

TRANSPLANTATION D'ORGANES



G. BENOIT - Service de transplantation rénale de l'hôpital Bicêtre
D. HOUSSIN - Directeur de l'Etablissement français des Greffes
J-P. REVILLARD - Unité INSERM "Immunologie fondamentale et clinique",
Hôpital Edouard Herriot de Lyon, Président du Conseil scientifique de la Fondation
pour la Recherche Médicale (d'avril 1998 à avril 2000).
Texte rédigé par C. DUPUY.

De tous temps, l'imaginaire humain n'a cessé d'être exalté par le fantasme d'un être composite, comme en témoignent les mythes antiques du Sphinx ou du Centaure, ou encore, dans la Bible, la création de la femme, par Dieu, à partir du prélèvement d'une côte de l'homme. C'est sur ce fond de chimères que s'inscrit l'histoire scientifique de la transplantation d'organes qui, à partir du XXe siècle, va faire basculer la greffe humaine de l'univers de la légende à celui de la réalité.

QUELLES ONT ETE LES GRANDES ETAPES DE L'HISTOIRE DES TRANSPLANTATIONS

Les premières greffes concernèrent les tissus (en 1869 à Genève, Jacques-Louis Reverdin inventa la greffe épidermique, en 1914 à Prague, Elschwig greffa la première cornée). Au début du XXe siècle, les travaux de chirurgie vasculaire, sous l'impulsion de l'Ecole lyonnaise conduite par Mathieu Jaboulay et Alexis Carrel, puis au Canada et aux Etats-Unis, firent prendre tout leur essor à la transplantation d'organes. Au sortir de la deuxième guerre mondiale, deux positions s'affrontèrent, celle des biologistes, pour lesquels la transplantation de rein, choisie comme banc d'essai des transplantations d'organes, ne pouvait être envisagée qu'une fois résolu le problème fondamental de la tolérance des greffes, celle des médecins, pour lesquels on pouvait raisonnablement parier que des essais cliniques scientifiquement contrôlés pouvaient être aussi riches en informations que des études de biologie fondamentale. En 1952, la survie à 21 jours d'une allogreffe de rein d'un donneur vivant, mère du receveur, obtenue par l'équipe de Jean Hamburger à l'hôpital Necker à Paris, laissa supposer le rôle de certains facteurs génétiques, ainsi que le bénéfice d'une sélection du donneur selon certains critères de compatibilité tissulaire. C'est pourquoi, à partir de 1958, Jean Hamburger suggéra de recourir, pour effectuer cette sélection,

à la comparaison des groupes de leucocytes (globules blancs) du donneur et du receveur, les groupes d'antigènes HLA (Human leucocyte antigens) qui avaient été découverts par Jean Dausset. Cependant, jusqu'en 1959, la transplantation entre jumeaux vrais paraissait, chez l'homme, la seule possible (la première fut réalisée en 1954 par l'équipe de J. Merrill, à Boston, avec un rein). Parallèlement, la prévention du rejet était améliorée par la découverte des corticoïdes (1950), l'irradiation du receveur par les rayons X (1955), l'introduction des traitements immunosuppresseurs (1960). C'est finalement en 1959 que furent obtenus les deux premiers succès d'allogreffe rénale chez l'homme, entre jumeaux hétérozygotes, l'une à Boston, sous la direction de J. Merrill, l'autre à Paris sous la direction de Jean Hamburger. Par la suite, la transplantation rénale fut étendue aux greffes entre non jumeaux. La première greffe de coeur, réalisée au Cap en 1967 par Christian Barnard – survie à 17 jours – eut un retentissement mondial. Par la suite, la maîtrise des diverses techniques chirurgicales progressa plus vite que les procédures de réanimation, la lutte contre l'infection et les traitements immunologiques. Ce n'est qu'en 1972 que la découverte des propriétés immunosuppressives de la ciclosporine par Jean-François Borel (Sandoz, Bâle) modifia de façon spectaculaire la présentation clinique du rejet. Au début des années 1980, la ciclosporine fut complétée par d'autres modalités médicamenteuses et de surveillance qui réduisirent considérablement la fréquence et l'intensité des crises de rejet et suscitèrent une explosion de programmes internationaux dans le domaine du foie, du pancréas, du coeur-poumons et du poumon.

LES GRANDES DATES DE LA TRANSPLANTATION 1959

Première transplantation réussie du rein

1967

Première transplantation réussie du coeur

1972

Première transplantation du foie

1976

Première transplantation du pancréas

1981

Première transplantation du bloc coeur-poumons

1987

Première transplantation du poumon

Cependant, l'histoire de la greffe ne peut se réduire à celle de ses techniques et de leurs performances successives, car la question de la transplantation doit aussi être pensée à partir de ce qui conditionne sa pratique : la disponibilité des organes. C'est pourquoi, nous décrivons d'abord le cadre de prélèvement prévu en France par le législateur pour encadrer le don, avant d'aborder, en un second temps, les problèmes scientifiques et cliniques posés par la greffe. Enfin, dans un domaine qui, à la fois touche à l'identité la plus profonde de l'individu et en appelle à la solidarité collective, l'évocation de la dimension éthique tentera de se faire l'écho de l'une et de l'autre.

LE PRELEVEMENT : QUE PREVOIT LA LOI ?

A LA BASE, LA PROBLEMATIQUE DE LA PENURIE DE DONS

Pour la société, le don suscite un sentiment très ambivalent tout à la fois d'attrance pour des limites de vie toujours repoussées et de répulsion à l'égard d'un usage potentiellement utilitaire de la mort. Depuis quelques années, cette dernière perception a pris le pas sur la fascination : le don d'organe est devenu un acte difficile, voire dangereux, qui a fini par traverser une véritable crise.

