

# Conservation des transplants rénaux.

E. LECHEVALLIER - C.H. LA TIMONE - MARSEILLE.

## INTRODUCTION

Depuis les travaux d'A. CARREL montrant qu'un organe prélevé privé de son apport sanguin pouvait être transplanté avec succès, d'autres travaux ont tenté d'allonger la durée de conservation des transplants. En 1963 CALNE et PEGG montrent que grâce à l'hypothermie, un rein peut être conservé 8 à 12 h. En 1967, BELZER met au point une machine à perfusion continue de plasma. COLLINS en 1969 conserve des reins de chien 30 h après irrigation en hypothermie par du liquide de type intracellulaire, riche en potassium. Les européens modifient la solution de COLLINS en 1976 et montrent que les reins peuvent être conservés 48 h. Enfin en 1986, BELZER par une approche plus physiologique élabore la solution de l'Université du Wisconsin (UW) permettant des ischémies froides prolongées pour les organes abdominaux transplantables; cette solution permet alors l'essor des prélèvements multi-organes. Les techniques de conservation des transplants rénaux doivent s'opposer aux conséquences néfastes de l'ischémie.

## L'ISCHEMIE

A 37°C, des lésions rénales sévères apparaissent après 30 minutes d'ischémie. Après 60 minutes; la nécrose tubulaire est totale et irréversible.

L'ischémie va aboutir à la mort des cellules rénales selon différents mécanismes.

En ischémie la cellule ne peut plus fournir l'énergie (ATP) nécessaire à ses métabolismes, par la voie normale (cycle de Krebs). Une autre voie énergétique est utilisée (glycolyse anaérobie) peu rentable et génératrice d'effets toxiques (acidose lactique, accumulations de déchets).

En ischémie vont apparaître des radicaux libres (péroxydes, superoxydes) qui ont une toxicité membranaire.

Enfin la pompe à sodium, nécessaire à l'équilibre hydroélectrolytique de la cellule, s'arrête.

Un œdème cellulaire apparaît avec libération d'enzymes lytiques.

Ces effets vont entraîner des lésions des membranes cellulaires, puis la mort cellulaire.

Le seul moyen simple et efficace de lutter contre ces effets est encore actuellement l'hypothermie.

## L'HYPOTHERMIE

L'hypothermie permet un arrêt de la filtration glomérulaire et un ralentissement des métabolismes cellulaires par inactivation enzymatique proportionnelle à l'hypothermie.

Un rein en ischémie peut être conservé 6 à 12 h. Cependant l'hypothermie peut avoir des effets nocifs.

Elle peut être responsable d'œdème cellulaire et mitochondrial, d'un afflux intra cellulaire de calcium, d'altération endothéliale ou d'agrégation plaquettaire.

Ces effets peuvent être mesurés par l'absence de reprise de diurèse, une normalisation tardive de la créatininémie, une chute du débit rénal au doppler vasculaire.

Toutes les techniques de conservations actuelles sont basées sur l'hypothermie.

## LES 4 TECHNIQUES DE CONSERVATION

### La machine à perfusion continue de Belzer :

Après canulation sélective de l'artère du transplant, le transplant est perfusé par une solution nutritive dérivée du sang, à la température de 7 à 10°, et oxygénée par contact avec l'air ambiant. La conservation peut alors être prolongée.

Cependant cette technique entraîne des lésions de l'artère du greffon, comporte un risque infectieux et interdit par sa lourdeur l'échange de transplants entre différents centres.

Cette technique n'est employée que par quelques équipes, notamment aux Etats Unis.

### La persufflation rétrograde d'oxygène :

Après lavage, réfrigération du greffon par une solution de préservation, la veine rénale est persufflée à l'oxygène. Cette technique exceptionnellement employée est intéressante pour les transplants ayant eu une ischémie chaude prolongée (30 minutes).

