

Prélèvements d'organes chez un sujet décédé par intoxication. Quels risques ?

P. HANTSON

Points essentiels

- De nouvelles stratégies doivent permettre d'augmenter le nombre potentiel de donneurs d'organes.
- Les patients décédés en état de mort encéphalique après une intoxication constituent moins de 1 % de l'ensemble des donneurs.
- Le diagnostic de mort encéphalique reste possible en cas d'intoxication.
- Ces donneurs « marginaux » pourraient être écartés parfois trop hâtivement.
- Les résultats obtenus dans des cas correctement sélectionnés sont cependant très satisfaisants en terme de survie des receveurs ou de fonction des greffons.
- La notion d'organe-cible de l'intoxication est très importante dans le processus décisionnel.
- Les prélèvements « à cœur arrêté » pourraient ouvrir de nouvelles perspectives.

1. Problématique et pré-requis

La pénurie actuelle de greffons en vue de transplantations d'organes conduit à la recherche de nouvelles stratégies permettant d'augmenter le nombre de donneurs potentiels. C'est ainsi que l'on considère actuellement des catégories

Département des soins intensifs, Centre de toxicologie clinique. Cliniques Saint-Luc, Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique.

Correspondance : Professeur Philippe Hantson, Département des soins intensifs, Cliniques universitaires St-Luc, Avenue Hippocrate, 10, 1200 Bruxelles, Belgique. Tél. : 32 27 64 27 55.

Fax : 32 27 64 89 28. E-mail : philippe.hantson@uclouvain.be

mort encéphalique est essentiellement un diagnostic clinique. Selon les pays, le législateur peut imposer la réalisation d'examens de confirmation. L'électro-encéphalogramme est incontestablement sensible aux effets des agents sédatifs et des psychotropes. Quoiqu'il en soit, le diagnostic de mort encéphalique reste possible en cas d'intoxication aiguë, pour autant qu'on s'entoure de précautions dans l'interprétation du tableau clinique, des examens toxicologiques et des examens complémentaires visant à démontrer le caractère irréversible de l'atteinte cérébrale.

4) L'évaluation du risque toxicologique doit être effectuée avec rigueur, dans le sens où il faut éviter de transmettre une intoxication au receveur. Certains toxiques s'accumulent en effet dans le foie, le poumon, le cœur... et pourraient théoriquement être libérés par ces greffons après la transplantation. Les données de la littérature sont très parcellaires et ce risque ne doit pas être exagéré. Plus importante apparaît la discussion sur les répercussions structurelles ou fonctionnelles d'un toxique particulier sur un organe particulier. Il est certain que la prise de risque est plus importante pour le greffon cardiaque que pour le greffon rénal, car le cœur est réputé plus sensible aux atteintes anoxiques-ischémiques qui sont également celles qui ont habituellement conduit au décès par mort encéphalique. En cas de dysfonction primaire du greffon, la situation clinique du patient deviendrait d'emblée inquiétante.

5) Enfin, il existe encore malgré tout des obstacles médico-légaux au prélèvement d'organes lors de décès par intoxication. Un dialogue régulier avec les autorités judiciaires est indispensable pour faire valoir l'importance du prélèvement d'organes, tout en favorisant la conservation des preuves nécessaires à la poursuite de l'enquête.

2. Données épidémiologiques

Les données de la littérature font le plus souvent mention d'observations cliniques isolées. Les rapports annuels des organismes européens et extra-européens de coordination de transplantation montrent que le prélèvement d'organes à partir de donneurs intoxiqués représente environ 1 % des donneurs. Ce chiffre peut paraître négligeable mais reflète la rareté de la situation, tout en sachant que tout greffon obtenu est actuellement très précieux.

Il existe quelques séries publiées soit aux États-Unis, soit en Europe. Leikin et al. ont rapporté une expérience à partir de 17 donneurs, aboutissant à 32 greffes rénales et 9 greffes hépatiques, avec des résultats très satisfaisants pour la survie du receveur ou du greffon (1). De même, Hantson et al. ont obtenu 58 greffons (cœur, poumons, reins, foies, pancréas) à partir de 21 patients intoxiqués, avec un excellent résultat à 1 an et 5 ans (2-4). Un grand nombre de toxiques étaient représentés (psychotropes avec des benzodiazépines, des barbituriques, des antidépresseurs tricycliques, paracétamol, monoxyde de carbone, cyanure, méthanol, entre autres). D'autres séries ont suivi, notamment une large expérience

espagnole dans le domaine du prélèvement de rein ou de foie après intoxication mortelle par le méthanol (11). Le biais habituel de ce type de publication est que seules les expériences positives sont habituellement rapportées.