Principaux organes greffés

Chiffres clés 1996 - Source : Etablissement français des Greffes :

Cœur :

- Nb de patients susceptibles d'être greffés : 832
- Nb de patients greffés : 397
- Nb de patients décédés en attente de greffe : 111
- Nb de patients sortis de la liste d'attente : 65
- Nb de patients en attente de greffe au 31/12/96 : 259

Coeur-Poumons :

- Nb de patients susceptibles d'être greffés : 151
- Nb de patients greffés : 27
- Nb de patients décédés en attente de greffe : 26
- Nb de patients sortis de la liste d'attente : 14
- Nb de patients en attente de greffe au 31/12/96 : 84

Poumons :

- Nb de patients susceptibles d'être greffés : 228
- Nb de patients greffés : 69
- Nb de patients décédés en attente de greffe : 36
- Nb de patients sortis de la liste d'attente : 31
- Nb de patients en attente de greffe au 31/12/96 : 92

Foie :

- Nb de patients susceptibles d'être greffés : 1.056
- Nb de patients greffés : 626
- Nb de patients décédés en attente de greffe : 93
- Nb de patients sortis de la liste d'attente : 100
- Nb de patients en attente de greffe au 31/12/96 : 237

Rein :

- Nb de patients susceptibles d'être greffés : 6.343
- Nb de patients greffés : 1.638
- Nb de patients décédés en attente de greffe : 81
- Nb de patients sortis de la liste d'attente : 528
- Nb de patients en attente de greffe au 31/12/96 : 496

TOTAL :

- Nb de patients susceptibles d'être greffés : 8.610
- Nb de patients greffés : 2.757 (32 %)
- Nb de patients décédés en attente de greffe : 347 (4 %)

- Nb de patients sortis de la liste d'attente : 738 (9 %)
- Nb de patients en attente de greffe au 31/12/96 : 4.768 (55 %)

• Evolution du nombre de greffes réalisées en France entre 1991 et 1996 : - 23 %

1991 : 3.572
1996 : 2.757

• Nombre de sujets en état de mort encéphalique recensés : 1.062

Prélevés : 55 %
Non prélevés : 45 % (opposition : 30 % ; autres causes : 15 %)

• Nombre de greffes de cellules souches hématopoïétiques : 3.021

Autogreffes : 77 %
Allogreffes : 23 %

Pourtant, crise du don ne signifie pas échec de la **transplantation** qui elle, au contraire, a vu ses indications s'élargir, ses résultats s'améliorer (plus de 80 % des transplantés de cœur et de foie survivent à 2 ans), son attractivité s'accroître (la qualité de vie et la réinsertion professionnelle sont de mieux en mieux préservées), son coût s'avérer plus faible que celui des dispositifs de suppléance (lorsque ceux-ci existent, comme pour le rein). Or, le niveau peu élevé du don ne parvient pas à couvrir ces besoins croissants. Le taux d'opposition familiale reste particulièrement fort (jusqu'à 60 % dans certaines régions). Constatant que cette situation était liée à un manque d'information sur les conditions et les enjeux des transplantations, le législateur a décidé d'encadrer une pratique qui, bien que correspondant à un véritable besoin de santé publique, n'a pas encore rencontré la confiance de la collectivité.

LES CONDITIONS ETHIQUES : LE RESPECT DU CORPS ET DE LA VOLONTE DU DONNEUR

Les activités de prélèvement et de **greffe** d'organes, de tissus et de cellules d'origine humaine sont encadrées en France par la loi n° 94-654 du 29 juillet 1994 relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain. Cette loi est la source juridique la plus importante élaborée en vue d'assurer le respect du corps humain et la sécurité des patients et de garantir la bonne organisation de ces activités. Le prélèvement de certains organes (rein, moelle osseuse...) est autorisé sur un donneur vivant majeur

apparenté au premier degré au receveur. Lorsque le donneur est décédé (voir chapitre suivant), la **mort encéphalique** doit avoir été constatée.

La loi énonce quatre principes éthiques : le consentement, la gratuité du don, l'anonymat donneur-receveur, l'interdiction de publicité en faveur d'une personne ou d'un organisme déterminé. Pour les personnes majeures, c'est le principe du consentement présumé qui s'applique : est présumée consentante, toute personne qui, de son vivant, n'a pas fait connaître son opposition au prélèvement. Si le médecin n'a pas directement connaissance de la volonté du défunt (pas d'inscription au Registre national des refus), il doit "s'efforcer de recueillir le témoignage de la famille". Lorsque le défunt est mineur, l'autorisation des deux titulaires de l'autorité parentale est requise. Le principe du consentement repose sur le principe énoncé dans le Code Civil de l'inviolabilité du corps humain. La loi interdit également toute rémunération du don d'organes et de tissus : le receveur reçoit l'organe gratuitement, le praticien préleveur ne perçoit aucune rémunération pour cet acte. Le principe de gratuité repose également sur le principe du Code Civil de l'indisponibilité du corps humain. Afin d'éviter une relation qui peut être complexe entre la famille du donneur et le receveur, l'identité du receveur ne peut être révélée à la famille du donneur et inversement. La famille du donneur peut toutefois être informée des résultats des greffes par les équipes médicales. Enfin, la loi interdit la publicité en faveur d'un don d'éléments ou de produits du corps humain tout en autorisant l'information du public.

LA CONDITION CLINIQUE : LA MORT ENCEPHALIQUE

La loi stipule que tout prélèvement doit être précédé du diagnostic clinique de **mort encéphalique**. La mort n'est pas un phénomène instantané, global, consécutif à l'arrêt des battements cardiaques, mais un phénomène progressif et irréversible. Ainsi, la mort encéphalique, définie comme la destruction du tronc cérébral associée à celle des hémisphères du cerveau, implique-t-elle, à très court terme, la destruction de l'organisme entier. Il s'agit d'un état très rare (2.000 décès sur 500.000 chaque année

en France) qu'il ne faut pas confondre avec certains comas n'entraînant pas la mort et au cours desquels le cerveau n'est que partiellement endommagé. Le diagnostic doit être réalisé par deux médecins qualifiés non impliqués dans une activité de **transplantation** et indépendants des transplantateurs. La **mort encéphalique** est déclarée après examen clinique constatant l'absence de conscience, l'absence de réflexes du tronc cérébral, l'absence de ventilation spontanée. La destruction totale et définitive du cerveau doit être confirmée par deux encéphalogrammes ou une artériographie cérébrale. Il est donc impossible de procéder à un prélèvement d'organes en vue de **greffe** en dehors d'un service de réanimation. En cas de mort encéphalique, l'activité cardiaque et la respiration peuvent être maintenues artificiellement pendant quelques heures. Les tissus sont prélevés dans les mêmes conditions que les organes, mais la cornée, l'os cortical et la peau peuvent l'être quelques heures après l'arrêt du cœur.

