

Résumé

Lors d'une transplantation, les solutions de conservation de l'organe permettent de le refroidir avant prélèvement, de le conserver, puis de le rincer avant la transplantation. Dans le contexte de la pénurie d'organe, ces solutions doivent être de plus en plus performantes pour permettre une conservation de qualité. La loi du 1^{er} juillet 1998 a donné un statut à part entière aux produits ayant un usage thérapeutique qui ne sont ni des médicaments ni des dispositifs médicaux. Les solutions de conservation d'organe sont des produits thérapeutiques annexes (PTA) définis par l'article L1261-1 du code de la santé publique. Les PTA nécessitent une AMM, des bonnes pratiques de fabrication, une traçabilité (partielle), une vigilance spécifique (biovigilance). Quatre catégories de PTA peuvent actuellement être identifiées selon qu'ils sont en contact avec les organes (c'est le cas des solutions de conservation), les tissus, les cellules, les gamètes et embryons.

Les transplantations d'organes sont en hausse (+ 38 % depuis 2000) avec une augmentation de 5,1 % des prélèvements entre 2005 et 2006. Cependant, la pénurie de greffons demeure. L'âge des malades prélevés augmente (âge moyen de 49,7 ans en 2006).

La loi de bioéthique du 6 août 2004 a défini le don d'organe comme étant basé sur le principe de consentement présumé. En cas de mort encéphalique, le prélèvement d'organe est donc possible si la personne n'a pas exprimé son refus. Alors interviennent le coordinateur hospitalier des greffes et le service de régulation et d'appui (SRA) pour organiser la logistique. L'agence de biomédecine (ex établissement français des greffes) est organisée en 7 zones interrégionales de prélèvement et de répartition des greffons (ZIPR) placées sous l'autorité de 4 SRA.

La transplantation d'organes comprend 4 grandes étapes : prélèvement du greffon ; stockage et transport hypothermique de l'organe ; réimplantation ; reperfusion.

La perfusion du greffon avec une solution réfrigérée permet de diminuer le métabolisme cellulaire et ainsi le risque de mort cellulaire. La conservation de l'organe pendant le transport peut se faire soit avec une machine à perfusion, soit par conservation statique dans une solution de conservation hypothermique d'organe.

Lors d'une transplantation, la réfrigération est le principe de base de la conservation de l'organe. Le phénomène d'ischémie – reperfusion entraîne de nombreuses lésions que la solution de conservation doit tenter de limiter : œdème cellulaire, accumulation intracellulaire de calcium, perte de substrats énergétiques, acidose intracellulaire, lésions oxydatives, inflammation tissulaire. La première solution de conservation d'organe, EUROCOLLINS[®], fut développée en 1969. En 1988, apparaît le VIASPAN[®] ou solution de Belzer, spécifique du foie et du pancréas. CUSTODIOL[®], ou solution de Breitschneider, est une solution de cardioplégie, son utilisation s'est étendue aux organes intra-abdominaux et aux greffons pulmonaires. CELSIOR[®], solution de cardioplégie et de protection myocardique, est la 1^{ère} solution extracellulaire à faible teneur en potassium. L'IGL-1[®] et la solution SCOT[®], contiennent un PEG. La dernière solution commercialisée, le PERFADEX[®], contient un dextran comme agent osmotique.

Les différentes solutions pour conservation d'organe présentent chacune des avantages et des inconvénients : solutions prêtes à l'emploi ou non, nécessité (ou non) d'un rinçage du greffon avant réimplantation en raison de la présence de K⁺.

L'AFSSaPS a accordé des autorisations de mise sur le marché à certaines de ces solutions dans des utilisations bien définies par les études cliniques. Les recommandations pour le choix de ces solutions de conservation reposent sur leur composition (présence de colloïdes et d'imperméants) et leur utilisation (même solution pendant les différentes étapes de la greffe, nécessité ou non d'un filtre, nécessité ou non d'un rinçage).

Mots clés : solution de conservation d'organe, produit thérapeutique annexe, transplantation.

Abstract. Organ preservation solution

During an organ transplant, solutions for organ preservation allow to cool the organ before removal, to keep it, to rinse it before transplantation. Due to the shortage of organs such solutions should be the most efficient to allow the best quality of conservation. The Act of July 1, 1998 has been given a full-fledged status to products with a therapeutic use but without being a drug or a medical device. The solutions for organ preservation are annex therapeutic products (PTA) as

defined in Article L1261-1 of the Public Health Code. The PTA need a marketing authorisation from the AFSSAPS, good practices of fabrication, and a specific vigilance (biovigilance). Organ transplants are on the rise (+38% since 2000) with a 5.1 % increase in removals between 2005 and 2006. However, the shortage of grafts remains. The age of donors increases (mean age of 49.7 years in 2006). The bioethical law August 6, 2004 defined the donation of organ as being based on the principle of a presumed consent. In the event of brain death, the removal of an organ is also possible if the patient didn't write his refusal when he was alive.

Organ transplantation consists in 4 major steps: taking graft; hypothermic storage and transportation of the body; relocation; reperfusion.

