

Note de lecture

Dans les années 1990, l'Inserm, sous l'impulsion de son Directeur général Philippe Lazar, a inauguré un nouveau service à la communauté : réaliser des expertises scientifiques dans des domaines clés de la santé publique à la demande de différentes institutions (Ministères, Agences, organismes de protection sociale...). Depuis 1994, plus de 60 expertises collectives ont été publiées sur des sujets très variés. Ces expertises fournissent des descriptions particulièrement documentées, multidisciplinaires constituant une aide à la décision publique pour les différentes institutions et décideurs politiques.

Le présent rapport d'expertise « Transplantation d'organes », commandité par l'Agence de la biomédecine, se situe dans un contexte sensiblement différent. En effet, dans ce cas précis l'Agence a souhaité une expertise résolument orientée vers les nouvelles possibilités que la recherche pouvait apporter aux domaines des transplantations. Ce rapport présente également une synthèse documentée des grands problèmes que pose la réalisation des transplantations.

Bien que demandé à un Institut de recherche, force est de constater que ce document place la clinique au centre de la réflexion. Cette caractéristique lui confère une crédibilité et une utilité indéniable qu'il faut saluer.

Toute expertise a néanmoins des limites et je voudrais évoquer dans cette note quelques points complémentaires à cette réflexion déjà fort conséquente.

Trois recommandations me paraissent particulièrement importantes dans le contexte actuel : il apparaît indispensable que l'Agence de la biomédecine qui coordonne l'ensemble de l'activité de transplantation, renforce des voies originales de recherche dans les différents domaines couverts par l'expertise en relation avec la spécificité du tissu médical et scientifique français.

Il paraîtrait également important de bien replacer les efforts de recherche dans le contexte de ceux coordonnés par la Commission Européenne.

Enfin, notre communauté doit s'autoriser un regard critique sur les dispositions actuelles concernant l'éthique de la transplantation dont les conséquences affectent la recherche et en particulier la recherche clinique.

À titre d'illustration du premier point, je prendrai l'exemple de la tolérance aux allogreffes. Il est dit à juste titre dans cette expertise qu'un demi-siècle après les expériences de Medawar et coll., les progrès cliniques, bien qu'encourageants restent très limités. En effet, dans l'article de Kawai et coll.

(2008)^a (cité en référence dans cet ouvrage pour présenter l'induction de tolérance en clinique), un patient sur les cinq décrits a perdu définitivement son greffon suite à un rejet humoral, un autre a fait un rejet grave qui a cependant récupéré. En outre, les greffons ont présenté des dépôts de C4d des anticorps anti-donneurs. Il ne s'agit donc pas d'une véritable induction de tolérance. Les résultats sont néanmoins très intéressants car trois patients sont porteurs d'un greffon stable depuis plusieurs années en l'absence de traitement.

Il faut ajouter à ces travaux, l'observation d'un état de tolérance naturelle dans une centaine de cas répertoriés dans le monde. L'état de tolérance dite « opérationnelle » survenant chez des patients habituellement inimplants apparaît particulièrement « robuste » puisque la majorité de ces receveurs ont une greffe fonctionnelle après une ou deux décennies d'interruption du traitement immunosuppresseur.

Un programme européen (*Indices of Tolerance*) dans lequel la plus grande cohorte est française a permis de mettre en évidence une tolérance opérationnelle chez quelques patients. Par ailleurs, un programme américain *Immune Tolerance Network* (ITN) est également dévolu à l'étude de ces personnes transplantées présentant une tolérance opérationnelle. L'analyse de cet état de tolérance opérationnelle pourrait à terme révéler des informations importantes pour la compréhension de la tolérance chez l'homme. À ce titre, il est édifiant de voir que ce même phénomène, beaucoup plus fréquent après transplantation de foie, a pu permettre l'identification de signatures transcriptionnelles, validées dans des études cliniques prospectives, représentant une aide précise à la décision d'interrompre définitivement les immunosuppresseurs chez une proportion importante des greffés de foie (Martinez-Llordella et coll., 2008)^b.

