

PÉNURIE D'ORGANES

Les prélèvements à cœur arrêté: une source d'organes trop souvent oubliée?

La transplantation est aujourd'hui victime de son succès. Les procédures de prélèvement à cœur arrêté se doivent de respecter les règles d'éthique et les dispositions légales en la matière. La pénurie relative d'organes sera partiellement comblée lorsqu'elles seront appliquées dans une majorité d'hôpitaux du pays.

Olivier Detry, Arnaud De Roover, Pierre Damas, Josée Monard, Marie-France Hans, Marie-Hélène Delbouille et Jean-Paul Squifflet





Dr Jean-Paul Squifflet

Chef de service associé
du département de
chirurgie abdominale,
endocrinienne et de
transplantation au
CHU de Liège

Chirurgien
endocrinologue au
CHIREC à Bruxelles et au
CHC Saint-Joseph à Liège

Professeur de chirurgie
à l'Université de Liège

Jean-Paul.Squifflet
@chir-transplantation.be

La découverte de nouveaux médicaments immuno-suppresseurs de plus en plus puissants a entraîné une large extension des indications de transplantation. Actuellement, il n'est pas rare de greffer un rein à un patient âgé de plus de 70 ans dont l'espérance de vie est supérieure à 5 ou 10 années au moment de son inscription.

Même si la Belgique est l'un des premiers pays au monde à transplanter plus de 75 organes/million d'habitants (figure 1)¹, il n'en reste pas moins vrai que des patients actuellement sur liste d'attente meurent, faute d'être transplantés à temps (tableau 1)².

DEUX SOURCES D'ORGANES

Il existe deux grandes sources d'organes: ceux provenant de donneurs vivants et ceux de donneurs décédés.

- La première source, qui est la seule dans certains pays, pour des raisons culturelles ou légales, reste limitée aux organes pairs comme les reins et les lobes pulmonaires et/ou aux organes divisibles comme le foie, le pancréas et l'intestin.

Encore faut-il que le donneur soit compatible et qu'il ne présente aucune contre-indication au don, que sa santé lui permette de subir une intervention dont le risque est certes minime, mais sûrement pas nul (pour un lobe hépatique par exemple). Les centres de transplantation belges ont unis leurs efforts et envisagent d'échanger les organes (reins) entre deux voire trois paires de donneurs vivants/ receveurs où en l'absence de contre-indications au don, il existe une incompatibilité entre chaque donneur et receveur au sein d'une même paire. De tels échanges sont régulièrement effectués aux Pays-Bas et entre certains centres américains.

- Pour la majorité des patients n'ayant pas la chance d'avoir un donneur vivant ou la possibilité de participer à ce type d'échange, les donneurs décédés restent la source primordiale d'organes. Ceux-ci peuvent être prélevés à «cœur battant», en état de mort cérébrale, ou à «cœur arrêté», après arrêt cardiovasculaire, en état de mort cardiaque.

“La cause la plus fréquente de décès est celle qui survient dans le décours d'un arrêt cardiovasculaire irréversible”

LES PRÉLÈVEMENTS D'ORGANES À CŒUR BATTANT = HEART BEATING DONORS (HBD)

La mort cérébrale correspond à la destruction irréversible de l'encéphale, du tronc cérébral, du cervelet et de la moelle épinière jusqu'en C1-C2, bref du contenu de la boîte crânienne. Elle a été décrite par Mollaret, réanimateur français, dans le but d'arrêter toute manœuvre inutile et coûteuse chez des patients décédés.

C'est en juin 1963 que le Professeur Alexandre a appliqué en Belgique et pour la première fois au monde, ce concept de mort cérébrale aux prélèvements d'organes sur cadavre, en prélevant des reins, réalisant la première greffe rénale cadavérique couronnée de succès^{3,4}. C'était la voie ouverte aux prélèvements d'autres organes dont, chronologiquement en Belgique, le foie, les poumons, le cœur, le pancréas et les intestins.

Ce concept a été largement accepté dans d'autres pays et aux USA. Cependant, il a fallu attendre plus de 20 ans, soit le 13 juin 1986, pour obtenir une loi sur le don d'organes et la transplantation et un cadre légal aux prélèvements sur cadavre⁵.

