

Rencontre-débat du 19 mars 2009<sup>1</sup>

## Transplantation d'organes : quelles voies de recherche ?

### Ouverture

Emmanuelle PRADA-BORDENAVE, Directrice générale de l'Agence de la biomédecine, rappelle que la transplantation constitue aujourd'hui la seule thérapie possible, pour un certain nombre d'insuffisances terminales d'organes (foie, cœur...). Elle permet de substituer une solution avantageuse, sur le plan économique et en termes de qualité de vie, à la dialyse. C'est aussi une thérapeutique très sophistiquée, qui requiert une amélioration constante des techniques et des connaissances. Le receveur d'un organe reste sous une menace permanente : l'arrêt du fonctionnement de son greffon.

L'Agence de la biomédecine a pour rôle de poursuivre l'amélioration de l'accès à la greffe sur le plan national. Cela passe par l'amélioration de l'efficacité du système de prélèvement. L'objectif est d'optimiser la qualité de vie du patient qui est au cœur de l'action de la biomédecine. L'Agence contribue aussi à la promotion de la recherche médicale et scientifique, dans le cadre d'appels d'offres. Trois cent quinze projets ont été subventionnés dans ce cadre depuis la création de l'Agence. Un des fils directeurs qui guident la sélection des projets réside dans le choix délibéré d'accompagnement de projets ayant des difficultés à trouver les financements requis. Ceci concerne en particulier des projets en sciences humaines et sociales. Un autre volet jugé prioritaire est celui de la conservation des greffons. Les thèmes retenus sont toutefois assez larges.

Il y a plus de deux ans, l'Agence de la biomédecine a choisi de solliciter le service d'expertise collective de l'Inserm, afin de faire le point sur l'étendue des connaissances acquises, les progrès effectués et les éventuels points de blocage de la recherche en transplantation. Celle-ci couvre un nombre important de disciplines et un état de l'art transversal semblait indispensable. L'Agence et l'Inserm ont fait le choix de ne pas retenir les sciences humaines et sociales dans le périmètre de l'expertise, car cela aurait conduit à un volume bibliographique considérable. L'expertise collective a été menée de façon totalement indépendante par le service SC 14 de l'Inserm. La somme de travail produite est impressionnante et le rapport constituera un outil précieux pour l'ensemble des acteurs de la recherche en transplantation.

Enfin, Emmanuelle PRADA-BORDENAVE rappelle que la France est activement engagée dans les négociations relatives à la future directive « organe » qui devrait être votée par le Parlement européen dans les mois qui viennent. Ce texte traitera essentiellement de la qualité des organes et de la sécurité pour les receveurs.

Les apports potentiels de la recherche dans les conditions d'application de cette directive sont essentiels, par exemple du point de vue de l'optimisation du pool de donneurs. Il est à souhaiter que les crédits de recherche permettent de tirer parti de ces apports potentiels de la recherche.

---

<sup>1</sup> Synthèse réalisée en temps réel par la société Ubiquis ([www.ubiquis.fr](http://www.ubiquis.fr))

Gérard BREART, Directeur de l'Institut de santé publique de l'Inserm, rappelle que la procédure d'expertise collective de l'Inserm obéit à un certain nombre de règles précises, afin d'en garantir la qualité pour le partenaire qui en est demandeur. Il s'agit de réaliser une synthèse critique multidisciplinaire, des connaissances acquises dans un champ particulier, en partant de la littérature publiée au plan mondial et en prenant appui sur les compétences d'un groupe d'experts scientifiques. L'expertise demandée par l'Agence de la biomédecine est résolument tournée vers les nouvelles possibilités que la recherche peut apporter à la transplantation. Le périmètre de l'expertise a été délibérément restreint à quatre grands domaines : le cœur, le rein, le poumon et le foie.

L'Institut de santé publique, qui comprend un pôle de recherche clinique et qui a une vocation transversale, a pour rôle de soutenir la recherche clinique translationnelle et de favoriser, chaque fois qu'elles peuvent voir le jour, des interactions entre recherche fondamentale, recherche clinique et recherche en santé publique.

