

Université de POITIERS
Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2016

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le 30 juin 2016 à POITIERS
par Mademoiselle BOIRON Ophélie
née le 03 décembre 1990

Le point en 2015 sur
les méthodes de conservation des organes en transplantation

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur SEGUIN François, Professeur de Biophysique et Biomathématiques, Vice-doyen de l'UFR Médecine-Pharmacie de Poitiers

Membres : Madame BON Delphine, Maître de conférences en Biophysique
Mademoiselle LABELLE Stéphanie, Docteur en Pharmacie

Directrice de thèse : Madame BON Delphine, Maître de conférences en Biophysique



PHARMACIE

Professeurs

- CARATO Pascal, Chimie Thérapeutique
- COUET William, Pharmacie Clinique
- FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie
- GUILLARD Jérôme, Pharmaco chimie
- IMBERT Christine, Parasitologie
- MARCHAND Sandrine, Pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, Galénique
- PAGE Guylène, Biologie Cellulaire
- RABOUAN Sylvie, Chimie Physique, Chimie Analytique
- SARROUILHE Denis, Physiologie
- SEGUIN François, Biophysique, Biomathématiques

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, Immunologie-Hématologie
- BARRIER Laurence, Biochimie
- BODET Charles, Bactériologie
- BON Delphine, Biophysique
- BRILLAULT Julien, Pharmacologie
- CHARVET Caroline, Physiologie
- DEBORDE Marie, Sciences Physico-Chimiques
- DEJEAN Catherine, Pharmacologie
- DELAGE Jacques, Biomathématiques, Biophysique
- DUPUIS Antoine, Pharmacie Clinique
- FAVOT Laure, Biologie Cellulaire et Moléculaire
- GIRARDOT Marion, pharmacognosie, botanique, biodiversité végétale
- GREGOIRE Nicolas, Pharmacologie
- GRIGNON Claire, PH
- HUSSAIN Didja, Pharmacie Galénique
- INGRAND Sabrina, Toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile Pharmaco chimie

- PAIN Stéphanie, Toxicologie
- RAGOT Stéphanie, Santé Publique
- RIOUX BILAN Agnès, Biochimie
- TEWES Frédéric, Chimie et Pharmaco chimie
- THEVENOT Sarah, Hygiène et Santé publique
- THOREAU Vincent, Biologie Cellulaire
- WAHL Anne, Pharmaco chimie, Produits naturels

PAST - Maître de Conférences Associé

- DELOFFRE Clément, Pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwyn, Pharmacien

Professeur 2nd degré

- DEBAIL Didier

Maître de Langue - Anglais

- JORDAN Steven

Poste d'ATER

- COSTA Damien

Poste de Moniteur

- VERITE Julie

Remerciements

A Monsieur François SEGUIN, président du jury,

qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse, je vous en suis très reconnaissante.

A ma directrice de thèse, Madame Delphine BON,

pour avoir accepté d'encadrer cette thèse, pour votre disponibilité et vos nombreux conseils tout au long de ce travail, je vous adresse mes sincères remerciements.

A Stéphanie,

pour avoir accepté de faire partie du jury, et pour m'avoir aussi bien aidée pour mon premier emploi cet été, je t'en remercie infiniment. Ce fût une très belle rencontre ! Merci également pour ta relecture !

.....

A Madame PINT Sylviane et Monsieur CHATAURET Nicolas de l'Agence de la Biomédecine,

pour m'avoir fourni plusieurs informations.

Aux équipes des pharmacies Marion-Heulin à Saint-Benoît et pharmacie des Quatre Vents à Saint-Savin,

pour m'avoir si bien accueillie durant mes stages, merci pour votre gentillesse et votre soutien.

.....

A Adeline, fidèle partenaire/binôme depuis notre première année au lycée,

que dire pour résumer ces dix dernières années passées avec toi, si ce n'est ces quelques mots : soutien mutuel, binôme de TP, prises de bec, fous rires et pour finir une belle amitié. Sans toi rien n'aurait été pareil, je te remercie pour tout ça. Merci aussi pour ta relecture très attentive !

A ma famille et ma belle-famille,

pour leur soutien et leurs nombreux encouragements, merci.

A ma sœur,

pour toutes ces journées à travailler ensemble pour se motiver, et pour tout le reste...