Grâce à cette loi, de nombreux patients ont pu bénéficier d'une transplantation dans notre pays à partir d'un organe provenant de donneurs décédés. La Belgique est depuis 20 ans parmi les cinq pays au monde où le taux de donneurs d'organes effectifs par million d'habitants est le plus élevé, et ce taux est globalement identique dans les différentes régions du pays. Mais la limitation du nombre de personnes décédant en état de mort cérébrale a fait rechercher d'autres sources de donneurs dont l'une, longtemps négligée, est celle des donneurs à cœur arrêté.

Figure 1

Nombre d'organes transplantés par million d'habitants provenant de donneurs décédés en 2005 (Données 2005 du Conseil de l'Europe).

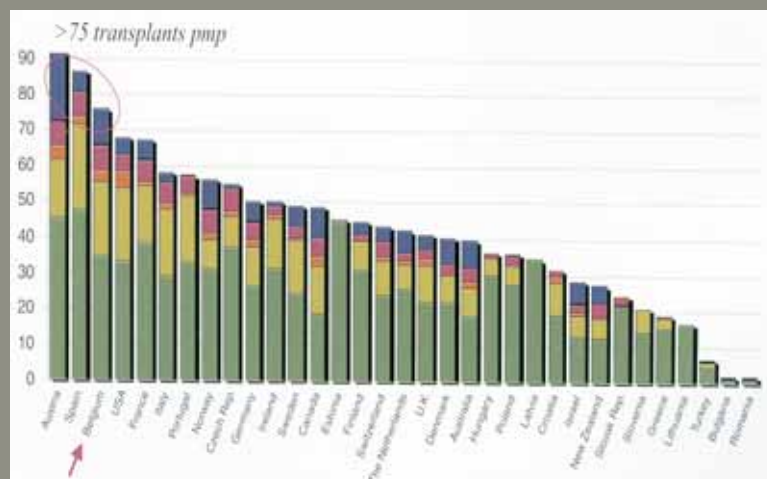


Tableau 1

- Nombre de transplantations effectuées en Belgique de 1999 à 2005, par organe et par année. Nombre correspondant de patients inscrits en liste d'attente pour les mêmes périodes et mortalité – globale par année et par classe 2005 – sur liste d'attente. Nombre d'organes prélevés en 2005 et utilisés pour une transplantation.

Transplantation: historique (source: Eurotransplant)

		Rein	Foie	Foie (split)	Pancréas	Rein + Pancréas	Cœur	Cœur + Pancréas	Poumons	Totaux
Transplantations	1999	438	177			33	91	5	28	772
	2000	452	194			30	84	6	37	803
	2001	356	202	3	2	21	80	4	43	711
	2002	335	186	8	10	19	80	5	44	687
	2003	405	212	23	12	29	88	1	68	838
	2004	335	183	20	6	18	70	3	61	696
	2005	338	189	25	4	20	68	1	62	707
Liste d'attente Belgique	31/12/99	794	60			21	21	3	23	922
	31/12/00	702	80			16	30	3	27	858
	31/12/01	806	102			21	38	2	42	1011
	31/12/02	893	159			30	40	0	51	1173
	31/12/03	872	184		31	25	33	3	59	1207
	31/12/04	936	243		53		34		46	1312
	31/12/05	937	249		16	18	29	3	57	1309
Mortalité sur liste d'attente Eurotransplant Belgique	2001	33	39		3		23		14	112
	2002	38	37		1		17		9	102
	2003	25	41		0		14		8	88
	2004	31	26		5		12		11	85
	2005	32	47		1		16		7	103
Mortalité sur liste d'attente Eurotransplant Belgique par classe d'âge 2005	0-15 ans	0	1		0		2		0	3
	16-55 ans	16	22		1		5		5	49
	56-64 ans	10	15		0		5		1	31
	65 ans et +	6	9		0		4		1	20
	2005	237 donneurs, dont 181 multi-organes (76,4%)								
Nombre d'organes prélevés en 2005 et utilisés pour une transplantation	2005	375	215		50		75		111	826