Directrice du service d'expertise collective de l'Inserm, Jeanne ETIEMBLE rappelle que l'expertise collective n'est qu'une étape dans la mise en perspective du sujet. Cette démarche doit se poursuivre par un débat avec l'ensemble des acteurs concernés. C'est ce qui a conduit à organiser cette rencontre-débat, en gardant à l'esprit que l'expertise collective ne prétend pas à l'exhaustivité totale, dans la mesure où la recherche constitue un champ en évolution permanente.

Remerciant Christian CABROL et Yves CHAPUIS, l'un des pionniers de la transplantation hépatique, d'accueillir cette rencontre, Bernard CHARPENTIER observe que la transplantation, discipline qui n'a pas d'existence propre, sur le plan académique, ne peut exister sans prélèvement, d'origine cadavérique ou apparentée. Le prélèvement constitue donc une grande cause nationale, message qui doit constamment être relayé par les pouvoirs publics et les associations de malades. Les grandes découvertes en transplantation n'ont pas été réalisées dans le champ de la transplantation. Ce constat, dont un exemple est fourni par l'histoire de la découverte du récepteur T, plaide pour le maintien de l'ouverture de ce domaine de recherche - qui se développe en partenariat avec l'appui des laboratoires pharmaceutiques et en partenariat avec ces derniers. La littérature décrit des pistes de recherche qui témoignent de possibilités d'augmenter sensiblement la qualité de vie des malades, pour un coût financier maîtrisé.

Yvon LEBRANCHU rappelle que la France a joué un rôle pionnier dans la recherche en transplantation. Il est important que ce rang soit tenu, grâce à des acteurs tels que l'Agence de la biomédecine et l'Inserm.

## **Perspectives des recherches sur la tolérance et le rejet**

### *Participant à la table ronde :*

Antoine DURRBACH, Julien ZUBER, Bernard CHARPENTIER, Yvon LEBRANCHU

Antoine DURRBACH observe que le travail d'expertise collective a été réalisé de façon consensuelle et dans une logique collaborative, autour de thèmes de réflexion tels que les interactions avec l'immunologie, les transplantations d'organes ou encore les complications infectieuses. Les experts sollicités ont participé à l'ensemble des discussions, ce qui a évité tout cloisonnement dans les débats. Le groupe a cherché à mieux comprendre les mécanismes immunologiques de l'initiation du rejet d'allogreffe, en mettant en évidence le décryptage des cellules impliquées dans ces événements et les voies de communication intracellulaires pouvant être mises en jeu après l'implantation du greffon. Ceci a permis d'identifier des molécules et des biothérapies ciblées qui pourraient diminuer un certain nombre d'effets secondaires.

Le groupe s'est également rendu compte que, dans certains cas, des situations de tolérance pouvaient être tenues. Il y a là une source de recherche importante, bien que balbutiante. L'obtention d'une tolérance permettrait de minimiser, voire de cesser nombre de traitements donnant lieu à divers effets secondaires. L'équipe du Professeur SACHS, aux États-Unis, développe actuellement des modèles de tolérance dans cette logique, avec de mini-greffes associées, permettant d'envisager la suppression des traitements immunosuppresseurs. On peut également envisager de moduler la réponse immunitaire et des recherches en cours visent à faire émerger des cellules ou des molécules permettant cette modulation. Des marqueurs sont en tout cas indispensables, ce qui a conduit à une réflexion sur les nouveaux marqueurs susceptibles d'ouvrir la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Des greffons sont régulièrement perdus au cours du temps, en vertu de mécanismes encore relativement mal connus. Un domaine de recherche important existe à ce sujet et concerne le rejet chronique. Il montre que les molécules en jeu dans ces mécanismes sont spécifiques, ce qui doit encourager leur identification. Enfin, le rejet chronique s'accompagne souvent de fibroses cellulaires qui sont assez proches de ce qui existe dans d'autres maladies, ce qui plaide pour une réflexion plus générale sur la fibrose.

