopathologiques	Connaître les principales règles de compatibilité immunologique nécessaire 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	

A

## I. Tissus et organes transplantés : définitions (A)

- La transplantation est indiquée en cas de défaillance vitale d'un organe.
- Le tableau 1 résume les principales situations au cours desquelles une transplantation est envisagée.

Tableau 1. Principales indications des transplantations

Organe transplanté	Indication
<b>Rein</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuffisance rénale terminale (DFG &lt; 15 mL/min)</li> <li>• Transplantation avant (transplantation préemptive) ou après mise en dialyse</li> </ul>
<b>Foie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cirrhose lorsque les complications de l'insuffisance hépato-cellulaire et/ ou de l'hypertension portale ne peuvent être contrôlées par d'autres traitements</li> <li>• Hépatocarcinome en fonction du nombre et de la taille des tumeurs</li> <li>• Hépatite fulminante</li> <li>• Correction d'un déficit enzymatique</li> <li>• Autres situations rares (polykystose hépatique, neuropathie amyloïde...)</li> </ul>
<b>Cœur</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuffisance cardiaque sévère et irréversible malgré un traitement médical optimal de la dysfonction systolique du ventricule gauche (cardiomyopathies primitives, cardiopathies ischémiques, cardiopathies congénitales...)</li> </ul>
<b>Pancréas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabète type 1 (souvent pancréas + rein)</li> </ul>
<b>Poumons</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Emphysème, BPCO</li> <li>• Fibroses pulmonaires</li> <li>• Mucoviscidose</li> <li>• Hypertension pulmonaire primitive</li> </ul>
<b>Intestins</b>	Insuffisance intestinale (maladie constitutionnelle, malformation congénitale, syndrome du grêle court, maladies inflammatoires)

B

## II. Connaître les principales règles de compatibilité immunologiques nécessaire pour envisager une transplantation d'organe : groupe sanguin et tissulaire (HLA) (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 (qui peuvent être développés après une grossesse, une transfusion ou une transplantation antérieure). La présence de ces anticorps définit le caractère immunisé du patient. L'importance de l'immunisation peut retarder l'accès à la greffe; la recherche d'anticorps anti-HLA est recommandée tous les 3 mois pendant la période d'attente de transplantation. L'immunisation anti-HLA du patient candidat à une transplantation est un facteur de risque majeur de rejet en post-transplantation;
  - le test du **cross-match** juste avant la transplantation. Le test du cross-match réalisé de façon systématique avant la transplantation, identifie dans le sérum du receveur la présence d'anticorps cytotoxiques dirigés contre les antigènes du donneur. Ce

test consiste à incuber en présence de complément les lymphocytes du donneur (prélèvement de ganglion) et le sérum du receveur. En cas de lyse des cellules, le cross-match est positif et contre indique la transplantation rénale; en l'absence de lyse cellulaire, le test est négatif, rendant possible la transplantation rénale.

- Les acteurs principaux de la réaction allo-immune sont :
  - chez le donneur : le **complexe majeur d'histocompatibilité** à la surface des cellules du greffon ;
  - chez le receveur : les lymphocytes T (qui jouent un rôle majeur dans le rejet cellulaire au cours duquel les lymphocytes T activés infiltrent le greffon) ; lymphocytes B (qui jouent un rôle majeur dans le rejet humoral où les anticorps anti-HLA ciblent l'endothélium du greffon).

## B

### III. Aspects épidémiologiques, résultats des transplantations d'organes et organisation administrative (B)

#### A. Aspects épidémiologiques

- Il y a en France une pénurie d'organes. Les besoins excèdent largement les possibilités de transplantation. Le degré de pénurie peut être évalué par le nombre de candidats à la transplantation rapporté au nombre de greffons disponibles. En 2022, ce chiffre est de 1,4 pour la transplantation pulmonaire, 1,8 pour la transplantation cardiaque, 1,9 pour la transplantation hépatique, 3,2 pour la transplantation pancréatique et 4,4 pour la transplantation rénale.
- L'évolution du nombre total de candidats inscrits dans l'année donne une idée de la progression des inscriptions pour une transplantation d'organes : 14 537 en 2009, 24 791 en 2018, soit un gain de 70 % en 10 ans.
- Le nombre d'organes transplantés peut être utilisé comme indicateur d'activité de greffe (tableau 2). L'augmentation de cette activité se confirme puisqu'il y a eu 5 805 transplantations d'organes en 2018, alors qu'il y en avait eu 4 580 en 2009, soit un gain de 27 % en 10 ans.