A mon chéri,

pour m'avoir supportée pendant toutes ces périodes d'examens (je dis bien toutes !).

Sommaire

Liste des abréviations.....	8
INTRODUCTION.....	10
I/GÉNÉRALITÉS SUR LA TRANSPLANTATION.....	12
A/Un peu d'histoire.....	13
B/Les chiffres.....	15
C/Les différents types de donneurs.....	16
1)Donneur décédé en mort encéphalique.....	17
a.Définition.....	17
b.Les donneurs dits « non optimaux ».....	17
2)Donneur décédé après arrêt cardiaque.....	18
3)Donneur vivant.....	19
D/Syndrome d'ischémie-reperfusion.....	20
1)Définition.....	20
2)Mécanismes physiopathologiques de l'ischémie-reperfusion.....	21
a.Perte énergétique.....	21
b.Gonflement cellulaire et œdème.....	21
c.Surcharge calcique.....	22
d.Acidose intracellulaire.....	23
e.Lésions oxydatives.....	23
f.Phénomène inflammatoire.....	25
3)Synthèse.....	25
II/LIQUIDES DE CONSERVATION.....	27
A/Présentation des principales solutions.....	28
1)Solution Eurocollins®.....	28
2)Solution UW®.....	28
3)Solution HTK®.....	29
4)Solution Celsior®.....	30
5)Solution IGL-1®.....	30
6)Solution SCOT15®.....	31
7)Solution Perfadex®.....	31
B/Composition des solutions.....	32
1)Électrolytes.....	32

a.Sodium.....	32
b.Potassium.....	32
c.Magnésium.....	33
d.Calcium.....	33
2)Adjuvants.....	33
a.Agents imperméants.....	34
b.Système tampon.....	34
c.Anti-oxydants.....	35
d.Précurseurs d'énergie.....	35
C/Synthèse.....	37
D/Statut juridique des produits thérapeutiques annexes.....	38
E/Leur utilisation en pratique.....	39
1)Principe général.....	39
2)Conservation statique.....	40
3)Conservation dynamique.....	41
a.Principe des machines de perfusion.....	41
b.Les différentes machines.....	42
b.1.Lifeport®.....	42
b.2.RM3®.....	43
b.3.Wave®.....	43
4)L'Organ Care System.....	44
F/Cas particulier des tissus et cellules.....	44
1)Conservation des tissus.....	44
2)Conservation des cellules.....	45
III/DISCUSSION	46
A/Zoom sur la solution IGL-1®.....	47
1)Études pré-cliniques.....	47
2)Études cliniques.....	48
a.Sur le rein.....	48
b.Sur le foie.....	48
B/Quelques exemples d'adjuvants.....	49
1)Molécule oxygénante : HEMO2life®.....	49
2)Molécules antioxydantes.....	50
a.La curcumine.....	50
b.La viniférine.....	51

3) Molécules anticoagulantes.....	51
a. Mélagatran.....	51
b. EP217609.....	52
C/Enquête sur les pratiques en France.....	53
1) Avant-propos.....	53
2) Solutions utilisées quelque soit l'organe greffé.....	54
3) Solutions utilisées en fonction de l'organe.....	56
a. Le foie.....	56
b. Le rein.....	57
c. Récapitulatif pour l'ensemble des organes greffés.....	58
4) Exemple d'un centre de greffe.....	59
5) Utilisation des machines de perfusion.....	61
6) Conclusion.....	61
D/Pratiques aux États-Unis	62
CONCLUSION.....	63
Tables des illustrations.....	64
Liste des tableaux.....	65
Annexe.....	66
Bibliographie.....	69
Résumé.....	74

Liste des abréviations

ABM	Agence de la Biomédecine
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé
ARS	Agence Régionale de Santé
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
ATP	Adénosine Tri Phosphate
CE	Communauté Européenne
CHPOT	Coordination Hospitalière de Prélèvements d'Organes et de Tissus
CS	Conservation statique
CSH	Cellules Souches Hématopoïétiques
CSP	Code de la Santé Publique
DCE	Donneurs à Critères Élargis
DDAC	Donneur Décédé après Arrêt Cardiaque
DDME	Donneur Décédé en Mort Encéphalique
EOR	Espèces Oxygénées Réactives
HEA	HydroxyEthylAmidon
HLA	Human Leucocyte Antigens
HTK	Histidine-Tryptophane-Ketoglutarate
I/R	Ischémie-reperfusion
IGL	Institut Georges Lopez
MP	Machine de perfusion
PAF	Facteur d'Activation Plaquettaire
PEG	Polyéthylène Glycol