3. Comment minimiser les risques d'échec : critères d'acceptabilité en fonction des organes et des toxiques

3.1. Organes

Les principaux organes concernés par le prélèvement sont le cœur, le poumon, le foie, le rein et le pancréas, sans parler des possibilités de prélèvement de cornée.

Pour chaque organe, il faudra, avec les toxicologues, se poser la question de savoir si l'organe en question constitue une cible directe de l'intoxication ou si les répercussions observées sur l'organe rentrent dans le cadre plus général d'une atteinte de type anoxique-ischémique. Par exemple, le paracétamol entraîne une hépatite toxique ciblée, alors qu'il est dépourvu d'effets spécifiques sur le cœur ou le poumon ; l'atteinte rénale est essentiellement la conséquence d'une situation hémodynamique ou métabolique (acidose) défavorable. Pour le monoxyde de carbone, l'anoxie cellulaire affectera préférentiellement le myocarde, alors que le rein ou le foie seront plus résistants.

L'analyse de la répercussion de l'intoxication sur le greffon se basera sur les conséquences à la fois structurelles et fonctionnelles.

Les analyses fonctionnelles sont essentiellement fondées sur l'interprétation des données biologiques de routine (enzymes cardiaques, enzymes hépatiques et facteurs de coagulation, échanges gazeux, déterminants de la fonction rénale). Il faut garder à l'esprit la possibilité de manifestations toxiques parfois retardées comme la nécrose tubulaire au 2^e ou 3^e jour dans l'intoxication par l'éthylène glycol. Quant à l'analyse toxicologique sanguine et urinaire, si elle permet de confirmer le diagnostic d'intoxication, elle ne reflète pas la concentration tissulaire des toxiques. Pour certains toxiques qui seront mentionnés ultérieurement, il paraît prudent d'attendre la disparition du toxique du milieu sanguin avant d'envisager le prélèvement.

Les analyses structurelles, quant à elles, reposent sur l'interprétation des données de la biopsie qui sera réalisée au moment du prélèvement d'organes.

Des anomalies fonctionnelles ou structurelles peuvent également être appréciées par la réalisation d'examen complémentaires. L'échographie cardiaque permet d'évaluer la fonction contractile, alors que l'échographie hépatique est utile au bilan d'une stéatose (p. ex. alcoolique) importante qui serait une contre-indication au prélèvement.

3.2. Toxiques

3.2.1. Psychotropes

Des prélèvements multiples peuvent être réalisés sans crainte après une intoxication fatale par benzodiazépines ou barbituriques.

Concernant les antidépresseurs, la fréquence des intoxications fatales par les antidépresseurs tricycliques est en décroissance. Ces substances posaient le problème théorique d'une accumulation potentielle dans certains organes (poumons, reins, foie, cœur). Le prélèvement cardiaque est contre-indiqué car il s'agit bien évidemment d'un organe cible de l'intoxication ; des concentrations tissulaires *post-mortem* importantes y ont été retrouvées.

Il n'existe pas de consigne stricte concernant le taux sérique en antidépresseurs tricycliques qui contre-indiquerait le prélèvement d'autres organes. Il semble prudent de considérer qu'il faudrait descendre en-dessous d'une concentration de 2 µg/ml.

Les molécules plus récentes, tant parmi les antidépresseurs de nouvelle génération (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine-ISRS) que parmi les antipsychotiques atypiques, s'accompagnent d'une plus grande sécurité d'utilisation. Lorsqu'intervient un décès, le tableau peut être celui d'une défaillance multisystémique dans le cadre d'un syndrome sérotoninergique (hyperthermie, rhabdomyolyse, foie de choc...) Ceci contre-indique clairement un prélèvement d'organes. Il existe également une possibilité d'arythmies malignes, tant pour les ISRS que pour les antipsychotiques atypiques, même si la toxicité cardiaque de ces substances est habituellement faible et peu fréquente. La littérature fait état d'un cas de prélèvement cardiaque à partir d'un donneur de 31 ans décédé d'anoxie cérébrale après un arrêt cardiocirculatoire secondaire à un surdosage volontaire en venlafaxine et fluoxétine (12). Le receveur a présenté dans les suites postopératoires des épisodes de tachyarythmie supraventriculaire dont la relation avec surdosage médicamenteux n'était pas établie. D'un point de vue théorique, une accumulation tissulaire reste possible ; certains métabolites, comme la nor-fluoxétine, peuvent avoir une demi-vie d'élimination sérique de plusieurs jours.