Tableau 2. Accès à la transplantation des principaux organes (2022)

Transplantation	Rein	Foie	Cœur	Pancréas	Poumon	Cœur – Poumon	Intestin	TOTAL
Nombre d'inscrits au 1 <sup>er</sup> janvier 2023 sur liste d'attente active	9 816	588	201	102	112	8	2	<b>10 829</b>
Nouveaux inscrits dans l'année 2022	5 260	1 741	453	117	339	9	2	<b>7 921</b>
Nombre total de candidats dans l'année 2022	23 572	3 219	893	310	516	22	6	<b>28 538</b>
Nombre de patients transplantés en 2022 (dont donneurs vivants)	3 377 (514)	1 294 (22)	411	70	334	8	1	<b>5 495 (536)</b>
Nombre de patients décédés en liste d'attente en 2022	690	243	61	4	16	1	0	<b>1 015</b>

Source : Rapport médical et scientifique pour l'année 2022 de l'Agence de la Biomédecine.

## 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 estimées selon la méthode de Kaplan Meier**, calculée pour la survie de l'organe transplanté (tableau 3) et pour la survie du receveur (tableau 4).
- La survie actuarielle varie selon les organes transplantés.

Tableau 3. **Survie des greffons (arrêt de fonction et/ou décès)**

Survie du greffon	Rein (2007-2021)	Foie (1 <sup>re</sup> greffe) (2011-2021)	Cœur (1 <sup>re</sup> greffe) (2004-2021)	Poumon Bi (2004-2021)	Cœur – Poumons (2004-2021)	Pancréas – Rein (2007-2021)	Pancréas isolé (2007-2021)
à 1 an ( % )	91,6	85,1	77,1	81,2	65,5	79,1	69,7
à 10 ans ( % )	56,6	NO	54,6	NO	36,1	61,9	46,9

NO : non observable

Source : Rapport médical et scientifique pour l'année 2022 de l'Agence de la Biomédecine.

Tableau 4. **Survie des receveurs**

Survie des receveurs	Rein (2012-2014)	Foie (2011-2021)	Cœur (1 <sup>re</sup> greffe) (2004-2021)	Poumon Bi (2004-2021)	Cœur – Poumons (2004-2021)
à 1 an ( % )	96,7	88,1	77,4	81,5	65,9
à 10 ans ( % )	66,0	NO	55,4	48,6	40,3

NO : non observable

Source : Rapport médical et scientifique pour l'année 2022 de l'Agence de la Biomédecine.

## 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.
- L'Agence de la Biomédecine assure la gestion de la liste des patients inscrits sur la liste d'attente de transplantation, la répartition et l'attribution des greffons selon un système de scores.
- Règles d'attribution :
  - les principes d'appariement suivent des critères d'équité (durée d'attente sur liste, durée de dialyse, difficulté d'accès à la greffe), des critères d'efficacité (appariement HLA donneur-receveur, appariement en âge) et des critères de faisabilité (distance entre le prélèvement et la transplantation). Ces principes varient en fonction des organes : ainsi les critères de taille du donneur et du receveur sont importants en transplantation d'organes thoraciques ou de foie ;

- l'attribution des organes obéit à des **règles** qui répondent aux deux principes d'**utilité** (efficacité) et de **justice** (équité). Le patient doit être **inscrit sur la liste nationale d'attente** gérée par l'Agence de la Biomédecine pour se voir attribuer un greffon;
- s'y associent des critères de **priorités** qui dépendent de l'urgence de la transplantation (ex: hépatite fulminante) et de la difficulté à trouver un receveur compatible (ex: receveur hyperimmunisé);
- un système de score, intégrant les paramètres d'appariement entre donneur et receveur potentiel, est calculé à chaque greffon disponible et permet d'attribuer le greffon.

A

#### IV. Grands principes de la loi de bioéthique concernant le don d'organe : définition (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 actuellement régis par les lois de bioéthique de 1994, qui repose sur **le principe du consentement présumé** ainsi formulé : « 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 » (tableau 5). Toutefois, il est stipulé que « si le médecin n'a pas directement connaissance de la volonté du défunt, **il doit s'efforcer de recueillir le témoignage de ses proches** ».
- De plus, il existe un **registre national des refus** 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 1<sup>er</sup> 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 taux d'opposition au prélèvement en France est estimé à 32 %.**

Tableau 5. 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)
1 <sup>re</sup> 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 <b>d'au moins 2 ans</b> avec le receveur Comités donneurs vivants avant la greffe Suivi annuel des donneurs vivants après la greffe
2 <sup>e</sup> 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 <b>depuis au moins 2 ans</b> avec le receveur • dons croisés de reins limités à deux couples donneurs-receveurs Protection sociale des donneurs vivants
3 <sup>e</sup> révision de la loi de bioéthique (2021)	Dons croisés de reins limités à six couples donneurs-receveurs