Julien ZUBER observe que les outils immunologiques utilisés pour évaluer l'état de tolérance spécifique du donneur n'ont guère évolué depuis trente ou quarante ans. Il constate aussi que les dernières molécules proposées par l'industrie ne ciblent que des molécules qui semblent avoir un rôle préjudiciable à l'induction de tolérance. La recherche académique devra par conséquent développer ces stratégies de tolérance. Par ailleurs, si d'importants succès thérapeutiques sont permis par le recours à des techniques diagnostiques et des médicaments innovants, ces stratégies présentent un coût considérable. Il faudra donc nécessairement adosser la réflexion, sur ces sujets, à une approche de pharmaco-économie.

### *Débat avec la salle*

Didier SAMUEL note que l'un des axes de recherche importants, actuellement, consiste à évaluer l'immunosuppression dont a besoin un patient, à court terme et à moyen terme. Les schémas immunosuppresseurs sont globaux et ne sont pas toujours adaptés à la diversité des patients. Les outils immunologiques permettant d'évaluer le besoin d'immunosuppression d'un patient sont peu utilisés dans les centres, ce qui plaide pour de plus fortes interactions

avec les immunologistes et pour une identification plus fine des différentes catégories de patients, du point de vue des besoins d'immunosuppression.

Antoine DURRBACH confirme qu'il s'agit d'un axe de recherche extrêmement important. La réponse cellulaire varie d'un individu à un autre, mais cette diversité n'est pas évaluée. Des tests seront à mettre au point pour mieux évaluer les drogues utilisées.

Yvon LEBRANCHU observe que ce problème des biomarqueurs, en transplantation, ne peut être résolu que par des structures intégrées, mêlant la recherche clinique, des bases de données régulièrement mises à jour, un travail de recherche fondamentale... Le cloisonnement des équipes ne permettra pas d'avancer sur ces sujets. C'est peut-être ce qui explique que les échecs aient été plus nombreux que les réussites, depuis quarante ans.

Emmanuel MORELON rappelle qu'il n'existe pas de normes en immunologie. Un travail est à engager dans cette voie, faute de quoi il sera difficile d'obtenir des résultats dans le cadre d'études multicentriques.

Philippe SAAS, de l'unité Inserm U 645, souligne que la difficulté, en termes de normes, consiste aussi à obtenir des corrélations avec l'état clinique. D'une manière générale, il sera plus facile d'identifier des marqueurs si l'on dispose d'un nombre important de malades, ce qui plaide, là aussi, pour un travail en équipe. Par ailleurs, cet intervenant demande si la réalisation de greffes combinées, consistant à transplanter de la moelle osseuse en même temps qu'un organe, constitue une perspective réaliste.

Antoine DURRBACH estime que cette perspective demeure une hypothèse tout à fait intéressante. Sa concrétisation passera sans doute par des stratégies « allégées », avec une moindre immunosuppression, notamment.

Jean-Michel DUBERNARD considère que, du point de vue de la tolérance, tout était écrit dans la littérature d'il y a trente ou quarante ans. Les pressions de l'industrie pharmaceutiques ne sont guère étonnantes mais elles ont conduit à se désintéresser de la recherche de cette tolérance.

Yvon LEBRANCHU estime qu'au-delà de la double greffe, réalisée dans de rares indications, l'adjonction de cellules souches hématopoïétiques doit être encouragée. Ce peut être le cas si une telle démarche est soutenue du point de vue institutionnel.

Jean-Michel DUBERNARD confirme que l'Inserm peut, de ce point de vue, jouer un rôle précieux.

Denis GLOTZ observe que les « très bonnes idées » sont parfois de fausses bonnes idées. De très nombreux travaux ont paru sur l'adjonction de cellules souches hématopoïétiques et se traduisent tous par un échec total. On en revient donc à la question des outils. Il est dommage que la question des biomarqueurs n'ait pas davantage été explorée, car ces outils semblent indispensables à une meilleure compréhension des mécanismes en jeu.

## **Perspectives des recherches sur l'optimisation de l'immunosuppression et la maîtrise des complications chez le receveur**

### *Participent à la table ronde :*

Didier SAMUEL, Emmanuel MORELON, Laurent SEBBAG

Rappelant que la maîtrise des complications constitue une problématique récurrente, dans la transplantation, Didier SAMUEL note que celle-ci ne constitue pas un acte chirurgical isolé et concerne généralement des patients en danger de mort. La transplantation rénale concerne parfois des patients qui attendent une deuxième transplantation, et qui se trouvent, de ce fait, dans un état général dégradé. De nouvelles questions ont également surgi, sur les perspectives de tolérance d'une greffe à long terme, ce qui ouvre un nouveau champ d'investigation pour la recherche médicale.