mobiles, spécialement formées à cet effet, les hôpitaux madrilènes recourent à cette catégorie de donneurs. Lorsque la mort par arrêt cardiaque a été constatée par le médecin de l'équipe, après une période d'attente de 10 minutes pendant laquelle aucune manœuvre ne peut être appliquée, le médecin va instaurer un massage cardiaque externe avec oxygénation, jusqu'à ce que le corps soit amené dans un hôpital central, où une pompe de circulation extracorporelle sera placée et raccordée aux vaisseaux fémoraux. Cette opération permet l'accomplissement des formalités administratives, les contacts avec la famille du défunt, l'obtention des autorisations de prélèvement auprès du Procureur.

○ CATÉGORIE II

Réanimation sans succès = Unsuccessful Resuscitation

Dans cette catégorie sont inclus les patients qui présentent un arrêt cardiaque irréversible à l'hôpital, aux Soins Intensifs ou aux Urgences. Dès que les intensivistes ont arrêté les manœuvres de réanimation et pris leur décision en toute indépendance, une procédure de prélèvement à cœur arrêté peut être envisagée après une période plus ou moins longue (No touch period). Le temps d'attente est en général de 10 minutes.

○ CATÉGORIE III

Dans l'attente de l'arrêt cardiaque = Awaiting cardiac arrest

Se retrouvent dans cette catégorie de nombreux patients atteints de problèmes neurologiques majeurs, qui ne remplissent pas les critères de mort cérébrale, à l'électroencéphalogramme, lors de la mesure des potentiels évoqués des trois modes, ou de l'angiographie cérébrale. En raison du pronostic et de l'issue fatale, on peut décider, en accord avec la famille, d'arrêter le traitement de soutien. Avec l'arrêt de la ventilation mécanique assistée, les intensivistes administrent habituellement un traitement de confort en attendant l'arrêt cardiaque. Cette catégorie, aussi connue sous le nom de «controlled NHBD» dans les pays anglo-saxons, comprend les traumatismes crâniens ouverts, les hémorragies du tronc cérébral...

Lorsque le donneur potentiel remplit les critères de mort cardiaque, trois médecins indépendants de l'équipe de transplantation le déclarent mort. Le moment entre la survenue de l'asystolie - l'absence d'activité cardiaque suffisante pour générer soit un pouls palpable, soit un flux sanguin et pas nécessairement l'absence de toute activité électrocardiographique - et la déclaration de mort est généralement d'environ 5 minutes, mais il peut se réduire à 2 minutes⁷. Les données accessibles suggèrent que la circulation ne peut revenir spontanément après un arrêt de 2 minutes⁸.

○ CATÉGORIE IV

Arrêt cardiaque chez un donneur en mort cérébrale = Cardiac arrest in a brain death donor

Certains donneurs en état de mort cérébrale sont particulièrement instables sur un plan hémodynamique. Si l'arrêt cardiaque survient, une procédure (NHBD) de prélèvement à cœur arrêté peut être enclenchée sans aucun délai d'attente.

LES PRÉLÈVEMENTS D'ORGANES À CŒUR ARRÊTÉ = NON-HEART-BEATING DONORS (NHBD)

La cause la plus fréquente de décès est celle qui survient dans le décours d'un arrêt cardiovasculaire irréversible. Il faut cependant que l'arrêt cardiaque irréversible survienne dans des circonstances particulières ou un milieu particulier pour que l'on puisse mettre en place des manœuvres visant à prélever les organes qui ne peuvent avoir trop soufferts de lésions d'ischémie. Celles-ci s'installent rapidement lors de la phase agonique³.

C'est à Maastricht, en 1995, que s'est tenue une conférence internationale de consensus, qui a eu pour but de catégoriser et caractériser les donneurs à cœur arrêté et de proposer un certain nombre de règles à suivre afin d'assurer la viabilité des organes prélevés dans ces circonstances⁶.

Quatre catégories ont ainsi été définies avec leurs caractéristiques, leurs modalités et leurs règles d'application propres.