3.2.2. Paracétamol

Peu de cas de transplantation cardiaque ou rénale ont été rapportés après une intoxication fatale par le paracétamol. Une dysfonction rénale, même modérée, est un signe de gravité de l'intoxication par le paracétamol (13). Il peut exister plus rarement une dissociation entre une altération aiguë majeure de la fonction rénale et une fonction hépatique préservée. Ces formes ont en général pronostic tout à fait favorable. Il n'y a aucune évidence que le paracétamol exerce des effets directement cardiotoxiques, les anomalies cardiaques décrites lors de la phase d'insuffisance hépatique aiguë étant non spécifiques. Au moins 3 cas de prélèvements cardiaques non compliqués ont été publiés à ce jour (14).

3.2.3. Méthanol

L'intoxication par le méthanol est souvent perçue à tort par certaines équipes comme une contre-indication relative voire absolue au prélèvement d'organe. Les organes-cibles de l'intoxication sont essentiellement le cerveau et les voies visuelles. La sévérité de l'intoxication aiguë tient à la profondeur de l'acidose métabolique, pouvant mener jusqu'à une souffrance cérébrale irréversible. Par contre, après la correction de cette acidose métabolique, qui fait directement suite à la disparition du principal métabolite toxique, l'acide formique, les principaux organes comme le cœur, les poumons, le foie ou les reins ne sont pas habituellement affectés de façon significative. Ceci est confirmé dans la littérature par les bons résultats obtenus en prélèvement rénal, hépatique, ou même cardiaque et pulmonaire (15-18). Dans une série personnelle de 7 cas, un prélèvement rénal a été réalisé dans 13 cas, un prélèvement hépatique dans 3 cas, un prélèvement bipulmonaire dans un cas et un prélèvement cardiaque dans un cas (19). Les équipes espagnoles disposent d'une grande expérience dans ce domaine. Une publication rapporte un nombre de 38 greffons (29 reins, 4 cœurs, 5 foies) obtenus à partir de 16 donneurs recrutés dans 10 hôpitaux (11). La survie actuarielle des receveurs est comparable à celle qui serait obtenue à partir d'une population de donneurs non intoxiqués. Il n'y a aucun épisode de dysfonction primaire ou secondaire du greffon qui soit en relation avec l'origine toxique. La biopsie hépatique avant transplantation montrait au plus des lésions modérées de stéatose microvésiculaire non spécifique.

Un prélèvement cardiaque a été plus exceptionnellement réalisé, sans pour autant affirmer que ce prélèvement présenterait un risque important. Les données de la littérature sont plus fragmentaires (11, 15, 20). L'analyse anatomopathologique du myocarde n'est probablement pas d'un grand recours ; même lorsqu'il y a une altération myofibrillaire, elle peut être totalement non spécifique et s'intégrer dans le cadre des anomalies chez les patients décédés de mort encéphalique pour une autre étiologie. On peut raisonnablement proposer de procéder au prélèvement cardiaque, pour autant que l'acidose métabolique ait été corrigée, et que l'électrocardiogramme et l'échographie cardiaque ne témoignent pas d'anomalies significatives (19). Le prélèvement pulmonaire ne devrait pas poser de problème particulier (21, 22). Un dernier point concerne le prélèvement pancréatique. Une atteinte pancréatique biologique ou morphologique n'est pas rare dans l'intoxication par le méthanol. Elle pourrait être due soit au toxique lui-même, soit à l'éthanol utilisé comme antidote ou consommé chroniquement par la patient.

3.2.4. Ethylène-glycol

Dans cette intoxication également, la sévérité de l'acidose métabolique est le reflet de la formation de métabolites toxiques, dont l'acide oxalique. L'atteinte rénale est bien de nature lésionnelle, avec présence de cristaux d'oxalate dans les tubules rénaux. Elle est cependant potentiellement réversible, ce qui a conduit courageusement certaines équipes à pratiquer un prélèvement rénal (23). Cette indication

La substance qui a été le plus étudiée est la *cocaïne*. Des prélèvements hépatiques ou rénaux ont été rapportés par certaines équipes (1). L'analyse de la cause exacte du décès reste importante, car tant pour la *cocaïne* que pour l'*ecstasy* (3,4-diméthoxyamphétamine), les répercussions possibles sur l'ensemble des organes restent difficiles à évaluer, même chez l'utilisateur occasionnel. Le prélèvement rénal ne soulèverait pas particulièrement de questions, alors que le prélèvement hépatique est probablement plus problématique (35). Ce n'est pas tant le risque d'accumulation de *cocaïne* ou d'*ecstasy* dans le foie qui est problématique, que le risque de voir apparaître avec un certain délai une atteinte hépatique qui ne serait pas dose-dépendante, mais qui impliquerait d'autres mécanismes, notamment immunologiques. Logiquement, pour la *cocaïne*, le prélèvement cardiaque est déraisonnable, même lorsque le décès survient lors de la première utilisation de la substance et *a fortiori* lorsqu'il s'agit d'un utilisateur chronique.