PM	Poids Moléculaire
PNN	Polynucléaire Neutrophile
PTA	Produit Thérapeutique Annexe
RRF	Reprise Retardée de Fonction
SCOT	Solution de Conservation d'Organes et de Tissus
UW	University of Wisconsin

Introduction

L'acte de transplantation est défini par l'Inserm comme étant « le remplacement chirurgical d'un organe malade par un organe sain, appelé transplant ou greffon, en provenance d'un donneur. Cœur, poumon, foie et reins sont les principaux organes transplantés. L'opération donne cependant lieu à des rejets immunitaires et des complications, qui font l'objet d'intenses recherches. ». La transplantation reste le dernier recours en cas de défaillance d'un organe vital, l'organe greffé chez le receveur suppléant alors la fonction de celui-ci. Ainsi, la greffe de rein intervient lors d'une pathologie rénale qui nécessite une dialyse, ou la greffe de cœur lorsque celui-ci n'est plus capable de remplir sa fonction de pompe de l'organisme. De nos jours, le don d'organes est nécessaire pour le traitement d'un certain nombre de pathologies arrivées au stade terminal.

Mais avant d'en arriver à un recours usuel à cette technique, l'Histoire a été remplie d'essais, d'échecs, mais aussi de réussites qui ont fait progresser les connaissances dans ce domaine, dont beaucoup de contributions françaises. Cette opération reste tout de même lourde et c'est une perpétuelle course contre la montre. C'est donc en grande partie la connaissance des mécanismes qui se mettent en place lorsque l'organe est sorti du corps et donc coupé de toute vascularisation qui a permis d'améliorer les techniques de conservation des organes. Ce délai, appelé ischémie, doit être le plus court possible pour éviter la dégradation de l'organe. Ainsi, depuis les années 1960, la méthode de conservation d'organes la plus utilisée est la conservation statique à froid, le froid diminuant le métabolisme cellulaire. Des liquides de conservation de diverses compositions viennent compléter cette méthode. Nous verrons également que le recours aux machines de perfusion tend à se développer de plus en plus.

D'un point de vue administratif, l'organisme qui coordonne l'activité de greffes en France est l'Agence de la Biomédecine (ABM). Elle a été créée en 2004 et joue un rôle clé, notamment dans la coordination des greffons. Elle a pour missions d'attribuer les greffons grâce à l'outil CRISTAL, de soutenir la recherche médicale et scientifique, de réaliser des campagnes de communication visant le grand public, mais aussi des formations pour les professionnels de santé. Elle est chargée d'évaluer les pratiques réalisées par les équipes médicales et de veiller au respect de la réglementation, tout cela dans un souci de bioéthique.

La demande d'organes étant toujours plus grande du fait du vieillissement de la population, le recours à des donneurs de plus en plus âgés avec plus ou moins de pathologies sous-jacentes vient à s'étendre. Cette pénurie d'organes constitue actuellement un problème majeur de santé publique, d'où l'intérêt d'améliorer les conditions de conservation des organes.

Cette thèse a pour objectif de faire un point sur les méthodes de conservation actuellement utilisées en transplantation. Dans la première partie seront abordés l'historique de la transplantation, les chiffres clés de l'année 2015, les différents types de donneurs et la définition du syndrome d'ischémie-reperfusion. Dans la deuxième partie, nous verrons en détail les différentes méthodes de conservation avec les solutions les plus couramment utilisées, ainsi que leur statut juridique, et les machines de perfusion. Pour finir, la solution la plus utilisée en France sera étudiée, ainsi que les pratiques courantes en France, à l'aide de données obtenues auprès de l'ABM, et dans d'autres pays. En aucun cas, les notions d'immunologie ou de chirurgie concernant la greffe ne seront traitées ici.

I/ GÉNÉRALITÉS SUR LA TRANSPLANTATION

A/ Un peu d'histoire...