LES CONDITIONS SANITAIRES DE SECURITE, DE TRAÇABILITE ET DE PRISE EN CHARGE

Le prélèvement ne peut être effectué que par des établissements autorisés. Des tests de dépistage d'infections (VIH 1 et 2, virus herpès 1 et 2, hépatites B et C, syphilis, virus d'Epstein Barr, toxoplasmose, cytomégalovirus) sont également prévus par la loi. Lors du prélèvement, les équipes médicales sont tenues de mettre en place les éléments de **traçabilité** : les résultats de la recherche de **marqueurs** biologiques doivent accompagner les greffons, les antécédents cliniques personnels et familiaux du donneur sont recherchés. Les frais de prélèvement sont remboursés à l'établissement préleveur par l'établissement greffeur. Les médecins ayant effectué le prélèvement doivent garantir la "restauration décente" du corps avant restitution à la famille.

La loi prévoit également que, lorsque le donneur est vivant, l'établissement de santé greffeur prend en charge le transport du donneur, son hospitalisation, son hébergement hors hospitalisation et ses indemnités pour perte de rémunération.

L'ORGANISATION : UNE COORDINATION STRUCTUREE ET EFFICACE

Compte tenu des nombreuses contraintes de temps et de sécurité auxquelles cette activité doit répondre, une coordination est indispensable pour optimiser le nombre et la qualité des greffons. Cette coordination est fondée sur une organisation complexe s'articulant autour de deux structures complémentaires : l'établissement de santé autorisé qui assure la coordination hospitalière, l'Établissement français des Greffes (EfG) qui assure la régulation des prélèvements multi-organes et la répartition des greffons.

La coordination hospitalière comprend des médecins et des infirmiers coordinateurs qui ont notamment pour mission d'interroger le Registre national des refus, d'organiser la logistique du prélèvement en liaison avec la coordination interrégionale et les organismes de conservation tissulaire, de veiller à l'application des règles de bonnes pratiques de prélèvement et à la restauration décente du corps, de contrôler les conditions d'acheminement du corps dans le respect des règles de sécurité sanitaire et de **traçabilité**. Les sept coordinations interrégionales de l'EfG constituent la courroie de transmission entre le siège national et les acteurs de terrain. Le régulateur interrégional s'assure que tous les tests préalables ont été réalisés, recueille les différents éléments permettant d'apprécier l'état du défunt, consulte la Liste nationale d'attente et contacte les différentes équipes médico-chirurgicales de **transplantation** dans le respect des règles de répartition.

Une organisation qui respecte des critères médicaux et des principes de justice.

DES REGLES STRICTES DE REPARTITION DES ORGANES

L'attribution des greffons est ensuite régie par des règles répondant aux deux principes d'équité et d'efficacité. Ces règles visent à concilier les intérêts de chaque malade avec ceux de tous les inscrits sur la Liste nationale d'attente. Un premier arrêté, en novembre 1995, avait établi des règles qui ont été précisées un an plus tard par le décret du 6 novembre 1996, entérinant les principes établis par l'EfG, sur la base des recommandations d'une Commission nationale de consultation publique.

En premier lieu, un greffon ne peut être attribué qu'à un patient inscrit sur la Liste nationale d'attente et dont l'inscription a été confirmée par l'Établissement français des Greffes. Certaines catégories de patients sont prioritaires : ceux dont la vie est menacée à court terme, ceux pour lesquels la probabilité d'obtenir un greffon est très faible, les enfants de moins de 16 ans. Plusieurs échelons de répartition sont successivement mis en œuvre : l'échelon local, interrégional (découpage territorial de l'Établissement français des Greffes), national, international. Ces règles demeurent d'application difficile ; elles sont soumises à une révision régulière.

QUELS SONT LES DIFFERENTS TYPES DE GREFFES ?

Les termes de "greffe" et de "transplantation" sont utilisés indifféremment. On en distingue trois types.

- L'autogreffe consiste à transférer un greffon prélevé chez le receveur lui-même. Il s'agit, par exemple, du transfert, chez le même individu, d'un rein de sa situation normale dans la région lombaire, vers un emplacement placé plus bas dans la région iliaque. Cette intervention est parfois utile pour sauver un rein dont l'abouchement normal dans l'aorte est menacé d'obstruction. Ce type de **transplantation** "isogénique" ne soulève que des problèmes chirurgicaux. Il peut encore s'agir, dans le cadre d'une intensification thérapeutique de maladies malignes, d'une injection de **cellules souches hématopoïétiques** autologues de la **moelle osseuse** ou du **sang** périphérique, prélevées et retransfusées chez le malade après congélation et cryopréservation.

- L'allogreffe est une transplantation entre deux individus génétiquement différents mais de la même espèce, par exemple de souris à souris ou d'homme à homme (jumeaux monozygotes exclus).

- La xénogreffe se définit comme une transplantation entre espèces différentes, par exemple de la souris au rat ou de l'animal (singe, porc ...) à l'homme.

GREFFE D'ORGANES, DE TISSUS, DE CELLULES SOUCHES

- La greffe d'organes constitue une procédure thérapeutique lourde et

complexe qui vise à suppléer le fonctionnement défaillant d'un organe. Elle concerne aujourd'hui l'**allogreffe** et peut-être demain la **xénogreffe**. Le dysfonctionnement de l'organe peut être dû soit à l'évolution d'une maladie chronique, soit à un épisode aigu, soit à l'apparition d'une tumeur. Le pronostic vital peut parfois être menacé. Le bénéfice majeur attendu est donc en premier lieu la restauration de la fonction de l'organe (voire la survie, par exemple dans le cadre dit de "super-urgent" de l'hépatite fulminante) et, par la suite, le maintien de la fonction par le contrôle des risques et l'amélioration de la qualité de vie (restauration des capacités physiologiques, psychologiques et relationnelles, reprise du travail, possibilité de grossesses). Le volume des indications potentielles ayant considérablement augmenté par rapport à la disponibilité des organes, les équipes sont dans l'obligation aujourd'hui de se poser, préalablement à chaque greffe, un certain nombre de questions : Quel patient transplanter ? Et à quel moment proposer la **transplantation** ? A quels critères doit répondre l'organe à transplanter ? Ces questions visent à faire de l'indication non seulement une réponse à la pénurie d'organes mais un facteur déterminant d'amélioration de la qualité des greffes. Les principales contre-indications sont, chez le donneur, l'existence d'une maladie systémique ou néoplasique générale évolutive ou d'une infection active, ainsi que l'âge, qui doit être inférieur à 65 ans pour le rein et à 60 ans pour les autres organes, chez le receveur, une intolérance au traitement **immunosuppresseur**.