La *méthadone* est encore responsable dans de nombreux pays de décès par surdosage soit volontaire, soit accidentel. La problématique posée par la *méthadone* est la longue durée habituelle du traitement de substitution qui pourrait conduire à une accumulation hépatique de la substance. Il est peu probable qu'une libération hépatique postgreffe puisse mettre en circulation une dose de l'ordre de 30 mg de méthadone (dose considérée comme potentiellement létale chez un adulte « naïf »). La prudence enjoint d'écarter le prélèvement hépatique et cardiaque chez le patient traité chroniquement.

4. Conclusions

La mortalité intrahospitalière des intoxications aiguës est actuellement faible. Il est donc rare que le diagnostic de mort encéphalique puisse être posé dans ces conditions. Pour autant, il ne faudrait pas que les patients décédés d'intoxication soient écartés de la procédure d'un prélèvement d'organe, sans une concertation entre les médecins urgentistes ou réanimateurs, les toxicologues cliniciens et les chirurgiens de transplantation. Les risques pour le receveur peuvent être minimisés par une connaissance adéquate du toxique, de la cinétique et de la dynamique de l'intoxication, et des organes-cibles. La procédure de prélèvement « à cœur arrêté » approuvée par de nombreux pays permettrait également d'augmenter le nombre potentiel de donneurs de rein, lorsque l'intoxication a abouti à un arrêt cardiocirculatoire réfractaire (36).

Références

1. Leikin JB, Heyn-Lamb R, Erickson T, Snyder J. The toxic patient as a potential organ donor. *Am J Emerg Med* 1994 ; 12 : 151-4.
2. Hantson P, Vekemans MC, Squifflet JP, Mahieu P. Outcome following organ removal from poisoned donors: experience with 12 cases and a review of the literature. *Transpl Int* 1995 ; 8 : 185-9.

3. Hantson P, Mahieu P, Hassoun A, Otte JB. Outcome following organ removal from poisoned donors in brain death status: a report of 12 cases and review of the literature. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995 ; 33 : 709-12.
4. Hantson P, Vekemans MC, Vanormelingen P et al. Organ procurement after evidence of brain death in victims of acute poisoning. *Transplant Proc* 1997 ; 29 : 3341-2.
5. Hantson P, Mahieu P. Organ donation after fatal poisoning. *Q J Med* 1999 ; 92 : 415-8.
6. Hantson P. The poisoned donors. *Curr Opin Organ Transpl* 1999 ; 4 : 125-9.
7. Hantson P, de Tourtchaninoff M, Mahieu P, Guérit JM. Prélèvements d'organes consécutifs aux décès par intoxication : expérience et problèmes diagnostiques. *Réan Urg* 2000 ; 9 : 197-209.
8. Jones AL, Simpson KJ. Drug abusers and poisoned patients: a potential source of organs for transplantation. *Q J Med* 1998 ; 91 : 589-92.
9. Wood DM, Dargan PI, Jones AL. Poisoned patients as potential organ donors: postal survey of transplant centres and intensive care units. *Critical Care* 2003 ; 7 : 147-54.
10. Hantson Ph, Mahieu P, de Tourtchaninoff M, Guérit JM. The problem of "brain death" and organ donation in poisoned patients. In: *Recent developments in Neurology "Brain Death"*. Edited by Machado C, Elsevier, Amsterdam ; 1995 : 119-26.
11. Lopez-Navidad A, Caballero F, Gonzalez-Segura C, Cabrer C, Frutos MA. Short- and long-term success of organs transplanted from acute methanol poisoned donors. *Clin Transplant* 2002 ; 16 : 151-62.
12. Tenderich G, Dagge A, Schulz U et al. Successful use of cardiac allograft from serotonin antagonist intoxication. *Transplantation* 2001 ; 72 : 529.
13. Phadke G, Mahale A, Chemit G et al. Successful kidney transplants from a donor with acute hepatic failure due to acetaminophen overdose and acute kidney injury. *Transplantation* 2008 ; 86 : 368-9.
14. Hantson P, Vekemans MC, Laterre PF et al. Heart donation after fatal acetaminophen poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997 ; 35 : 325-6.
15. Chari RS, Hemming AW, Catral M. Successful kidney pancreas transplantation from donor with methanol intoxication. *Transplantation* 1998 ; 66 : 674-5.
16. Friedlaender MM, Rosenmann E, Rubinger D et al. Successful renal transplantation from two donors with methanol intoxication. *Transplantation* 1996 ; 61 : 1549-52.
17. Hantson P, Kremer Y, Lerut J, Squifflet JP, Mahieu P. Successful liver transplantation with a graft coming from a methanol-poisoned donor. *Transpl Int* 1996 ; 9 : 437.
18. Zavala A, Nogue S. Methanol poisoning and renal transplant. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1986 ; 33 : 373.
19. Hantson P, Vanormelingen P, Lecomte C et al. Fatal methanol poisoning and organ donation: Experience with seven cases in a single center. *Transplant Proc* 2000 ; 32 : 491-2.
20. Bentley MJ, Mullen JC, Lopushinsky SR, Modry DL. Successful cardiac transplantation with methanol or carbon monoxide-poisoned donors. *Ann Thorac Surg* 2001 ; 71 : 1194-7.
21. Evrard P, Hantson P, Ferrant E, Vanormelingen P, Mahieu P. Successful double lung transplantation with a graft obtained from a methanol poisoned donor. *Chest* 1999 ; 115 : 1458-9.
22. Silva JA, Chamorro C, Varela A et al. Successful bilateral lung transplantation from a methanol-poisoned donor. *Transplant Proc* 2004 ; 36 : 2806-7.