Le deuxième point sur lequel il me paraît utile de revenir est l'importance de l'effort européen dans le domaine de la recherche en transplantation. Le réseau Riset (*Reprogramming the Immune System for Establishment of Tolerance*), complémentaire du réseau « *Indices of Tolerance* » précédemment mentionné, est également dévolu à l'étude de la tolérance. Un domaine important couvert par Riset, susceptible de nouveaux développements financés par la Commission Européenne, concerne les biomarqueurs du risque en transplantation (biomarqueur du rejet, biomarqueur de la régulation ou de la tolérance). Le mot-clé biomarqueur qui sous-tend aussi la notion de « *surrogate marker* » précoce du devenir lointain d'un greffon est

a. KAWAI T, COSIMI AB, SPITZER TR, TOLKOFF-RUBIN N, SUTHANTHIRAN M, et coll. HLA-mismatched renal transplantation without maintenance immunosuppression. *N Engl J Med* 2008, 358 : 353-361

b. MARTÍNEZ-LLORDELLA M, LOZANO JJ, PUIG-PEY I, ORLANDO G, TISONE G, et coll. Using transcriptional profiling to develop a diagnostic test of operational tolerance in liver transplant recipients. *J Clin Invest* 2008, 118 : 2845-2857

fondamental. Cette recherche est intimement liée aux banques de données et aux bio-collections. Développer des réseaux informatiques de données concernant la transplantation et construire des bio-collections de grande qualité et éthiquement irréprochables sont deux recommandations nécessaires à la recherche prospective de biomarqueurs de risque.

J'ajouterais également l'importance du programme européen *Xenome* qui porte sur la xénotransplantation et dont les recherches sont largement développées en France et en Europe. La recherche en xénotransplantation mérite une grande attention, et plus particulièrement en vue de l'obtention d'une source illimitée d'îlots pancréatiques. L'Europe, les États-Unis et des pays d'Extrême-Orient développent d'importants programmes de recherche sur la xénotransplantation. Les années 2009 et 2010 seront à ce titre des années clés car des études de phase I chez l'homme de xénogreffe d'îlots de porc seront initiées très vraisemblablement. Des essais concluants constitueront un nouveau défi dans le domaine de la transplantation qu'il est important que l'Agence de la biomédecine prenne en considération.

Un dernier point à souligner est que la recherche clinique dans le domaine de la transplantation me paraît fortement bridée par les procédures en cours dans notre pays et donc également dans l'institution qui a sollicité cette expertise. Je citerai quelques exemples. La France a pris un retard manifeste dans le domaine des transplantations de rein à partir de donneurs vivants. Une des raisons importantes de ce retard se situe dans la philosophie même de la procédure qui fait qu'une « innovation » n'est en fait acceptée que dans la mesure où elle vient en confirmation d'une innovation faite à l'étranger. Qui plus est, cet étrange processus d'innovation/validation est en général fondé sur de très petites cohortes de patients et ne peut donc en aucun cas représenter une validation. Enfin, l'évolution de la mise en place des procédures pourrait être encouragée. Un exemple serait la possibilité de réaliser un échange de greffons provenant de donneurs vivants pour permettre la réalisation de greffes ABO compatibles. Les mêmes remarques peuvent être faites sur l'introduction trop tardive de techniques comme les prélèvements sur les donneurs à cœur arrêté. Il me paraît important d'attirer l'attention de l'Agence de la biomédecine sur la nécessité de permettre un véritable processus d'innovation (c'est-à-dire de libérer l'esprit d'innovation) dans le domaine de la recherche en transplantation. À ce titre, les malades et la communauté médicale attendent beaucoup de la nouvelle discussion sur la loi de bioéthique. Dans le cadre de la réflexion actuelle, il serait souhaitable que les propositions importantes faites par l'Agence de la biomédecine et par l'Inserm trouvent des possibilités d'application^c.

c. Voir les sites Internet de l'Inserm (<http://www.inserm.fr/fr/>) et de l'Agence de la biomédecine (<http://www.agence-biomedecine.fr/fr/index.aspx>)

Il me reste à souhaiter que cette expertise constitue une occasion de débattre et d'agir pour élargir la politique scientifique de l'Agence de la biomédecine. Issu des forces vives de la transplantation en clinique et en recherche dans notre pays, cet ouvrage mérite une attention non seulement de l'Agence mais également de toutes les institutions partenaires.

Professeur Jean-Paul Soulillou

*Directeur de l'ITERT,
Institut de transplantation et de recherche en transplantation,
Inserm U 643, Immunointervention dans les allo- et xénotransplantations,
CHU Jean Monnet, Nantes*