- Les greffes de tissus concernent de nombreux patients. Les **allogreffes** de tissus sont essentiellement représentées par les greffes de cornées (2.000 par an en France), d'os (et des autres tissus appartenant à l'appareil locomoteur – tendons, ligaments, aponévroses), de peau, de valves cardiaques et de vaisseaux. Toutes ces greffes sont largement utilisées depuis plusieurs années et ont fait l'objet de nombreux travaux expérimentaux. Contrairement aux greffes d'organes, les allogreffes de tissus ne font pas l'objet de réactions de rejet. Les activités liées à ces greffes constituent une entité homogène :

prélèvement, réception dans une banque de tissus, préparation, validation, conservation. La banque de tissus assure la sécurité des tissus, leur **traçabilité** et leur distribution sur la base du respect des bonnes pratiques de laboratoire et des règles éthiques (cadre réglementaire de la loi de **bioéthique** de 1994). En France, c'est environ 15.000 greffons qui sont prélevés par an (300.000 aux États-Unis). Les indications sont des indications soit vitales (greffes cutanées chez le grand brûlé, infection de prothèse aortique ou valvulaire), soit visant à restaurer une fonction essentielle. En ce qui concerne les greffes de cornées non inflammatoires, le taux de réussite est de 95 %.

- Les **greffes de cellules souches hématopoïétiques** concernent les cellules du **sang** périphérique, de la **moelle osseuse** et du sang placentaire (3.000 par an en France) et font aujourd'hui partie de l'arsenal thérapeutique des maladies hématologiques et des cancers. Elles sont destinées aux receveurs atteints de différentes formes de **leucémies**, lymphomes ou cancers métastatiques résistants aux autres formes de traitements, soit pour leur apporter la partie manquante de leur tissu hématopoïétique (en cas de déficits immunitaires congénitaux ou d'aplasies médullaires), soit pour reconstituer leur tissu hématopoïétique détruit par une thérapeutique très intensive visant à éradiquer la maladie initiale.
- Les **autogreffes** sont intégrées au schéma thérapeutique de nombreuses **hémopathies** ou tumeurs solides et représentent aujourd'hui 80 % des indications oncologiques. La **moelle osseuse** est prélevée, congelée après élimination des cellules tumorales ; le malade est traité par radiothérapie et/ou chimiothérapie puis réinjecté avec sa propre moelle. Les délais de reconstitution sont comparables à ceux de l'**allogreffe** et il n'y a pas de réaction de greffon contre l'hôte. La pratique de l'allogreffe reste encore une pratique difficile et limitée. Elle peut s'adresser soit à des nourrissons atteints de diverses formes de déficit immunitaire sévère, dont le système immunitaire peut être reconstitué par apport de cellules souches de la moelle osseuse d'un

germain HLA identique ou d'un autre donneur **histocompatible** (délai de reconstitution de 1 à 2 ans), soit le plus souvent, à des patients de moins de 55 ans atteints de **leucémies** aiguës ou de myéloïdes chroniques. D'autres cellules d'origine humaine sont également utilisées (cellules modifiées in vitro par **transgénèse**, **cellules dendritiques** différenciées in vitro et chargées de peptides). La thérapie cellulaire peut aussi s'intégrer dans des organes bioartificiels (**hépatocytes** humains dans les foies bioartificiels).

QUELS SONT LES RISQUES ?

Il faut d'abord savoir que les risques des **transplantations** peuvent être liés soit au receveur, soit au donneur. Par exemple, les nourrissons et les personnes âgées sont des receveurs à haut risque. De même, les donneurs porteurs de cicatrice d'infection sont également potentiellement à risque. Cependant, chaque étape de la **greffe** comporte des risques spécifiques : le processus amont mettant en œuvre le prélèvement, la conservation, le transport et la transformation du greffon est soumis à une réglementation stricte ; la greffe elle-même pose encore d'importants problèmes de transmission d'infections et des problèmes immunologiques (rejet du greffon) ; enfin, après la greffe, les complications sont d'ordre immunologique et proviennent essentiellement de l'utilisation des médicaments **immunosuppresseurs**, les complications chirurgicales étant devenues mineures.

Le prélèvement, la conservation, le transport et la transformation des greffons font l'objet de règles de Bonnes Pratiques dans le cadre réglementaire européen d'une démarche qualité. La possibilité de conservation prolongée des tissus dans des banques permet d'envisager des techniques de sécurisation après prélèvement : l'inactivation des tissus chaque fois que cela est possible, la mise en quarantaine des tissus ou cellules provenant de donneurs vivants ou d'un prélèvement multi-organes (le "témoin" donneur vivant ou receveur d'organes est re-testé 4 mois plus tard et le greffon est "libéré" si les sérologies sont négatives).

Le rejet du greffon reste le risque majeur. Or, la compatibilité donneur-receveur, si elle est simple en ce qui concerne le groupe sanguin (système ABO), fait en