A

## V. Les différents types de donneurs (A)

- Il existe 3 catégories de donneurs d'organe :
  - les donneurs en **état de mort encéphalique** qui représentent la majorité des donneurs (tableau 6) ;
  - les donneurs décédés après arrêt circulatoire (DDAC). Cette source de donneurs est autorisée en France depuis 2005 pour la catégorie Maastricht II et depuis 2014 pour les personnes décédées des suites d'un arrêt cardiaque après une limitation ou un arrêt des thérapeutiques (classification Maastricht III). Actuellement, seuls les reins et les foies sont pour prélevés à partir des donneurs Maastricht III ;
  - les donneurs **vivants**.

A

### A. Le donneur en état de mort encéphalique (A)

- **La principale source de donneurs** d'organes solides est constituée des donneurs en état de mort encéphalique. La France a été le premier pays à encadrer la définition de la mort encéphalique (tableau 6).
- **Les critères de la mort encéphalique** sont très rigoureux et ont été encore renforcés et précisés par un décret du 2 décembre 1996 (tableau 6). Les médecins établissant le constat de la mort cérébrale et ceux qui effectuent le prélèvement ne peuvent appartenir à la même équipe et doivent faire partie de services distincts.

Tableau 6. Définition de la mort encéphalique (rang A) et critères diagnostiques (rang B)

<b>Définition</b>	Destruction définitive et irréversible de l'encéphale
<b>Critères cliniques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Absence totale de conscience et d'activité motrice spontanée</li> <li>• Abolition de tous les réflexes du tronc cérébral</li> <li>• Absence totale de ventilation spontanée vérifiée par une épreuve d'hypercapnie</li> </ul>
<b>Critères paracliniques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>2 électro-encéphalogrammes</b> nuls et aréactifs pendant <b>30 minutes</b> réalisés à <b>4 heures d'intervalle</b></li> <li>• <b>Ou bien angiographie cérébrale</b> objectivant l'arrêt de la circulation encéphalique</li> </ul>

B

**B. Le donneur à cœur arrêté (B)**

- La loi française permet depuis le 2 août 2005 le recours à des donneurs décédés après arrêt circulatoire (DDAC). Le décret n° 2005-949 relatif aux conditions de prélèvement des organes, des tissus et des cellules autorise en effet les prélèvements « sur une personne décédée présentant un arrêt cardiaque et respiratoire persistant ».
- En France, cette nouvelle autorisation a d'abord conduit en 2005 au prélèvement de reins de donneurs ayant présenté un arrêt cardiaque extra-hospitalier dit « non contrôlé » (Donneurs dits Maastricht II), puis récemment, en 2014, aux donneurs DDAC ayant présenté un arrêt circulatoire survenant en réanimation dans les suites d'une décision d'arrêt des thérapeutiques actives (Donneurs dits Maastricht III).
- Une fois la preuve du décès obtenue par l'enregistrement d'une durée de 5 min d'un électrocardiogramme sans complexes QRS ou avec des complexes agoniques < 5 par min, 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.

A

**C. Le donneur vivant : principes de prise en charge (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 5).
- Le cercle de donneurs vivants potentiels comporte : apparenté (famille élargie), conjoint, toute personne apportant la preuve d'une vie commune d'au moins 2 ans avec le receveur, toute personne apportant la preuve d'un lien affectif étroit et stable depuis au moins 2 ans avec le receveur, don croisé.
- Le don croisé est une organisation particulière de transplantation rénale avec donneur vivant autorisé par la loi de bioéthique du 7 juillet 2011, envisagée lorsque le proche qui souhaite donner n'est pas compatible avec le patient receveur.
- La transplantation à donneur vivant est essentiellement développée en transplantation rénale (15,2 % en 2022) et à en moindre degré en transplantation hépatique (1,5 % en 2022).
- Le projet de transplantation rénale avec donneur vivant comporte plusieurs avantages :
  - 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 ayant 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 extrarénale.

- L'évaluation médicale pré-don 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 de 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.