○ CATÉGORIE I

Mort à l'arrivée = Dead on arrival

Cette catégorie reprend les personnes qui décèdent sur la voie publique à la suite d'un traumatisme ou par arrêt cardiocirculatoire, chez qui toute manœuvre de réanimation est inutile. Grâce à leurs équipes de Samu

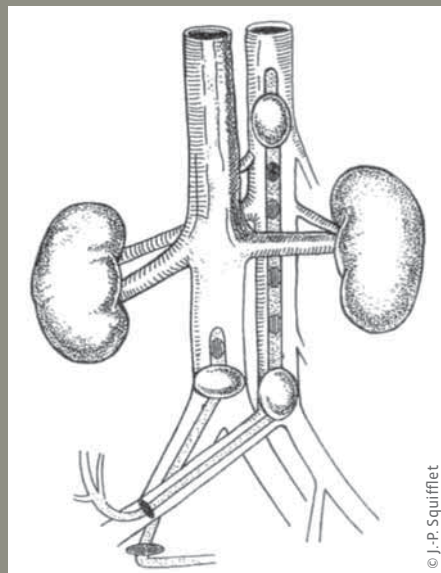
Figure 2

- Les différentes phases de prélèvement à cœur arrêté: après une période plus ou moins longue de réanimation (maximum 2 heures) comportant une période maximale de 30 minutes d'asystolie et une période maximale de 90 minutes de manœuvres externes de réanimation, une période d'attente (No Touch Period) de 10 minutes maximum doit être observée. La durée de cette attente varie de 0 à 10 minutes selon la catégorie. La phase de perfusion in situ débute par la mise en place du cathéter intra-aortique, soit par voie fémorale, soit par laparotomie. Après cette phase, la dépouille est conduite au quartier opératoire pour les prélèvements d'organes proprement dits.

		Phase de perfusion in-situ	Phase de prélèvement
Réanimation	«No touch period»	Insertion cathéter Perfusion liquide à 4°C	
110 min. max.	10 min. max	120 min. max	
Asystolie: max. 30 min Manœuvres ext.: max. 90 min	Catégorie I: 10 min. Catégorie II: 10 min Catégorie III: 2 à 5 Catégorie IV: 0 min	Par voie fémorale (DBTL cathé.) Par laparotomie	Q.O.: intervention chirurgicale Mise sous machine de perfusion (ORS) Tests de viabilité Conservation

Figure 3

- Un cathéter à 3 lumières et double ballonnets est inséré dans l'aorte du donneur par voie fémorale. Via la veine fémorale, un autre cathéter de vidange est placé dans la veine cave inférieure. La perfusion du liquide de conservation à 4°C peut débuter afin de refroidir les organes abdominaux.



Douze recommandations ont été également énoncées lors de la conférence de consensus de Maastricht⁶. La dernière souligne le fait que dans les pays où il existe une législation sur le prélèvement d'organes basée sur le principe du «qui ne dit mot consent» ou consentement présumé du donneur (opting-out system) (c'est le cas de la Belgique⁴), l'insertion d'un cathéter (dans le but de prélever les organes) peut être autorisée. Toutes ces recommandations ont été ultérieurement approuvées par le Conseil de l'Europe (43^e Réunion de la Commission Santé – International Consensus Document - Strasbourg, June 23-24, 1998).

LA TECHNIQUE DE PRÉLÈVEMENT À CŒUR ARRÊTÉ

Elle est subdivisée en deux parties: la phase de perfusion chez le donneur et la phase de prélèvement (figure 2). Ces deux phases suivent une période de 2 heures maximum, incluant 30 minutes (avec les 5 à 10 minutes de période d'attente ou non touch period) d'arrêt cardiaque et 90 minutes de manœuvres de réanimation. Au-delà de cette période de 120 minutes, la procédure doit être abandonnée, d'autant plus rapidement que le patient est âgé, ou que les organes sont à risque de subir des lésions d'ischémie chaude.