The infusion graft with a cooled solution reduces the cellular metabolism and the risk of cell death. During a transplant, refrigeration is the main condition for the best conservation of the organ. In addition, the phenomenon of ischemia - reperfusion leads to many injuries that the solution for organ preservation should try to limit: cellular oedema, intracellular accumulation of calcium, loss of substrates, intracellular acidosis, oxidative lesions, and tissue inflammation.

The first solution, EUROCOLLINS®, was developed in 1969. In 1988, VIASPAN® or Belzer solution appears to be specific for the liver and the pancreas. CUSTODIOL®, or Breitschneider solution, is a solution for intra-abdominal organs and lung transplants. CELSIOR® is the 1st extracellular solution with low potassium. The IGL-1® and SCOT® solution contain a PEG. The last marketed solution PERFADEX® contains a dextran as osmotic agent.

The recommendations for the choice of a solution are based on their composition (presence of colloids) and their use (ready to use or not, same solution during the different steps of the transplantation, necessity of using a filter, necessity of rinsing).

Key words: annex therapeutic product, organ preservation solution, transplantation.

Eptacog Alpha, rFVIIa, Novoseven, Gynéco-obstétrique.

Marie Caroline HUSSON
Rédactrice en chef

L'hémorragie du post-partum (HPP) est une complication grave de l'accouchement définie par une perte sanguine supérieure à 500 ml dans les 24 heures qui suivent la naissance.

L'HPP grave correspond à un saignement supérieur à 1000 ml. Les HPP constituent la première cause de mortalité maternelle en France (21 % des cas). Les complications sévères de l'hypertension artérielle constituent la 2^{ème} cause de mortalité (12 %) et les embolies amniotiques, la 3^{ème} cause (7 %).

Les causes les plus fréquentes d'HPP sont l'atonie utérine, la rétention placentaire et les plaies cervico-vaginales. Moins fréquemment des anomalies d'insertion placentaire peuvent également être responsables d'HPP (*placenta prævia*, *placenta accreta*). Les troubles de la coagulation sont rarement à l'origine des HPP, mais peuvent venir les compliquer.

Des recommandations ont été publiées en 2004 à l'initiative du Collège National de Gynécologie Obstétrique Français et sous l'égide de la HAS concernant la prévention et le traitement de l'HPP en matière de :

- prévention clinique anténatale,
- prévention clinique au moment de l'accouchement avec utilisation d'ocytocine,
- prise en charge initiale et multidisciplinaire de l'HPP,
- administration de sulprostone en cas d'aggravation,
- prise en charge par des méthodes invasives.

L'HPP peut être fatale. Les recommandations de 2004 ont mentionné l'utilisation avec succès du rFVIIa. Mais il ne s'agit que de cas isolés. Une seule étude rétrospective multicentrique a été publiée.

Le rFVIIa a été utilisé dans le traitement des hémorragies très importantes avec coagulations intravasculaires disséminées, rebelles aux autres traitements.

Solutions de conservation d'organes

Marie Caroline HUSSON
Rédactrice en chef

La question qui demeure est de faire le choix entre deux stratégies : utiliser une faible dose avec un risque thrombotique moindre, ou une dose plus élevée afin d'obtenir une action hémostatique efficace. A ce problème de la dose s'ajoute celui des intervalles entre les doses. En pratique actuellement le FVIIa est utilisé en dernière ligne, du fait de son insuffisance d'évaluation clinique et du fait de son coût.

Mots clés : eptacog alpha, grossesse, hémorragie du post-partum.

Abstract. Eptacog alpha, rFVIIa, NovoSEVEN® – 3rd part: gynaecology and obstetrics

The haemorrhage of post-partum (HPP) is a serious complication of childbirth. It is defined by a blood loss exceeding 500 ml within 24 hours after birth. In the severe HPP the blood loss is greater than 1000 ml. The HPP is the leading cause of maternal mortality in France (21% of cases). The severe complications of hypertension are the 2nd cause of death (12%) and amniotic embolism, the 3rd cause (7%).

The most frequent causes of HPP are sluggish uterus, retained placenta and cervico-vaginal wounds. Less frequent insertion placental abnormalities may also be responsible for HPP (*placenta previa, placenta accreta*). Coagulation disorders are rarely the cause of HPP, but could complicate them.

In 2004 recommendations were issued at the initiative of the French National College of Gynaecology and Obstetrics under the aegis of the HAS on the prevention and treatment of PPH in the field of:

- clinical antenatal prevention,
- clinical prevention at birth with the use of oxytocin,
- initial and multidisciplinary management of HPP,
- administration of sulprostone in case of aggravation,
- management with invasive methods.

The HPP could be fatal. The recommendations of 2004 mentioned an efficient use of rFVIIa. But these clinical successful cases are isolated cases. Only one multicenter retrospective study was published. The dose to be used and the interval between two doses is still a problem. Presently the rFVIIa is used when all others treatments have been tried without success. Its high price is also a problem for its utilisation.

Key words: eptacog alpha, haemorrhage of post-partum, pregnancy.