## B

## VI. Les principales classes d'immunosuppresseurs utilisés en transplantation d'organe (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).
- En l'absence de traitement immunosuppresseur, le rejet d'un organe allogénique est **inéductible**. Toute la difficulté consiste à donner la **dose adéquate** de façon à prévenir le rejet tout en évitant les complications toxiques, infectieuses et néoplasiques liées à un excès d'immunosuppression.
- Certaines **règles** doivent être observées :
  - **ne jamais arrêter le traitement immunosuppresseur** ;
  - utiliser un **monitoring pharmacologique** pour les immunosuppresseurs à marge thérapeutique étroite pour les maintenir dans la fourchette thérapeutique par le dosage de la concentration sanguine ;
  - prendre en compte les **interactions médicamenteuses**, en particulier avec les inhibiteurs et les inducteurs enzymatiques du cytochrome P450 3A4.
- Les immunosuppresseurs ont pour principales cibles **l'activation et la prolifération lymphocytaire T** selon différents niveaux d'action résumés dans le tableau 7. Dans de rares cas, en particulier au cours de la prévention ou du traitement des rejets humoraux, des immunosuppresseurs ciblant le lymphocyte B y sont associés.
- Les protocoles d'immunosuppression sont variés et sont **adaptés** au risque immunologique, à l'âge du receveur, à la qualité du greffon, au risque infectieux...
- **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 déplétants (patients à haut risque immunologique), 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 schéma de référence actuel associe un inhibiteur de la calcineurine (tacrolimus plutôt que ciclosporine), un anti-prolifératif (mycophénolate) et des corticoïdes.
  - Des schémas alternatifs sont parfois initiés pour limiter les effets indésirables des corticoïdes (arrêt secondaire ou protocole sans corticoïdes) ou pour limiter la néphrotoxicité des inhibiteurs de la calcineurine (inhibiteurs de m-TOR ou bélatcept).

Tableau 7. 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

## POUR EN SAVOIR PLUS

### Bases immunologiques du rejet d'allogreffe

- En transplantation d'organes, les molécules étrangères (non-soi) du **complexe majeur d'histocompatibilité** (CMH) du donneur exprimé à la surface des cellules du greffon sont la principale cible du système immunitaire. Les lymphocytes T (LT) du receveur jouent un rôle majeur dans cette réaction allogénique qui est à la base du rejet aigu à médiation lymphocytaire T.
- La reconnaissance de l'alloantigène se fait entre le récepteur du LT (TCR) et les molécules du CMH. Cette interaction transmet un **premier signal d'activation lymphocytaire** qui ne suffit pas à lui seul pour activer totalement la cellule. Il faut un **deuxième signal, dit de co-stimulation** pour obtenir une activation complète (cf. figure 1).
- L'action conjointe des signaux 1 et 2 aboutit à la production par le lymphocyte T activé de cytokines, dont l'IL-2. L'IL-2, par une action paracrine mais également autocrine en se fixant sur le récepteur de l'IL-2 présent à la surface du LT, délivre un troisième signal de prolifération cellulaire. Ce troisième signal passe par la voie intracellulaire mTOR (*mammalian target of rapamycine*) qui fait entrer le LT en phase de prolifération cellulaire qui requiert la synthèse des bases puriques et pyrimidiques.

### Action des immunosuppresseurs

- La déplétion des LT peut être obtenue par des anticorps polyclonaux (Thymoglobuline®, Grafalon®).
- Le signal 1 est bloqué par les inhibiteurs de la calcineurine, la ciclosporine (Neoral®, Sandimmun®) et le tacrolimus (Prograf®, Adoport®, Advagraf®, Conféroport®, Envarsus®).
- Le signal 2 de co-stimulation est bloqué par une protéine de fusion, le bélatcept (Nulojix®).
- Le signal 3 d'activation de la prolifération est bloqué par l'anticorps anti-CD25 basiliximab (Simulect®), les molécules inhibitrices de mTOR, le sirolimus (Rapamune®) et l'évérolimus (Certican®) et les anti-métabolites, l'acide mycophénolique (Cellcept®, Myfortic®) et l'azathioprine (Imurel®).

### Mécanismes de la réponse allo-immune.

#### Reconnaissance de l'alloantigène (figure 1)

- Schématiquement, la reconnaissance de l'antigène du donneur est directe (le lymphocyte T du receveur reconnaît directement le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) d'une cellule du donneur) ou indirecte (un peptide antigénique du complexe CMH du donneur est présenté par le complexe CMH du receveur au lymphocyte T du receveur). C'est le premier signal (interaction CMH/TCR), qui n'active les lymphocytes T que si les molécules de co-stimulation entrent en contact (signal 2, interaction CD80/CD86 avec CD28). La calcineurine est alors activée et déphosphoryle le facteur transcriptionnel NFAT (*Nuclear Factor of Activated T cells*) qui sera alors transloqué dans le noyau. NFAT se fixe alors sur des éléments de réponse de l'ADN et induit la transcription de gènes impliqués dans l'activation et la prolifération lymphocytaire, en particulier l'IL2. L'IL2 sera sécrétée et pourra activer son récepteur à la surface du LT. L'activation du récepteur de l'IL2 délivre à la cellule un signal de prolifération (troisième signal) qui, par l'intermédiaire de mTOR, conduit à l'entrée de la cellule dans le cycle cellulaire et la prolifération clonale des lymphocytes T. La cellule utilise des bases puriques et pyrimidiques pour proliférer.