23. Klimek D, Wiecek A, Kokot F. Is it possible to transplant kidneys from donors whose death was caused by ethylene glycol intoxication? *Pol Arch Med Wewn* 1993 ; 89 : 178-83.
24. Wolff M, Schaefer N, Rabe C, Spengler U, Hirner A. Successful transplantation of liver from a donor with fatal ethylene glycol poisoning. *Liver Transpl* 2005 ; 11 : 990-2.
25. Luckraz H, Tsui SS, Parameshwar J, Wallwork J, Large SR. Improved outcome with organs from carbon monoxide poisoned donors for intrathoracic transplantation. *Ann Thorac Surg* 2001 ; 72 : 709-13.
26. Karwande SV, Hopfenbeck JA, Renlund DG, Burton NA, Gay WA. The Utah transplantation program. An avoidable pitfall in donor selection for heart transplantation. *J Heart Transplant* 1989 ; 8 : 422-4.
27. Shennib H, Adoumie R, Fraser R Successful transplantation of a lung allograft from a carbon monoxide-poisoning victim. *J Heart Lung Transplant* 1992 ; 11 : 68-71.
28. Koerner MM, Tenderich G, Minami K et al. Extended donor criteria: use of cardiac allografts after carbon monoxide poisoning. *Transplantation* 1997 ; 63 : 1358-60.
29. Hantson P, Vekemans MC, Squifflet JP, Mahieu P. Organ transplantation from victims of carbon monoxide poisoning. *Ann Emerg Med* 1996 ; 27 : 673-4.
30. Stoehr I, Nagib R, Franke A, Wachsmuth C, Franke UF. Bilateral lung transplantation from a donor with fume poisoning. *J Heart Lung Transplant* 2007 ; 26 : 194-5.
31. Puig JM, Lloveras J, Knobel H et al. Victims of cyanide poisoning make suitable organ donors. *Transpl Int* 1996 ; 9 : 87-8.
32. Hantson P, Squifflet JP, Vanormelingen P, Mahieu P. Organ transplantation after fatal cyanide poisoning. *Clin Transplant* 1999 ; 13 : 72-3.
33. Barkoukis TJ, Sarbak CA, Lewis D, Whittier FC. Multiorgan procurement from a victim of cyanide poisoning. A case report and review of the literature. *Transplantation* 1993 ; 55 : 1434-6.
34. Fortin JL, Rittiman M, Capellier G et al. Successful organ transplantation after treatment of fatal cyanide poisoning with hydroxocobalamin. *Clin Tox* 2007 ; 45 : 468-71.
35. Caballero F, Lopez-Navidad A, Cotorruelo J, Txoperena G. Ecstasy-induced brain death and acute hepatocellular failure: multiorgan donor and liver transplantation. *Transplantation* 2002 ; 74 : 532-7.
36. Gok MA, Gupta A, Olschewski P et al. Renal transplants from non-heart beating paracetamol overdose donors. *Clin Transplant* 2004 ; 18 : 541-6.