revanche encore l'objet de nombreuses recherches en ce qui concerne le complexe majeur **d'histocompatibilité (système HLA)**, principal mécanisme impliqué dans le succès ou l'échec des **greffes**. Lorsqu'une cellule est introduite dans un organisme, elle y est reconnue comme étrangère. L'organisme receveur produit alors des **anticorps** et des **leucocytes** (globules blancs qui reconnaissent les **antigènes HLA** du donneur et détruisent les cellules qui les portent). Ce phénomène naturel de rejet bénéfique lorsqu'il s'agit d'un microbe, est bien sûr extrêmement dommageable lorsqu'il s'agit d'un organe transplanté. Dans le cas des **transplantations**, la réaction immunitaire du receveur dirigée contre les antigènes portés par le greffon est induite par les **lymphocytes T CD4** et **CD8** du receveur (les lymphocytes sont des cellules qui jouent un rôle déterminant dans les processus immunitaires de l'organisme), qui vont provoquer des lésions tissulaires caractéristiques et perturber les fonctionnements du greffon. Cette réaction prend d'abord la forme d'une multiplication des cellules T, dont la fonction est de reconnaître le greffon, puis d'un développement des lymphocytes T cytotoxiques, dont le rôle est de détruire les cellules du greffon étranger. Enfin, les lymphocytes T, au contact du greffon, sécrètent des **cytokines** (interféron et TNF (Tumor Necrosis Factor)) et des **chimiokines**, et rejettent le greffon. Ce rejet est dit "aigu". Ces crises interviennent en général dans le courant de la deuxième semaine ou dans les premiers mois suivant la **greffe**. Elles ont une incidence de 30 à 50 % et sont réversibles avec un traitement adapté. Une autre forme de rejet est le rejet dit "chronique", c'est-à-dire la dégradation progressive et totale de la fonction de l'organe transplanté. Le résultat de cette altération est la constitution de fibroses et de lésions vasculaires entraînant, à terme, la perte du greffon. Les mécanismes de rejet (en particulier ceux des réactions inflammatoires, chroniques et fibrosantes) sont encore mal connus.

La transmission d'infections et de tumeurs pose également un problème central en matière de **transplantation** à partir d'un donneur en état de **mort encéphalique** et les infections virales sont fréquentes et particulièrement redoutables. Dans le cas de greffes

d'organes, les risques infectieux sont mineurs et portent sur deux grandes classes de virus : les virus Herpès et les virus Papillome. Parmi les virus Herpès, le cytomegalovirus et les Herpès de type 1 et 2 sont actuellement contrôlés par des chimiothérapies antivirales (ce qui n'est pas le cas pour l'infection par le virus d'Epstein Barr – EBV). Or, 90 % des individus adultes sont porteurs de l'EBV ; on ne peut donc éliminer ces sujets des donneurs potentiels. Globalement, l'infection virale liée à la **greffe** d'organes peut entraîner des cancers à moyen terme (1 à 10 ans) : ainsi, l'EBV peut provoquer des lymphomes, le virus Herpès 8 peut être responsable du sarcome de Kaposi (qui n'est actuellement sensible à aucun traitement), les Human Papilloma Virus (HPV) peuvent être à l'origine de cancers génitaux et cutanés. Ces cancers viroinduits doivent faire l'objet d'une surveillance systématique, ainsi que d'une prévention contre les effets des rayons ultra-violet (l'irradiation constitue elle-même un co-facteur majeur de risque de cancer cutané). Dans le cas des allo- ou des **autogreffes** de cellules souches, le risque se situe surtout au niveau des infections consécutives à l'aplasie : infections fongiques (candidose ou aspergillose) et septicémies (qui nécessitent l'isolement du patient).

Il faut cependant souligner que si le risque relatif de la survenue de ces infections augmente avec les **transplantations**, il n'en reste pas moins faible au regard du nombre de transplantations réalisées. L'utilisation de **marqueurs** permet de reconnaître l'état du greffon. D'un point de vue microbiologique, le Sida et les hépatites B et C constituent également des risques majeurs contre lesquels il n'existe encore aucun traitement satisfaisant. C'est pourquoi des mesures réglementaires européennes ont été prises pour leur dépistage.

L'utilisation de médicaments **immunosuppresseurs** est l'une des causes majeures des complications post-greffe. Destinés à diminuer l'intensité des réactions immunitaires de l'organisme contre le greffon, ces médicaments ne sont jamais sans risque. C'est pourquoi leur prescription obéit à des stratégies thérapeutiques de recherche du risque minimum au sein d'un rapport optimal bénéfice/risque (les possibilités d'alternatives

-voir chapitre suivant- à la **transplantation** sont donc d'abord toujours recherchées). Dans la mesure où ces traitements associent généralement une bi- ou une tri-thérapie par corticoïdes, azathioprine et un inhibiteur de la calcineurine (ciclosporine ou FK 506), les effets secondaires propres à chacun sont nombreux et sévères. Ainsi, la corticothérapie, utilisée à forte dose en phase aiguë, induit des risques osseux importants (comme l'ostéonécrose des têtes fémorales, l'ostéoporose, des tassements vertébraux), ainsi que des risques d'obésité, de **diabète**, d'altérations cutanées, de cataractes ; l'azathioprine peut entraîner une diminution des **leucocytes** ; la ciclosporine, systématiquement associée en raison du caractère relativement spécifique et important de son effet immunodépresseur, provoque des effets difficiles à gérer (variables selon les individus), notamment d'insuffisance rénale, d'hypertension artérielle, d'hirsutisme et de tremblements, ainsi que certains signes neurologiques. En outre, le FK 506 provoque une insuffisance rénale, les antimétabolites des insuffisances médullaires avec leucopénie, ainsi que des diarrhées. Mais l'alternative à ces effets secondaires est le risque de rejet qui, dans certains cas peut signifier la mort.

Les complications de la chirurgie sont relativement rares (moins de 10 % des cas) et sont généralement rencontrées en phase initiale de **greffe** : sténoses de l'artère rénale ou de l'uretère dans les **transplantations** rénales, hémorragie intra-abdominale, **thrombose** de l'artère hépatique, complications biliaires, **ischémie** dans les transplantations hépatiques, défaillance cardiaque globale ou droite isolée dans les transplantations cardiaques ; elles peuvent parfois entraîner la nécessité de pratiquer une nouvelle transplantation.

QUELLES SONT LES VOIES D'AVENIR ?

Deux voies sont actuellement envisagées pour accroître et optimiser l'activité de **transplantation** : en amont, une politique forte de santé publique en matière d'organisation du prélèvement visant à augmenter la disponibilité des greffons ; en aval, une recherche pharmacologique visant à diminuer la toxicité des traitements **immunosuppresseurs** et augmenter leur spécificité.

La voie des **xénogreffes**, visant à long terme à obtenir une homogénéité génétique de greffons à partir de donneurs animaux est, pour l'instant, surtout utile à l'avancée des connaissances en matière immunologique.