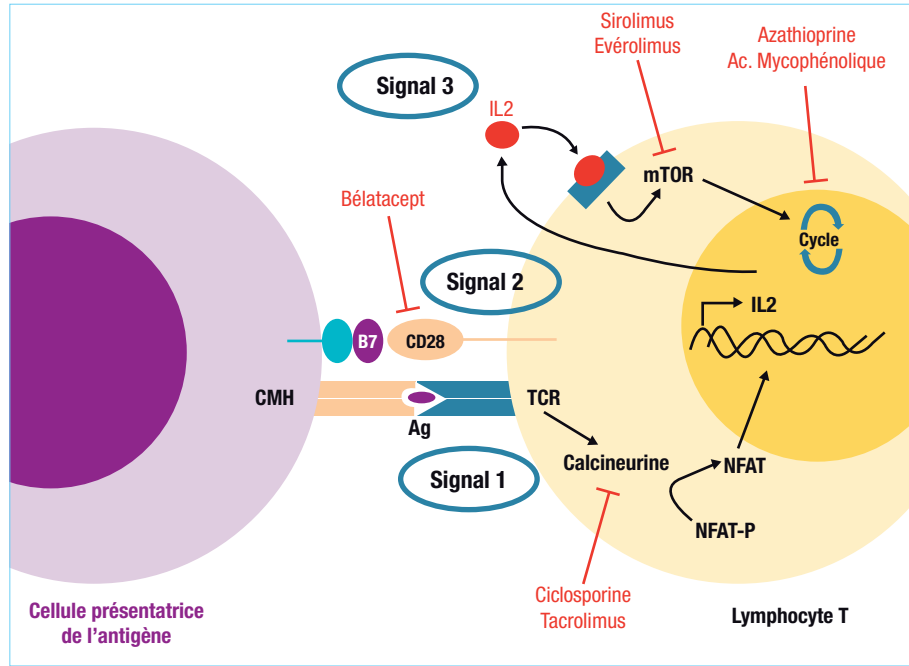


Figure 1.

# Fiche flash

## 1. Épidémiologie et résultats de la transplantation d'organes

- La transplantation est indiquée en cas de défaillance vitale d'un organe.
- 5 805 transplantations d'organes en 2018 (pour 24 791 candidats à la greffe dans l'année 2018).
- Survie actuarielle à 10 ans:
  - à 10 ans en rein (donneur décédé): survie patient 73,6 %, greffon 57,5 %;
  - à 10 ans en rein (donneur vivant): survie patient 88,6 %, greffon 74,4 %;
  - à 5 ans en foie: survie patient 74,5 %; greffon 70,6 %;
  - à 10 ans en cœur: survie patient 56,8 %; greffon 56,2 %.

## 2. Aspects éthiques des transplantations d'organes solides

- 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.

## 3. Aspects légaux

### a. Prélèvement chez un donneur décédé

- Deux types de donneurs décédés: donneurs en mort encéphalique et donneurs décédés après arrêt circulatoire.
- Règles de sécurité sanitaire: évaluation du risque de transmission d'une maladie infectieuse, traçabilité.

### b. Prélèvement chez un donneur vivant (organes concernés: rein, foie)

- Sujet majeur informé et consentant.
- Consentement vérifié par: Comité Donneurs vivants; président du tribunal judiciaire.
- Personne concernée: apparenté (famille élargie), conjoint, toute personne apportant la preuve d'une vie commune d'au moins 2 ans avec le receveur, toute personne apportant la preuve d'un lien affectif étroit et stable depuis au moins 2 ans avec le receveur; don croisé.

## 4. L'agence de la biomédecine

- Gestion de la liste des patients inscrits sur la liste d'attente de transplantation, répartition et attribution des greffons selon un système de scores auxquels s'ajoutent éventuellement des critères de priorité.