### La congélation - vitrification :

Son but est l'arrêt complet des métabolismes de la cellule en évitant sa mort. Le principe est d'abaisser brutalement et rapidement la température en évitant la cristallisation de l'eau intracellulaire (cryoprotecteurs); cette technique permettrait une conservation infinie des transplants. Elle n'est actuellement qu'au stade expérimental.

### Le "cold storage" : conservation par le froid.

C'est la technique actuellement la plus utilisée en transplantation.

Après canulation aortique les organes sont lavés et réfrigérés par une solution de conservation permettant une vitesse optimale de réfrigération de -3,7° par minute. Ce lavage se faisant par gravité à la pression de 80 - 100 cm d'eau. Ces organes prélevés sont alors conservés dans cette solution à une température de 4°C. La durée de conservation dépend en théorie du type de liquide de conservation.

Cette technique est simple et permet des échanges de transplants entre différents centres.



## **Le liquide de conservation**

### **- Les buts du liquide de conservation.**

Le liquide de conservation va s'opposer aux effets toxiques de l'ischémie et néfastes de l'hypothermie.

Il va viser à :

- réduire l'œdème cellulaire par des agents imperméants
- réduire l'acidose intracellulaire par des tampons (pH>7)
- réduire l'œdème interstitiel par sa pression oncotique
- prévenir les lésions des radicaux libres (inhibiteurs de la xanthine oxydase)
- apporter des précurseurs énergétiques pour la pompe à sodium et la régénération cellulaire.
- inhiber l'afflux intra-cellulaire de calcium.

### **- Les effets secondaires du liquide de conservation**

Cependant le liquide de conservation peut avoir certains inconvénients.

Il peut être responsable d'œdème interstitiel si sa pression oncotique est trop faible. Cet œdème interstitiel entraîne une compression des vaisseaux capillaires. Il peut provoquer un phénomène de "no-reflow". Il s'agit d'un obstacle à la reperfusion d'un organe ischémique. Il se traduit pour les transplants rénaux par un rein mou et violacé à pédicule battant, apparaissant 10 à 20 minutes après une phase de revascularisation satisfaisante. Il peut durer une heure. Ce phénomène est un risque pour une nécrose tubulaire. Ses mécanismes sont encore mal connus (œdème endothéliale, agrégation des globules rouges, viscosité sanguine accrue, spasme des artérioles).

## **LES SOLUTIONS DE COLLINS ET EUROCOLLINS**

Ce sont des solutions de type intra cellulaire riches en potassium, les plus anciennes mais les moins coûteuses. Les

imperméants sont le glucose seul pour la solution d'EURO-COLLINS, le glucose et le sulfate de magnésium pour la solution de COLLINS.

Ces solutions permettent des conservations de 48 heures pour les reins, de 6 à 8 heures pour le foie et de 6 heures pour le pancréas.

Elles sont fréquemment employées en canulation aortique, notamment en cas de prélèvement rénal seul.

## **LA SOLUTION DE L'UNIVERSITE DU WISCONSIN, DE BELZER**

Cette solution est plus récente et permet des délais de conservation plus longs.

Les imperméants sont le raffinose et le lactobionate de potassium. L'œdème interstitiel est prévenu par un colloïde dérivé de l'amidon, l'hydroxyéthyl starch qui maintient une pression oncotique élevée. La formation de radicaux libres est prévenue par le glutathion et l'allopurinol. L'adénosine et les phosphates constituent des précurseurs énergétiques.

Les reins pourraient être conservés 72 heures, le foie 24 à 48 heures et le pancréas 72 heures.

Cette solution est systématiquement perfusée par la canule porte, et le plus souvent dans la canule aortique lors des prélèvements multi-organes.

## **CONCLUSION**

Les méthodes de conservation des transplants sont variées mais reposent toutes encore sur l'hypothermie. De nouveaux agents protecteurs sont en cours d'évaluation (hormones thyroïdiennes, calcium bloqueurs, prostaglandines...) pour allonger le temps de préservation. Un délai long pourrait permettre une meilleure sélection des receveurs, des échanges entre différents centres, des transplantations en programme réglé, voire des manipulations anti géniques.