Emmanuel MORELON rappelle qu'en l'absence de traitement, une greffe n'est tolérée que pendant quinze jours. Or, les traitements actuellement disponibles permettent d'étendre cette durée à quinze ans. Des progrès sensibles ont donc été réalisés. La poursuite de ces progrès passe par l'identification de marqueurs permettant de fournir une appréciation individuelle du niveau de l'immunosuppression requise, pour le greffon d'un patient donné. Par ailleurs, des recherches sont à mener, avec l'appui de la pharmacocinétique, en vue de l'identification de marqueurs de dosage sanguin ou de marqueurs génétiques de prédisposition, qui permettent de mieux anticiper le rejet. Entre les années 1990 et 2000 sont apparues quatre ou cinq familles importantes de molécules. Depuis dix ans, en revanche, l'innovation a été beaucoup moins riche. Dans le domaine de la transplantation rénale, la moyenne d'âge des donneurs s'est élevée de dix ans. Les reins « marginaux » sont plus sensibles à la toxicité rénale des nouvelles molécules et ont nécessairement une durée de vie plus courte. Par ailleurs, la population des receveurs vieillit, ce qui la rend plus vulnérable à d'éventuels effets secondaires. Il existe donc de nombreux défis à relever au cours des années qui viennent.

Le groupe d'experts a cherché à définir les critères « idéaux » de nouvelles molécules susceptibles d'être mises au point. Il s'est ainsi prononcé pour :

- de nouveaux modes d'action, complémentaires de ceux existant déjà ;
- des modes d'action efficaces, en particulier pour le rejet chronique, qui est à l'origine d'une part importante des échecs en transplantation ;
- des médicaments qui ne constituent pas des obstacles à l'induction de tolérance ;
- des produits anti-tumoraux ;
- des produits non néphrotoxiques.

Certaines drogues, comme le Belatacept et l'AEB-071, répondent déjà à certains de ces critères, même si l'on manque encore de données sur certains paramètres de leur action ou certains de leurs effets. Emmanuel MORELON plaide, en conclusion, pour la définition de critères d'efficacité composites, qui n'omettent pas d'inclure des indicateurs de qualité de vie. Des études à moyen et long terme doivent aussi être réalisées, car elles font défaut actuellement.

Laurent SEBBAG, cardiologue, rappelle que selon des données françaises, issues de la base Cristal de l'Agence de la biomédecine, parmi 47 000 patients transplantés, 3 000 cancers ont

été identifiés, soit 7 % de la population concernée. L'incidence de ces cancers est variable suivant les organes et est particulièrement élevée chez les patients ayant fait l'objet d'une transplantation thoracique (cœur ou poumon). Outre l'état général dégradé des patients concernés, l'effet oncogénique direct de certains immunosuppresseurs a été mis en évidence. Des facteurs externes peuvent s'y ajouter, tels que les virus de l'hépatite ou le tabagisme et l'alcoolisme. Ces constats ouvrent des pistes de recherche, par exemple sur le contrôle de l'angiogenèse ou concernant la limitation de la diffusion de ces cancers. De nouveaux protocoles relatifs à l'immunosuppression devront être définis. Laurent SEBBAG plaide également pour la poursuite du travail initié par l'Agence de la biomédecine, à travers la constitution d'un registre qui serait centré sur le cancer chez le greffé.

Didier SAMUEL observe qu'il existe des obstacles techniques au développement de la transplantation. À titre d'exemple, le premier foie partagé a été transplanté en 1989. Vingt ans après, cette technique reste limitée à des couples (donneur-receveur) constitués par un adulte et un enfant, faute de quoi la mauvaise connaissance des mécanismes de régénération hépatique, notamment, demeure un facteur d'échec important de la greffe. Il y a donc aussi des pistes de recherche chirurgicale à explorer.