## 5. Règles de compatibilité et bases immunologiques du rejet d'allogreffe

- La transplantation se fait dans la grande majorité des cas en situation ABO et HLA compatible.
- Trois acteurs principaux de la réaction de rejet:
  - chez le donneur: Complexe Majeur d'Histocompatibilité à la surface des cellules du greffon;
  - chez le receveur:
    - **lymphocytes T** (rôle majeur dans le rejet cellulaire au cours duquel les lymphocytes T activés infiltrent le greffon et attaquent l'épithélium tubulaire),
    - **lymphocytes B** (rôle majeur dans le rejet humoral où les anticorps anti-HLA ciblent l'endothélium des capillaires péri-tubulaires et glomérulaires).
- Le **test du cross match** est nécessaire avant toute transplantation rénale.

## 6. Principes du traitement immunosuppresseur

- Cibles: activation et prolifération lymphocytaire:
  - déplétion des lymphocytes T circulants (Ac anti-lymphocytaires);
  - inhibition du 1<sup>er</sup> signal d'engagement du récepteur T (ciclosporine, tacrolimus, corticoïdes);
  - inhibition du deuxième signal (bélatcept);
  - inhibition du troisième signal:
    - inhibition de l'action de l'IL-2 sur son récepteur (basiliximab),
    - inhibiteurs de mTOR (sirolimus, évérolimus),
    - inhibition de la prolifération cellulaire (acide mycophénolique, azathioprine).
- Nécessité d'un traitement d'induction et d'un traitement d'entretien qui associe deux à trois immuno-suppresseurs de classe différente.

## TRANSPLANTATION D'ORGANES – ITEM 201

- ▶ **Q1.** Parmi les propositions suivantes, quelles sont les conditions requises pour effectuer un prélèvement d'organes sur une personne en état de mort encéphalique ?
  - A. Absence totale de conscience et d'activité motrice spontanée
  - B. Absence de tous les réflexes du tronc cérébral
  - C. Absence totale de ventilation spontanée vérifiée par une épreuve d'hypercapnie
  - D. Un électroencéphalogramme nul et aréactif enregistré pendant 30 min à 12 h d'intervalle
  - E. Nécessité de l'autorisation des proches pour le prélèvement
  
- ▶ **Q2.** Parmi les propositions suivantes, la (les) quelle(s) est (sont) exacte(s) ?
  - A. Le taux d'opposition au don d'organes est estimé actuellement en France à 45 %
  - B. Il est possible de prélever un donneur décédé après arrêt circulatoire
  - C. La transplantation nécessite une compatibilité entre le donneur et le receveur dans les systèmes ABO, rhésus et HLA
  - D. L'interrogation du registre national des refus est systématique avant tout prélèvement d'organe sur donneur décédé
  - E. Tous les sujets en mort encéphalique sont considérés par défaut comme donneurs potentiel en France
  
- ▶ **Q3.** Parmi les propositions suivantes, la (les) quelle(s) est (sont) exacte(s) ?
  - A. Les immunosuppresseurs ont pour principales cibles l'activation et la prolifération lymphocytaire T
  - B. Les inhibiteurs de mTOR (sirolimus, éverolimus) sont des inhibiteurs de l'activation lymphocytaire
  - C. Les globulines anti-lymphocytes induisent une lymphopénie
  - D. Les inhibiteurs de base purique inhibent la prolifération lymphocytaire
  - E. Le traitement immunosuppresseur d'entretien peut généralement être arrêté après la première année de transplantation
  
- ▶ **Q4.** Parmi les propositions suivantes, la (les) quelle(s) est (sont) exacte(s) ?
  - A. Un test du cross match positif sur le dernier serum pré-transplantation contre-indique la transplantation rénale
  - B. L'immunisation anti-HLA du patient candidat à une transplantation est un facteur de risque majeur de rejet en post-transplantation
  - C. Le test du cross match consiste à mettre en présence les lymphocytes du donneur et le sérum du receveur
  - D. Le test du cross match consiste à mettre en présence le sérum du donneur et les lymphocytes du receveur
  - E. Pour les transplantations rénales à partir de donneur vivant, donneur et receveur doivent avoir le même groupe sanguin

# FOCUS ECOS

SDD et principaux attendus d'apprentissage *spécifiques* en lien avec l'item

## Suivi du patient immunodéprimé SDD-291

1. Identifier le type de déficit immunitaire, son caractère primitif/secondaire et sa sévérité
2. Colliger l'histoire des complications infectieuses
3. Effectuer un examen clinique à la recherche d'une maladie infectieuse opportuniste
4. Expliquer les situations à risque de complications infectieuses
5. Expliquer la conduite à tenir en cas de survenue de signes d'infection
6. Identifier les indications prophylactiques vaccinales ou médicamenteuses
7. Expliquer les bénéfices et les effets indésirables des traitements prophylactiques
8. Expliquer les bénéfices de la vaccination de l'entourage proche
9. Planifier le suivi du patient en fonction du type de déficit immunitaire