Les autres voies soit ne constituent pas des solutions applicables de la même manière à tous les organes (les dispositifs médicaux de suppléance), soit ont déjà atteint un fort degré de développement (les techniques chirurgicales), soit au contraire n'offrent encore aujourd'hui que des perspectives limitées (les techniques de conservation d'organes).

Enfin, la **greffe** de cellules est une thérapeutique de plus en plus utilisée qui permet d'envisager un élargissement des indications à un nombre croissant de malades.

LES VOIES ENVISAGEES ACTUELLEMENT

Il s'agit d'abord de mettre en place une politique de santé publique destinée à restaurer la confiance de l'opinion publique en se dotant de moyens capables de faire évoluer les perceptions et les pratiques. Cette voie apparaît aujourd'hui comme la plus productive et la plus réaliste. Elle s'appuie sur trois modalités majeures d'action : l'optimisation de l'organisation hospitalière, l'intensification de la politique de sécurité sanitaire, l'amélioration de la qualité des prélèvements. En 1994, la responsabilité donnée à l'Etablissement français des Greffes d'organiser l'activité de **greffe** a permis la mise au point d'un système de fonctionnement aujourd'hui tout à fait opérationnel et parfaitement intégré dans la pratique des équipes hospitalières. De la même façon, le vote récent de la loi du 14 janvier 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme est un pas supplémentaire vers l'amélioration des conditions sanitaires des **transplantations** qui vient renforcer les dispositions déjà prévues par la loi de **bioéthique** de 1994. Enfin, une meilleure information des équipes hospitalières devrait permettre de mieux gérer les décès par **mort encéphalique** et d'augmenter le nombre de prélèvements en vue de greffe. L'ensemble de ces dispositions devrait être relayé par une politique d'information-sensibilisation en direction du grand

public. En revanche, en France, la solution consistant à développer le don à partir de donneurs vivants (en intensifiant cette pratique et en élargissant aux époux le cadre légal du don) est culturellement mal acceptée (moins de 5 % des organes sont prélevés sur des donneurs vivants, contre 30 % aux Etats Unis et 70 % en Norvège).

Dans le champ pharmacologique, l'amélioration de la tolérance par la recherche de nouveaux traitements **immunosuppresseurs** est également considérée aujourd'hui comme l'une des voies les plus fécondes. Là encore, d'énormes progrès ont été réalisés. Les recherches actuelles portent sur la phase post-opératoire aiguë et la surveillance au long cours. Les recherches portant sur la phase aiguë visent à empêcher l'attaque du greffon par l'organisme en bloquant la réaction immunitaire de façon la plus sélective possible. Afin de ne pas compromettre l'ensemble des défenses immunitaires, il s'agit d'intervenir sur les facteurs strictement impliqués dans la réaction de rejet, et non sur ceux agissant contre l'infection d'une façon générale qui doivent au contraire être préservés. Parallèlement, les travaux dans ce domaine sont destinés à permettre le bon fonctionnement à long terme de l'organe, notamment en cherchant à écarter les effets toxiques habituellement associés à l'effet **immunosuppresseur** (voir les risques, chapitre précédent). Cette voie pharmacologique est aujourd'hui porteuse de nombreux espoirs, puisqu'une dizaine de molécules sont actuellement en cours d'évaluation, et certaines possibilités d'associations sont à l'étude (comme ciclosporine et Rapamycine). On attend de ces **molécules** en cours de développement une amélioration sensible de la tolérance, ainsi qu'une action spécifique sur le rejet chronique. La difficulté réside maintenant dans la mise au point des schémas d'administration, encore sujets à controverses.

LE CAS PARTICULIER DES XENOGREFFES

Par ailleurs, les chercheurs tentent de diversifier les sources de prélèvements en étudiant les possibilités d'utilisation de greffons issus d'organes animaux (**xénogreffe**). Si les primates supérieurs étaient les donneurs idéaux du fait de leur

proximité génétique, les impératifs de leur protection et les risques de transmission de virus plus adaptés à l'homme que ceux d'une espèce plus éloignée les ont fait écarter. Les recherches les plus intensives se sont reportées sur le porc, essentiellement en raison de la taille de ses organes, de sa facilité de reproduction, des connaissances acquises dans le domaine de l'agro-alimentaire concernant la reproduction de lignées exemptes d'organismes **pathogènes** spécifiés et de son coût de reproduction relativement faible. La production d'un animal transgénique exprimant un **gène** humain destiné à limiter la réaction de rejet est l'une des avancées récentes de la recherche en ce domaine. Mais il semble que de multiples transgènes seront indispensables pour limiter le phénomène de rejet et que cette technique devra en associer d'autres.

Récemment, le cadre de la loi Huriet-Sérusclat du 20 décembre 1988 (relative à la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales) a été précisé par la loi du 14 janvier 1998, qui prévoit qu'une autorisation d'essais cliniques de **xénogreffe** chez l'homme doit être donnée par l'Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé (ex : Agence du médicament), l'Agence de sécurité des aliments et l'EfG. Cette position française est à rapprocher de celle des Etats Unis (autorisation donnée par la Food and Drug Administration) et en rupture avec celle de l'Angleterre et de la Suisse (qui, pour l'instant, ont suspendu leurs essais).

Cependant, si l'objectif avancé de la recherche en ce domaine est un objectif thérapeutique (obtenir une disponibilité permanente de greffons et optimiser la greffe par l'utilisation de greffons d'élevages spécialisés), il convient malgré tout de souligner que cette orientation constitue avant tout un défi scientifique dont l'intérêt premier est une meilleure connaissance générale des mécanismes immunologiques. Selon Jean-Pierre Revillard, Professeur d'immunologie à l'Hôpital Edouard Herriot à Lyon, ces travaux permettent avant tout :

"de conduire à de multiples découvertes sur la biologie et la pathologie expérimentale de la paroi vasculaire, découvertes qui sont autant de gages de progrès dans de multiples secteurs de la médecine. Ainsi, les avancées scientifiques et technologiques de la

recherche sur les xénogreffes pourraient avoir des applications très fructueuses dans la **thérapie génique**, l'intervention thérapeutique sur l'endothélium vasculaire, le développement d'organes de suppléance combinant thérapie cellulaire et organes artificiels et la découverte de nouvelles méthodes d'induction de tolérance applicables aux **maladies auto-immunes** et aux **allogreffes**. Ce champ d'application est suffisamment vaste, même si les résultats de ces travaux ne coïncident pas strictement avec leur prétexte".