### *Débat avec la salle*

Pierre MARQUET, de l'UMR S850 de l'Inserm, se dit convaincu que la recherche en transplantation gagnerait beaucoup à voir se développer une analyse bénéfices/risques, alors que les bénéfices et les risques sont toujours considérés isolément, à l'heure actuelle.

Evelyne LE ROUX, responsable des programmes de recherche clinique au sein de l'association « Vaincre la mucoviscidose », considère que la pharmaco-épidémiologie pourrait sans doute apporter des réponses intéressantes, plus simples, aux multiples problèmes de néphrotoxicité.

Pierre MARQUET souligne qu'il ne faut pas oublier les aspects pharmaco-épidémiologiques dans la démarche de constitution d'un registre de patients transplantés. Celui-ci doit être envisagé comme un puissant outil de recherche épidémiologique et comme une véritable cohorte, à partir de laquelle des études « nichées » de biomarqueurs pourront être réalisées.

Eric RONDEAU convient qu'il existe un besoin d'optimisation de l'immunosuppression. Une part significative des malades est abusivement immunosupprimée au long cours. Malheureusement, il n'existe pas de marqueur adéquat permettant d'indiquer chez quels patients cette immunosuppression peut être diminuée, sans risque pour la survie de la greffe. Il existe en tout cas en France un volume important de transplantations, chaque année, mais une coordination des recherches, dans ce domaine, fait défaut. Si la présente rencontre permettait d'identifier un, deux ou trois axes de recherche principaux, cela constituerait un gain précieux, permettant notamment de concentrer les investissements de façon efficace sur ces sujets.

Jean-Michel DUBERNARD constate un besoin important de coopération entre spécialistes de différentes disciplines.

À l'hôpital Johns Hopkins de Baltimore, par exemple, le centre de transplantation intègre toutes les spécialités et il existe d'autres exemples de ce type aux États-Unis. Le plus grand centre mondial de transplantations, basé à Sao Paulo, au Brésil, réalise près de 800 greffes par an. Un seul centre, aux États-Unis, réalise plus de 400 greffes par an. Il faut donc envisager des regroupements, même si ce discours semble difficilement audible en France.

Bernard LOTY considère également que l'échelon pertinent de recherche, dans l'Hexagone, n'est plus la région mais l'inter-région. Ce niveau d'action s'affirme d'ailleurs de plus en plus.

Laurence DUBEL, du laboratoire Astellas Pharma, estime que seul un travail partenarial de l'industrie et des centres d'investigation clinique permettra une mutualisation susceptible de faire avancer la recherche de façon satisfaisante.

## **Perspectives des recherches sur la préservation de l'organe et sur l'optimisation du pool des donneurs**

*Participent à la table ronde :*

Thierry HAUET, Monique BERNARD, Philippe COMPAGNON, François DURAND, Laurent SEBBAG, Gabriel THABUT

Thierry HAUET observe que la conservation d'organes continue de reposer sur des dogmes anciens. Les solutions de conservation doivent aujourd'hui être revisitées, car de nouveaux concepts physiopathologiques sont à prendre en compte, ce qui suppose de faire appel à des techniques permettant d'analyser plus finement les mécanismes en cause. De nouvelles populations de donneurs doivent aussi être prises en compte, notamment les patients décédés après arrêt cardiaque.

Le groupe d'experts a par ailleurs étudié les moyens d'évaluation des organes. Les marqueurs disponibles actuellement pour évaluer les lésions qu'ils peuvent subir présentent des insuffisances et les travaux doivent être approfondis dans ce domaine. Du point de vue de l'évolution des techniques et des modes de fonctionnement, les réseaux constituent une modalité à envisager plus fréquemment, comme le montre le succès des premières collaborations de ce type en ischémie/reperfusion : des protocoles utilisables rapidement ont ainsi pu être mis au point.

Philippe COMPAGNON explique que, dans un monde idéal, la méthode de l'ischémie froide pourrait, théoriquement, permettre de conserver le foie pour une très longue durée. Le paysage est toutefois rendu plus complexe par le nombre croissant de donneurs dits « marginaux », qui imposent de faire appel à d'autres techniques. L'approche commune, retenue depuis dix ans, a consisté à proposer des modifications ponctuelles des approches classiques de conservation, en y ajoutant différentes molécules. Cette démarche a donné des résultats probants qui n'ont pas toujours été confirmés, toutefois, du point de vue clinique.