## ■ ÉLÉMENTS D'APPRENTISSAGE COMPLÉMENTAIRES POUR LES ECOS

Les différents types de déficit immunitaire, les risques encourus et leurs mesures préventives (291/1)

Types de déficit immunitaire	Causes	Risque infectieux	Mesures préventives
Déficit de l'immunité innée	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Constitutionnelles</li> <li>• Leuconeutropénie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bactéries pyogènes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prévention et traitement de la neutropénie</li> </ul>
Déficit de l'immunité humorale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Constitutionnelles (DICV...)</li> <li>• Acquis (anticorps anti-CD20, asplénisme)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Germes encapsulés (pneumocoque, hemophilus, méningocoque)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vaccinations</li> <li>• Vaccinations de l'entourage</li> <li>• Supplémentation en immunoglobulines en cas de déficit</li> </ul>
Déficit du complément et asplénisme	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Déficiences constitutives ou induites (bloqueurs du complément anti-C5) de la voie du complément</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Germes encapsulés (pneumocoque, hemophilus, méningocoque)</li> <li>• Paludisme (asplénie)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vaccinations</li> <li>• Antibioprophylaxie</li> </ul>
Déficit de l'immunité cellulaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Constitutionnelles</li> <li>• Acquis (VIH, immunosuppresseurs utilisés en transplantation et dans les pathologies auto-immunes)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bactéries pyogènes (infections pulmonaires, infections urinaires)</li> <li>• Bactéries opportunistes (nocardiose, légionnellose, mycobactéries atypiques, tuberculose...)</li> <li>• Virus (CMV, BK virus...),</li> <li>• Parasites (pneumocystoses, toxoplasmose, microsporidie, cryptosporidies...)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vaccinations</li> <li>• Vaccinations de l'entourage</li> <li>• Antibioprophylaxie par Bactrim®</li> </ul>

### Planifier le suivi du patient en fonction du type de déficit immunitaire (291/9)

#### Risques infectieux, tumoraux et cardiovasculaires de l'immunosuppression

##### 1. Les complications infectieuses

Le risque infectieux est une cause majeure de morbi-mortalité chez l'immunodéprimé et est lié :

- au type de déficit immunitaire ;
- à la dose cumulée d'immunosuppression ;
- aux facteurs environnementaux nosocomiaux (eau, salle d'opération, air conditionné) ;
- à la présence de matériel étranger : cathéters centraux, sondes urinaires ;
- à l'état nutritionnel et métabolique (diabète) ;
- du délai post-transplantation

Tout tableau infectieux chez un transplanté doit être **expertisé rapidement** et un diagnostic étiologique porté sans retard.

##### 2. Complications tumorales

Comparée à celle de la population générale, l'incidence de certains cancers, en particulier les cancers viraux induits, est augmentée en cas d'immunosuppression :

- les cancers cutanés (en particulier les carcinomes épidermoïdes) ;
- les syndromes lymphoprolifératifs ;
- les maladies de Kaposi...

L'incidence des autres cancers est variable :

- augmentée par rapport à la population générale (rein, vulve, pénis, col utérin) ;
- ou comparable (poumon, prostate, colon, corps de l'utérus).

##### 3. Les complications cardiovasculaires et métaboliques

Chez le transplanté rénal, la maladie cardiovasculaire est plus élevée que dans la population générale du même âge et du même sexe et responsable d'une importante morbi-mortalité.

Aux facteurs de risque classiques (HTA, diabète, dyslipidémie, tabac, obésité) s'ajoutent spécifiquement :

- la maladie cardiovasculaire associée à la maladie rénale chronique ;
- l'insuffisance rénale liée à la dysfonction chronique du greffon ;
- les effets indésirables des traitements immunosuppresseurs ;
- le **diabète de novo post-transplantation** (NODAT, *New Onset Diabetes After Transplantation*) constitue une des principales complications métaboliques survenant après transplantation. On estime son incidence à 10 à 20 % à 1 an post-transplantation. Il est secondaire à des facteurs liés au receveur (âge plus élevé, sexe masculin, histoire familiale de diabète, surpoids, origine afro-américaine et sud-américaine, l'infection par le VHC...) et à des facteurs liés à la transplantation, en particulier à la nature des immunosuppresseurs (corticoïdes, inhibiteurs de la calcineurine, inhibiteurs de mTOR). Il est associé à une augmentation de la mortalité cardiovasculaire mais aussi à une diminution de la survie des greffons rénaux... ;
- l'**hypertension artérielle** a une prévalence très élevée. Son étiologie est multifactorielle :
  - hypertension préexistante à la transplantation,
  - immunosuppresseurs : corticostéroïdes, ciclosporine, tacrolimus,
  - néphropathie d'allogreffe,
  - récurrence de la néphropathie initiale sur le greffon,
  - sténose de l'artère rénale du greffon,
  - reins natifs ;
- la **dyslipidémie** : complication fréquente concernant environ 60 % des greffés, l'hyperlipidémie expose au risque de survenue de maladies cardiovasculaires. Elle peut être favorisée par certains immunosuppresseurs (corticoïdes, inhibiteurs de mTOR).