LES VOIES ALTERNATIVES

Les perspectives offertes par les dispositifs médicaux de suppléance sont très différentes selon les organes considérés.

On sait que la dialyse, alternative à la **transplantation** rénale, est un système qui médicalement fonctionne bien, surtout depuis que l'on est parvenu à supprimer l'anémie grâce à l'érythropoïétine (EPO). Cependant, elle n'est pas sans poser encore d'importants problèmes tant en termes d'économie de la santé, du fait de son coût élevé, que d'un point de vue de confort de vie, en raison de la forte contrainte qu'elle représente pour le patient (il en va de même pour l'alimentation parentérale, alternative à la transplantation de l'intestin).

L'alternative à la **greffe** cardiaque suit un double mouvement : en ce qui concerne les **cardiomyopathies**, qui représentent 40 à 50 % des indications de greffe cardiaque, de nouveaux médicaments existent qui permettraient aujourd'hui de réduire l'indication de greffe (comme, par exemple, les inhibiteurs de l'**enzyme** de conversion de l'angiotensine). La deuxième voie est celle de l'assistance ventriculaire (systèmes de pompes munies de batteries), qui offre aujourd'hui un niveau d'autonomie relativement satisfaisant, et qui permet d'attendre la disponibilité d'un greffon pendant une période qui peut aller jusqu'à quelques mois.

L'alternative à la greffe de **pancréas** est l'insulino-thérapie mais qui pose encore le problème du contrôle des complications du **diabète**. En raison des risques importants de ce type de greffe, celle-ci n'est actuellement pratiquée que lorsqu'elle peut être associée à une greffe de rein. La greffe d'îlots pancréatiques

seuls n'est réalisée actuellement qu'à titre d'essai. Les deux problèmes majeurs qu'elle pose sont le rejet et le nombre important de donneurs nécessaires (6 pour 1 receveur).

La greffe de foie revêt un caractère particulier du fait de l'hépatite fulminante qui impose une intervention en situation dite "super-urgente". Ce contexte a conduit à mener des recherches visant à mettre au point un foie bio-artificiel afin d'éviter la mort précoce. Les premiers résultats obtenus à partir d'**hépatocytes** humains ou porcins sont encourageants. Il s'agit d'un système de circulation extra corporelle combinant une thérapie cellulaire et un organe artificiel et permettant l'épuration hépatique pendant quelques jours.

Il n'existe pas actuellement d'alternative à la greffe de poumons.

Les techniques chirurgicales sont aujourd'hui bien connues et bien maîtrisées, en particulier pour les **transplantations** rénales, cardiaques et hépatiques. Elles consistent à restaurer la fonction de l'organe en rétablissant le courant sanguin par abouchement de l'artère ou de la veine irriguant l'organe à une artère et à une veine du receveur. Actuellement, l'orientation majeure vise à réaliser le montage des organes de façon la plus proche possible de la physiologie naturelle, c'est-à-dire à remplacer les transplantations hétérotopiques (l'organe n'est pas replacé dans son site d'origine : rein, **pancréas**) par des transplantations orthotopiques (comme c'est déjà le cas pour le foie, le cœur et le poumon). Ainsi, le rein n'est-il plus implanté dans le petit bassin, selon l'ancienne technique de Küss, mais dans son site naturel, et le pancréas, jusque-là implanté sur les vaisseaux abdominaux reliés aux membres, est aujourd'hui greffé dans l'intestin. La greffe de trachée est également en cours d'évolution profonde. Cet organe étant très vascularisé, il était impossible, jusqu'à présent, de le greffer. Les recherches s'orientent donc vers le rattachement de la trachée à l'oesophage ; un projet de protocole expérimental est actuellement à l'étude chez l'homme. Enfin, les recherches en matière de **transplantation** hépatique visent à pouvoir utiliser un seul foie pour deux malades, par la technique dite de "bipartition hépatique" qui permet de

conserver pour chaque partie de foie une artère, une veine et une voie biliaire. Cette technique complexe est également particulièrement adaptée aux transplantations hépatiques pédiatriques.

Dans le domaine de la conservation des organes, on constate que, depuis une vingtaine d'années, il n'y a pas eu d'avancée significative dans la lutte contre l'**ischémie du greffon**. Dans la mesure où l'ischémie oblige à réaliser la **transplantation** très rapidement après le prélèvement (la durée d'ischémie froide d'un greffon thoracique ne peut excéder 5 heures, celle d'un greffon hépatique 12 heures, celle d'un greffon rénal 36 heures), l'objectif des recherches dans ce domaine est de prolonger le temps de conservation du greffon en abaissant la température de celui-ci sans le congeler (ce qui en détruirait les propriétés). Cet objectif pose encore à l'heure actuelle d'énormes difficultés pratiques. Les recherches s'orientent dans deux directions : le refroidissement du greffon par la perfusion de solutions qui miment le **sang** et maintiennent la viabilité des cellules, la "vitrification" du greffon, c'est-à-dire l'injection intracellulaire de substances chimiques toxiques qui ont la capacité d'abaisser le seuil de congélation et préservent la qualité des tissus. Plus précisément, en matière de **transplantation** hépatique, les recherches visent à identifier des marqueurs de la peroxydation hépatique qui permettraient de dépister et d'étudier les lésions ischémiques du foie afin de pouvoir retarder ou activer les mécanismes enzymatiques qui les sous-tendent. Enfin, les recherches en matière de conservation d'organes portent sur la mise au point de machines pulsatiles permettant de maintenir l'énergie et l'oxygène des organes.

COMMENT LA TRANSPLANTATION D'ORGANES PEUT-ELLE ETRE PENSEE D'UN POINT DE VUE ETHIQUE ?

La dimension éthique (voire chapitre II) de la **transplantation** d'organe a été encadrée de façon précise en France par la loi 94-654 du 29 juillet 1994, qui s'inscrit elle-même dans le cadre de la loi 94-653, du même jour, relative "au respect du corps humain". Quatre grands principes éthiques ont présidé à l'élaboration de ces lois : le consentement du donneur, la

gratuité de l'acte, l'anonymat donneur-receveur, l'interdiction de publicité.