La phase de perfusion chez le donneur démarre avec l'administration par voie intraveineuse de 20.000 IU d'Héparine® (optionnel), 0,125 mg/kg de Phentolamine® (optionnel) et les prélèvements de sang pour typage HLA, détermination des groupes sanguins, de la sérologie virale (prérequis). Ensuite, un cathéter à 3 voies et double ballon, est introduit dans l'aorte du donneur par incision inguinale via l'artère fémorale (figure 3). La perfusion par ce cathéter

Même si la Belgique est l'un des premiers pays au monde à transplanter plus de 75 organes/million d'habitants, il n'en reste pas moins vrai que des patients actuellement sur liste d'attente meurent, faute d'être transplantés à temps.

d'un liquide de conservation à 4°C (HTK ou Custodiol®) peut débuter et continuer pendant un maximum de 2 heures, avant la phase de prélèvement proprement dite, qui se déroule au bloc opératoire, comme tous les prélèvements d'organes, selon une technique chirurgicale bien standardisée. Les reins sont ensuite placés sur machine de perfusion (Organ Recovery Systems®) afin de tester leur viabilité⁴. Le foie est généralement conservé par le froid et implanté le plus rapidement possible chez un receveur ne pouvant pas bénéficier d'un greffon hépatique selon les règles habituelles de répartition d'Eurotransplant.



PREMIERS RÉSULTATS ET PERSPECTIVES FUTURES

De janvier 2003 à décembre 2005, 39 reins ont été prélevés et évalués via les machines de perfusion-conservation (MP). Sept d'entre eux n'ont pas été transplantés: 2 en raison de pression de perfusion élevée lors de la perfusion sur machine et de résistance intrarénale élevée, 1 en raison des résultats de la biopsie, 1 pour des raisons anatomiques, 1 étant une partie d'un rein en fer-à-cheval qui avait été divisé et les 2 derniers en raison de l'absence de receveurs compatibles (groupe AB).

Parmi ces 39 reins placés sur machine et perfusés, 27 provenaient de NHBD catégorie III (dont 25 ont été transplantés), 5 de NHBD Catégorie IV (dont 2 ont été transplantés), 6 de NHBD catégorie II (dont 4 ont été transplantés); le dernier était un rein dont la conservation avait dû être prolongée (temps d'ischémie froide de 31 heures). L'âge moyen des donneurs est de 47 ans, de 22 mois (perfusé en bloc) à 60 ans.

Il n'a pas été observé de reprise retardée de la fonction rénale (delayed graft function = DGF) chez les receveurs des reins provenant des NHBD catégories II et IV, mais bien chez 8/24 (33%) des receveurs de la catégorie III (total 8/32 = 25%). Un seul rein n'a jamais fonctionné.

À l'Université de Liège, entre 2002 et 2006, 13 NHBD catégorie III se sont ajoutés aux 141 HBD: outre les 21 reins prélevés et transplantés, 10 foies ont également pu être prélevés et transplantés localement selon les règles d'allocation d'Eurotransplant. Ces dix greffons ont été transplantés chez des patients en liste d'attente de greffe hépatique souffrant pour la plupart d'une tumeur hépatique maligne rendant la transplantation relativement urgente. Tous les greffons ont fonctionné malgré des tests sanguins postopératoires témoignant d'une souffrance ischémique accrue par rapport aux greffons prélevés chez des donneurs à cœur battant, et la survie des greffons et des patients à un an a été de 100%, témoignant de l'intérêt pour ce type de donneur. Au cours de la même période, un pancréas a été dirigé vers un laboratoire de préparation d'îlots de Langerhans et utilisé avec succès chez un receveur⁹.



Transplantaties na een hartstilstand: een al te vaak vergeten bron van organen?

- Naast de organen die weggenomen worden bij levende donoren – familieleden, vrienden of zelfs verre verwanten van de patiënten – zijn de meeste organen die in ons land getransplanteerd worden, afkomstig van overleden donoren die hersendood zijn, maar waarvan het hart nog klopt. Helaas blijven die donoren en de vereiste voorwaarden om dit soort transplantaties te kunnen uitvoeren, beperkt. Nochtans is de meest voorkomende doodsoorzaak een hart- en circulatiestilstand. In die laatste omstandigheden ontstaan er vaak ischemische letsels waardoor de meeste organen niet langer bruikbaar zijn. Tenzij er specifieke procedures zijn gevolgd om ervoor te zorgen dat sommige organen en weefsels toch kunnen worden weggenomen voor er onherstelbare schade optreedt.
- Dit artikel heeft als doel de procedures toe te lichten voor transplantaties bij donoren met hartstilstand. Deze procedures moeten voldoen aan de geldende ethische en wettelijke regels. Als een groot deel van de Belgische ziekenhuizen ze toepast, zal het relatieve orgaantekort gedeeltelijk kunnen worden weggenomen.