**Proposition de schéma de surveillance du patient transplanté rénal (à titre indicatif)**

Suivi	4 à 6 premiers mois	7 à 12 mois	Au-delà de 1 an
<b>Surveillance clinique</b>			
Examen clinique, pression artérielle, indice de masse corporelle, effets indésirables et observance des immunosuppresseurs	1 fois/1-2 semaines	1 fois/mois	1 fois/1-4 mois
Mesure de la taille	1 fois/an		
Examen cutanéomuqueux	1 fois/an en l'absence d'antécédent néoplasique cutané Tous les 3 à 6 mois en cas d'antécédent néoplasique cutané		
Suivi cardiologique (incluant ECG et échocardiographie)	Annuellement (la nécessité et la fréquence d'examens complémentaires – test d'effort, doppler de l'aorte, des troncs supra-aortiques et des artères des membres inférieurs — sera appréciée par le cardiologue)		
<b>Surveillance biologique</b>			
NFS, ionogramme sanguin, glycémie à jeun, calcémie, bilan hépatique, créatininémie et estimation du DFG, protéinurie, bandelette urinaire et ECBU si +	1 fois/1 à 2 semaines	1 fois/mois	1 fois/1 à 4 mois
Suivi pharmacologique des immunosuppresseurs	1 fois/1 à 2 semaines	1 fois/mois	1 fois/1 à 4 mois
	En cas d'adaptation posologique, de risque d'interaction ou de dégradation de fonction du greffon		
HbA1c	à J0, 3 mois puis annuellement ou 4 fois/an chez le diabétique		
Bilan lipidique	Tous les 6 mois		
Uricémie	1 x/an		
Dosage de la vitamine 25(OH)D et PTH	à 3 mois	à 12 mois	1 x/an
	Fréquence à adapter au degré de dysfonction rénale		
Anticorps anti-HLA	1 x/an, en cas de rejet, après le traitement d'un rejet aigu humoral, en cas de diminution de l'immunosuppression ou d'événement immunisant		
PCR CMV	Suivi longitudinal en cas de stratégie de traitement préemptif de l'infection à CMV ; En cas de signes cliniques et biologiques évocateurs ou pour le suivi du traitement curatif d'une maladie à CMV		
PCR BK virus sanguine	1 x/mois	Tous les 3 mois	1 x/an pendant 2 ans
PCR EBV	1 fois/3 mois chez les D+/R-		
Anticorps anti-Hbs	1 x/an		
PCR HBV	Tous les 3 mois en cas d'hépatite chronique B traitée		
TP, alfa fœto-protéine	1 x/an en cas d'hépatite chronique B ou C		
<b>Surveillance histologique</b>			
Biopsie du greffon	En cas d'altération inexplicquée de la fonction rénale ou d'apparition ou d'aggravation de protéinurie		
<b>Suivi radiologique</b>			
Échographie et doppler du greffon	En cas de dégradation de la fonction rénale ou d'apparition d'une hypertension artérielle		
Échographie de l'appareil urinaire (reins natifs et greffon)	1 fois/an, et en cas d'hématurie micro ou macroscopique (dans ce cas couplé à d'autres examens : scanner, cystoscopie...)		
Ostéodensitométrie	Avant la transplantation et 6 mois après ; si ce dernier est normal, l'examen densitométrique est répété tous les 2 ans, sinon, ou en cas de corticothérapie à fortes doses, il est répété tous les ans		
Échographie du foie	1 x/an en cas d'hépatite chronique B ou C		
Scanner du thorax « basse intensité »	1 x/an en cas de tabagisme		

## ■ AMORCES D'ECOS EN LIEN AVEC LES SDD

Vous voyez en consultation un patient transplanté rénal depuis 2 mois accompagné de son conjoint. Vous souhaitez lui rappeler les mesures de prévention des risques liés à l'immunosuppression.

Vous devez en moins de 8 minutes : détailler les différentes complications liées à l'immunosuppression et expliquer les mesures de prévention.