Dans ce contexte, il peut être proposé de « pré-traiter » le donneur, avant le prélèvement, en lui administrant des drogues pouvant bloquer la molécule délétère ou activer des voies cytoprotectrices. Le caractère non spécifique de ces agents pharmacologiques constitue cependant une difficulté, de même que leur coût. Une autre solution consiste à traiter le donneur par thérapie génique ; celle-ci doit cependant être planifiée trois ou quatre jours à l'avance, ce qui n'est pas toujours possible en pratique. Enfin, le pré-conditionnement à l'ischémie constitue une méthode simple de pré-traitement, qui a fait apparaître des résultats intéressants dans des conditions expérimentales, notamment pour protéger l'organe de l'ischémie chaude.

Une autre piste explorée actuellement consiste à apporter de l'oxygène à l'organe. Des machines de perfusion hypothermique (4°C) continue ont ainsi été mises au point et constituent une piste intéressante. Leur principal inconvénient réside dans les contraintes logistiques qui accompagnent leur utilisation.

Monique BERNARD évoque quelques aspects spécifiques au cœur et au poumon de l'ischémie/reperfusion, à laquelle ces organes sont particulièrement sensibles. Cela nécessite d'améliorer les moyens de préservation existants. Les machines de perfusion restent, pour le

cœur, à évaluer, notamment du point de vue de la continuité de la perfusion. Il est également nécessaire de développer des marqueurs, à toutes les étapes. Des mécanismes protecteurs endogènes, comme le pré-conditionnement (par de courtes durées d'ischémie ou un stress) et le post-conditionnement (par de courtes reperfusions, alternant avec une occlusion), ont été mis en évidence. Le poumon présente une caractéristique intéressante : il conserve de l'oxygène au cours de l'ischémie, ce qui en fait un bon candidat pour des prélèvements sur des patients à cœur arrêté.

François DURAND, hépatologue à l'hôpital Beaujon, constate que la transplantation hépatique traite des malades pour lesquels la transplantation constitue la seule alternative. Ce contexte entraîne une pénurie d'organes particulièrement marquée. De ce fait, les candidats potentiels à la transplantation sont sélectionnés avec soin et de nombreux patients, dont les chances de succès sont estimées insuffisantes, n'arrivent pas jusqu'à la greffe. Parmi les principales pistes de recherche figurent :

- le foie partagé ;
- l'élargissement des critères de sélection des donneurs ;
- les donneurs vivants, dont le nombre est cependant en régression dans tous les pays occidentaux, en raison des risques constatés et des résultats contrastés de cette technique ;
- les donneurs à cœur arrêté, pour lesquels l'expérimentation devrait démarrer prochainement ;
- l'appariement du donneur et du receveur, qui fait l'objet de travaux reposant notamment sur le registre de l'Agence de la biomédecine, même si ces données sont insuffisantes pour rechercher une véritable optimisation de l'appariement.

Gabriel THABUT indique que dans le domaine de la transplantation pulmonaire, la pénurie de donneurs plaide d'abord pour l'optimisation du pool. Il existe trois sources de donneurs : le don vivant, quasiment abandonné aujourd'hui (pour des raisons éthiques et en raison de résultats moyens) ; le don à partir de patients dont le cœur est arrêté ; les individus en état de mort encéphalique.

Des cohortes sont indispensables afin d'identifier des outils permettant d'évaluer la qualité d'un greffon. Il plaide aussi pour une utilisation plus raisonnée des organes. Un bloc cœur-poumon peut être utilisé au bénéfice de trois receveurs mais le choix des pratiques (transplantation mono ou bi-pulmonaire), dans ce domaine, repose uniquement sur les habitudes des équipes. Des recommandations seraient sans doute de nature à rationaliser ces choix. Il paraît également indispensable de prioriser les patients qui semblent le plus susceptibles de bénéficier de la transplantation.