PERSPECTIVES ENCOURAGEANTES

En Belgique, il aura fallu 40 ans entre les premiers prélèvements d'organes à cœur battant (HBD) et les premiers prélèvements à cœur arrêté (NHBD). Néanmoins, cette source d'organes cadavériques pourrait combler le déficit actuel entre l'offre et la demande. Reste à déterminer si ces organes, particulièrement les reins, ne souffrent pas exagérément de lésions induites par l'ischémie et l'arrêt cardiocirculatoire.

Afin de savoir si les machines de perfusion sur lesquelles sont placés ces reins permettent un «reconditionnement» avant la transplantation, ET avec les Centres Belges de Transplantation, en association avec les Centres des Pays-Bas et de la Nord-Westphalie a mené une vaste étude qui permettra d'établir définitivement les bénéfices des machines de perfusion¹⁰. Les résultats sont maintenant disponibles, l'usage des machines de perfusion semblant particulièrement bénéfique pour les reins provenant de donneurs à cœur arrêté¹¹.

Il a fallu attendre plus de 20 ans, soit le 13 juin 1986, pour obtenir une loi sur le don d'organes et la transplantation et un cadre légal aux prélèvements sur cadavre.

- Les auteurs remercient les professeurs M. Meurisse et P. Honoré, les docteurs T. Defechereux, C. Coimba, S. Mawaja, E. Hamoir et H. Van Damme du Centre de Transplantation de Liège, ainsi que les Coordinateurs Belges pour leur aide à la mise en route d'un programme NHBD en Belgique.

- 1 Donor action News nr. 16, Winter 2006/2007: 2.
- 2 Direction Générale Organisation des Établissements de Soins. Coordination Organes, Sang, Tissus et Cellules, Embryons – Circulaire pour les organes de gestion des hôpitaux généraux. WB/0607: 18-07-2006.
- 3 Squifflet J.P. Why did it take so long to start a NHBD Program in Belgium? Acta Chir. Belg. 2006;106:485-8.
- 4 Squifflet J.P. The history of

- transplantation at the Catholic University of Louvain - Belgium. Acta Chir. Belg. 2003, 103 (3): 10-20.
- 5 Ministère de la Justice et Ministère de la Santé Publique et de l'Environnement. Loi sur le prélèvement et la transplantation d'organes. Moniteur Belge/Belgisch Staatsblad. February 14, 1987: 2129-2140.
- 6 Kootstra G. Statement on Non-Heart-Beating Donor programs. Transplantation Proceedings 1995, 27: 2965.

- 7 Bernat J.L., D'Alessandro A.M., Port F.K., et al. Report of a national conference on donation after cardiac death. Am J. Transplant 2006; 6: 281-91.
- 8 Steinbrook R. Organ Donation after Cardiac Death. N Engl J Med, 2007; 357-3: 209-213.
- 9 Dufrane D., Van Deyne D., Goebbels R.M., Malaise J., Lison D., and Squifflet J.P. Transplant Int 2005; 18, suppl 1: 168 (PO 837).
- 10 Moers C., Leuvenink H.G. and

- Ploeg R.J. Non-Heart beating organ donation: overview and future perspectives. Transpl Int 2007; 20: 567-575.
- 11 Moers C., Smits J.M., Maathuis M.H., Treckmann J., van Gelder F., Napieralski B.P., van Kasterop M., Homan van der Heide J.J., Squifflet J.P., van Heurn E., Kirste G.R., Rahmel A., Leuvenink H.G., Paul A., Pirenne J. and Ploeg R. Machine Perfusion or Cold Storage in Deceased-Donor Kidney Transplantation. N Engl J Med, 2009; 360: 7-19.