Cependant, il est possible que, à l'occasion de la révision de la loi de **bioéthique** de 1994 prévue pour 1999, le législateur prévoit de nouvelles dispositions concernant les aspects qui n'ont pas encore été totalement résolus dans et par la pratique : Jusqu'où peut aller l'encadrement légal et comment affiner les critères de justice distributive en matière de répartition des greffons ? Jusqu'où peut aller la loi dans la définition d'une politique d'information du public capable à la fois d'encourager le don et de respecter les opinions de chacun ? En tout état de cause, la loi ne peut se substituer aux consciences individuelles, et le don d'organe continue à poser un certain nombre d'interrogations auxquelles il appartient à chacun de répondre.

L'ETHIQUE DU DON

Différents acteurs interviennent dans le don : le donneur, le receveur, mais aussi un certain nombre d'intermédiaires (familles, médecins). Pour chacun d'eux, l'éthique du don se pose en des termes différents. Pour le receveur, la situation peut sembler relativement simple puisque, en général, son choix est de continuer à vivre ou pas ou du moins d'accéder à des conditions de vie décentes. Cependant, on s'aperçoit que, après avoir reçu cet élément étranger qu'est l'organe transplanté, certains traumatismes psychologiques peuvent se faire jour liés à la difficulté à accepter un fonctionnement du corps totalement dépendant d'un organe étranger vital. Le cas du don de donneur vivant apparenté peut également engendrer de véritables bouleversements psychologiques et relationnels. Il peut en effet créer une situation de forte dépendance de la part du receveur à l'égard du donneur et, en cas de rejet du greffon, entraîner une forte culpabilité de la part de celui-ci. Pour les familles des défunts donneurs potentiels, la difficulté est de faire face, dans le même temps et dans des circonstances de profond choc émotionnel, au décès d'un proche et à la décision d'autoriser le prélèvement. Cette décision est d'autant plus difficile à prendre que le maintien artificiel en fonction des organes ne favorise pas l'acceptation de la mort. Des enquêtes montrent que le comportement des familles, à cet égard, est très lié à leur degré d'information sur la **transplantation**.

Quant à la problématique médicale, elle est celle de l'évaluation risques/bénéfices, qui en appelle encore largement à la conscience et à la déontologie personnelle des praticiens. Pour reprendre un exemple récent, celui de l'**allogreffe** de main réalisée à Lyon en 1998, le cadre inhabituel de l'intervention (il s'agissait de transplanter un membre et non un organe interne, le patient vivait sans sa main depuis plusieurs années) a réactivé cette problématique : Doit-on aller jusqu'à intervenir alors même que le dispositif vital n'est pas mis en jeu (comme on le fait, par exemple régulièrement, pour les **greffes** de cornées) ? Comment penser les interactions entre le coût médical (le risque infectieux et des traitements **immunosuppresseurs** à vie) et le coût socio-économique (non seulement de l'intervention elle-même mais du suivi) ?

D'un point de vue religieux enfin, l'ensemble des confessions est aujourd'hui d'accord pour ne pas s'opposer au don et au prélèvement d'organes et de tissus, considérant que la **greffe** n'est pas une simple technique médicale mais également une pratique sociale qui fait appel à la solidarité et au combat pour la vie.

LE CAS PARTICULIER DE LA XENOGREFFE

En réalité les seuls véritables problèmes éthiques posés par les **transplantations** aujourd'hui sont ceux soulevés par l'utilisation d'organes animaux. Les succès annoncés dans ce domaine (les **xénogreffes** hépatiques et cardiaques débuteraient en 2002 et seraient pratiquées en routine à partir de 2010, les xénogreffes cellulaires ou tissulaires de porc dans 5 ans) imposent une réflexion collective, seule capable d'éviter le décalage entre les perceptions de la société civile et les objectifs de la communauté scientifique.

Comme on l'a dit, la proximité phylogénétique des primates supérieurs, leurs hautes capacités mentales et leur niveau de socialisation ont fait écarter, pour des raisons éthiques, leur utilisation en **transplantation**. La réflexion sur la différence entre l'animal et l'homme s'est déplacée sur le porc. D'un point de vue individuel, ce qui est en jeu, c'est l'accord du receveur pour l'accueil, dans son corps, d'éléments d'origine animale. Sur le plan individuel, cette problématique se traduit

par une interrogation fondamentale : l'utilisation d'un organe animal, en l'occurrence celui d'un porc, induit-elle une altération de la personnalité ? La collectivité, de son côté, doit réfléchir à l'utilisation de l'animal en tant que pourvoyeur d'organes et pas seulement en tant que pourvoyeur de nourriture. La société doit également développer des stratégies adaptées pour éviter le risque infectieux de transmission d'un agent **pathogène** dans l'espèce humaine. Enfin, la manipulation transgénique qui rapprocherait le porc de l'homme et permettrait d'éviter le rejet, au regard de la loi, apparaît aujourd'hui éthiquement acceptable.

En tout état de cause, la création, en 1983, d'un Comité Consultatif National d'Éthique pour les sciences de la vie et de la santé a traduit la nécessité d'un compromis souhaité par le pouvoir politique entre la recherche et la société. En réalité, ces questions sont complexes et la plupart peuvent difficilement conduire à une position consensuelle massive. L'important serait peut-être de respecter la volonté de chacun.

Aujourd'hui, la greffe d'organe est une pratique de routine : plus de 5.000 **transplantations** d'organe et de **moelle osseuse** sont réalisées tous les ans en France. Malgré les problèmes persistants d'immunocompatibilité et de rejet du greffon qui lui sont consécutifs, la greffe d'organe permet la correction de la perte de fonction d'un organe de façon immédiate et durable. Cependant, maintenir un potentiel élevé de transplantations nécessite de développer le don et de rétablir la confiance et le dialogue entre la population, le corps médical et les scientifiques. L'encadrement légal et l'amélioration de l'information sont des éléments de nature à réactiver le mouvement de solidarité dont a besoin ce domaine particulier de la recherche. L'intensification des travaux sur les différentes techniques et le développement des alternatives au prélèvement sur donneur en état de **mort encéphalique** constituent également des voies tout à fait prometteuses pour répondre à des besoins qui, de fait, augmentent au rythme même de l'avancée des recherches.