

Avant-propos

En 2007, plus de 275 000 européens vivent avec un organe transplanté et des milliers sont en attente d'un greffon. L'augmentation des maladies chroniques ainsi que le vieillissement de la population se traduisent par un accroissement des indications de transplantation et par conséquent des besoins en termes de greffons. Simultanément, la baisse importante de la mortalité accidentelle et de la mortalité par accident vasculaire cérébral, conduit à une diminution du nombre total de donneurs potentiels. Bien que le nombre de prélèvements soit actuellement en augmentation, il est indéniable que la situation de pénurie est installée durablement.

En France, le nombre des transplantations a augmenté de 45 % depuis l'année 2000. En 2007, près de 12 800 personnes ont eu besoin d'une transplantation d'organe et 232 patients sont décédés faute de greffon. Chaque année, le nombre de personnes inscrites en liste d'attente augmente de 4 % environ.

La France a joué un rôle important dans le domaine de la transplantation d'organes en particulier lors de la période pionnière des greffes de rein et ensuite pour ses réussites en greffes composites. Après les prouesses chirurgicales en transplantation rénale et cardiaque du début de la seconde moitié du XX^e siècle, c'est le développement des premiers médicaments contrôlant les réactions immunitaires de rejet de l'organe greffé qui a marqué les années 1980. En dépit de l'avancée des connaissances sur les mécanismes cellulaires et moléculaires mis en jeu dans le rejet, la prévention du rejet reste dépendante de molécules d'immunosuppresseurs potentiellement toxiques. La période actuelle révèle surtout une évolution des pratiques avec la transplantation de personnes de plus en plus âgées en ayant recours à des greffons prélevés chez des personnes également de plus en plus âgées.

La transplantation constitue un bon exemple d'intégration en médecine de toutes les avancées en recherche fondamentale, biomédicale, clinique, technologique, épidémiologique, éthique, en sciences humaines et sociales et en santé publique. L'Agence de la biomédecine créée en 2005 à la suite de l'Établissement français des greffes (EFG) s'appuie sur ces différents champs disciplinaires pour conduire ses missions.

En 2006, l'Agence de la biomédecine a sollicité l'Inserm pour la réalisation d'une expertise collective permettant de faire le point des connaissances scientifiques, biomédicales et cliniques sur les différentes étapes de la transplantation d'organes solides et de définir, à partir de ces données, des axes prioritaires de recherche en transplantation.

Pour répondre à cette demande, l'Inserm a réuni un groupe pluridisciplinaire de 15 experts, spécialistes de différents domaines de la transplantation, de la physiologie et immunologie fondamentale et clinique. L'expertise a ciblé son champ sur la transplantation d'organes vascularisés (rein, foie, cœur, poumon) à l'exclusion de la greffe de tissus et de cellules. De ce champ déjà vaste ont été exclues les sciences humaines et sociales, les questions éthiques et socioéconomiques qui constituent des domaines d'investigation en tant que tels et/ou des missions propres de l'Agence de la biomédecine.

Le groupe d'experts a centré sa réflexion autour des questions suivantes :

- Quelles sont les connaissances actuelles sur la tolérance centrale et périphérique et leurs applications pour diminuer (ou supprimer) l'immunosuppression ?
- Quelles sont les connaissances sur les mécanismes immunologiques et non immunologiques du rejet et les facteurs entrant en jeu dans le rejet à court et long terme ?
- Quelles sont les cibles thérapeutiques potentielles pour déplacer l'équilibre tolérance-rejet en faveur de la tolérance ?
- Comment peut-on optimiser le traitement immunosuppresseur en jouant sur la dose, la biodisponibilité, la combinaison, la conversion ou le retrait des immunosuppresseurs ? Quelles sont les perspectives d'utilisation de protocoles à la carte (individuels) en fonction des différents paramètres individuels (biologiques, pharmacogénétiques) ?
- Quelles sont les connaissances sur les nouvelles voies d'immunosuppression à la recherche d'une spécificité ?
- Quelles sont les avancées scientifiques et techniques permettant de mieux contrôler la qualité du greffon ?
- Quel est l'impact du syndrome d'ischémie/reperfusion sur la qualité du greffon et le succès de la greffe ?
- Peut-on identifier des marqueurs de la défaillance du greffon ?
- Quels sont les mécanismes cellulaires et moléculaires mis en jeu au cours de l'ischémie/reperfusion ?
- Quelles sont les possibilités d'élargissement du nombre de donneurs sans mettre en péril le succès de la transplantation : donneurs vivants, donneurs en arrêt cardiaque, donneurs marginaux ?
- Quels sont les meilleurs moyens d'évaluation du donneur potentiel et quel est l'impact de cette évaluation sur la greffe ?
- Quels sont les résultats cliniques chez les patients greffés selon le type de donneurs à court et long terme ? Peut-on établir un score de risque pour le receveur ?
- Quels types de « management » du donneur permettent d'augmenter la qualité du greffon ? Quels sont les marqueurs pronostiques de la qualité de l'organe ?

- Quelles sont les connaissances actuelles sur les complications les plus fréquentes après transplantation liées à la chirurgie, aux infections, à l'immunosuppression ? Comment les limiter ?

L'essentiel de l'analyse réalisée par le groupe d'experts à partir de la littérature internationale a porté sur la transplantation chez l'adulte. Pour compléter cet état des lieux, le groupe d'experts a auditionné deux spécialistes de la transplantation hépatique et rénale chez l'enfant en France.