S'agissant de la transplantation cardiaque, Laurent SEBBAG indique que le groupe d'experts a notamment cherché à préciser les critères d'évaluation de la qualité des donneurs et les critères d'appariement du donneur et du receveur. L'objectif doit être de pouvoir identifier le receveur optimum pour un donneur particulier, pour un greffon particulier et même pour un traitement particulier. La meilleure méthode, pour définir cet appariement optimal, passe sans doute par la définition de scores pronostics qui guideraient de façon rationnelle, sur l'ensemble du territoire, l'affectation d'un greffon à un malade.

### *Débat avec la salle*

Caroline SUBERBIELLE BOISSEL, du Laboratoire Régional d'Histocompatibilité à l'Hôpital Saint Louis, intervient pour rappeler un résultat acquis : meilleure est la compatibilité entre donneur et receveur d'organe, meilleurs seront les résultats de la greffe. Elle souhaite de plus mettre en garde la communauté de transplantation sur la nécessité de prendre du recul vis-à-



vis des pratiques émergentes de transplantation à risque immunologique, conséquences de la pénurie d'organe, et ceci en termes de devenir des greffes et de coût de la santé.

Paul-Michel MERTES, du CHU de Nancy, signale que son équipe explore plusieurs pistes de recherche qui ont donné lieu à une série d'articles, autour de l'hypothèse d'une agression initiale du myocarde, qui conditionnerait la qualité de conservation du cœur. Au terme de ce long processus de recherche, un pilote a été constitué, avec du bêtablocage, pour 30 % des patients présentant une encéphalite. Cette piste offre des espoirs importants.

Laurent SEBBAG signale que ce travail est cité dans l'expertise. Il confirme que cette piste, mise à jour à la faveur de travaux qui méritent d'être salués, fait partie des voies à explorer pour améliorer la qualité des greffons.

Yves CHAPUIS, de l'Académie de Médecine, demande quels sont les délais optimaux de préservation du foie et du rein.

François DURAND indique que pour le foie, la durée maximale de conservation est de 12 heures. Le taux de survie à 5 ans des greffons hépatiques est de 57 % lorsque l'ischémie froide dépasse 15 heures contre 67 % lorsque l'ischémie froide est inférieure à 12 heures.

Benoît BARROU, chirurgien, souligne que, pendant le prélèvement, d'importantes lésions iatrogènes peuvent être constatées, en raison de la technique opérée pour le prélèvement ou en raison d'une mauvaise conservation de l'organe. Des efforts pédagogiques doivent être déployés vis-à-vis des chirurgiens et un travail de constitution d'une école française de prélèvement est en cours. Benoît BARROU signale également qu'il faut cesser de parler de « donneurs à cœur arrêté », car ce vocable génère des confusions et soulève de nombreux problèmes éthiques. Aussi propose-t-il d'y substituer le terme de « donneur en état de mort cardiaque » (DMC), de la même façon que l'on parle de donneur en état de mort encéphalique (DME).

Denis TIXIER, chirurgien cardiaque, constate que les conditions de reperfusion n'ont guère été évoquées, à propos de l'ischémie/reperfusion. Des études, réalisées à Lyon, montrent pourtant que des reperfusions ont pu être réalisées après 15 heures d'ischémie, grâce à de bonnes conditions de reperfusion.

Laurent SEBBAG précise qu'il s'agit d'un axe prioritaire identifié par l'expertise, regroupé sous le vocable « post-conditionnement ».

Eric RONDEAU demande s'il est envisageable d'identifier des plates-formes spécialisées disposant d'une expertise reconnue dans un domaine, qui pourraient être mutualisées pour certains projets jugés prioritaires.

Thierry HAUET indique que certaines plates-formes de ce type sont déjà identifiées. Il serait souhaitable de disposer d'une liste, en réseau, de ces plates-formes.

## **Conclusion**

Bernard CHARPENTIER salue tous les participants pour leur contribution à cette rencontre, qui a été riche. Il appartient maintenant à l'Inserm d'assurer le suivi des propositions exprimées ce jour. Par ailleurs, l'Europe a commencé à légiférer, en matière de qualité des organes, et il importe que la France soit présente dans ces débats. L'échelon européen peut également constituer une source de financement pour les projets de recherche en transplantation.