Bien qu'au départ totalement empiriques et ne consistant qu'en un acte chirurgical, les greffes sont pratiquées depuis le IV^{ème} siècle avec la greffe réalisée par Saint Côme et Saint Damien. Ils greffèrent la jambe d'un homme noir décédé pour remplacer la jambe nécrosée d'un homme blanc. Bien d'autres expériences eurent lieu après, avec des greffes de reins de porc ou de chèvre sur des humains, sur des parties du corps improbables, avec pour exemple une greffe de rein porcine au niveau du coude d'un patient insuffisant rénal réalisée par Jabouley en 1906¹.



Illustration 1: Greffe d'une jambe réalisée par les saints Côme et Damien au IV^{ème} siècle (De Fra Angelico ; site Wikimedia Commons ; domaine public)

Ce n'est vraiment qu'à partir du début du XX^{ème} siècle que les transplantations ont commencé à être plus précises, avec la prise en compte de différents paramètres tels que les problèmes d'incompatibilité antigénique ou l'immunité entraînant le rejet systématique de l'organe greffé.

En 1952, l'équipe du professeur Jean Hamburger, en France, réalise la première greffe de rein à partir d'un donneur vivant (de la mère vers le fils). C'est un succès jusqu'à ce que le jeune homme décède 21 jours plus tard. C'est à partir de cette observation que la nécessité d'une unité génétique pour obtenir un succès fut prise en compte, avec l'essai d'une transplantation de rein entre vrais jumeaux en 1954. Ce fut le premier succès dans l'histoire de la transplantation².

Après plusieurs recherches aboutissant à la découverte du rôle fondamental des groupes d'antigènes HLA (Human Leucocyte Antigens) par Jean Dausset en 1957, c'est finalement en 1959 que furent obtenus les premiers succès d'allogreffe de rein (de greffe entre faux jumeaux).

Quelques années plus tard, après maintes recherches débutées en 1963, Thomas Starzl et son équipe réussissent les trois premières greffes de foie sur trois fillettes en 1967³.

La même année, la première greffe de cœur, réalisée en Afrique du Sud par le professeur Christian Barnard, fut réalisée. Bien que cette greffe n'entraîna la survie du receveur qu'à 17 jours, elle eut un retentissement mondial, bien plus important que celui induit par les greffes de foie. Cette tentative poussa la progression des techniques chirurgicales à la vitesse supérieure.

En ce qui concerne les méthodes de conservation d'organes, c'est avec Belzer et Collins que deux méthodes de conservation virent le jour. Tout commence en 1966 avec Belzer à San Francisco qui travaille sur les transplantations de reins provenant de cadavres. Il met au point, avec l'aide de ses collaborateurs, une machine à perfuser dans le but d'associer les effets bénéfiques du froid, déjà découverts par Levy, et ceux de l'oxygénothérapie. C'est la naissance de la perfusion hypothermique. Le premier liquide utilisé fut le sang complet, considéré alors comme le vecteur idéal de l'oxygène, puis il fut remplacé par le plasma. Cette technique donna vite de bons résultats mais fut peu utilisée par les équipes à cause de l'encombrement de cette machine qui empêchait les échanges d'organes. De son côté, le chirurgien cardiaque Collins, ayant observé la formation d'un œdème cellulaire conduisant à la destruction des cellules et donc à l'altération de la fonction du greffon, pense alors qu'une solution hypertonique réfrigérante serait capable de lutter contre cet œdème. Le fait de perfuser le greffon et de le baigner ensuite dans ce liquide permettrait de le conserver longtemps et sans oxygénation complémentaire. C'est la naissance de la solution de Collins, très riche en potassium et en glucose. Cette méthode montra des résultats presque aussi bons que ceux de Belzer, tout en étant moins coûteuse et moins complexe². Le temps imparti étant allongé, les transplantations peuvent dès lors être faites dans des conditions optimales.

Une autre grande avancée en 1972 fut la découverte de la ciclosporine et ses propriétés immunosuppressives par Borel chez l'animal, qui sera commercialisée en 1982 et introduite dans les protocoles immunosuppresseurs à l'échelle mondiale. En effet, l'immunosuppression

était auparavant induite par une irradiation totale, ce qui entraînait une lourde mortalité par aplasie. Ce fut donc la découverte d'une méthode d'immunosuppression moins agressive, la chimiothérapie. Cette découverte, qui contribua à réduire considérablement les crises de rejet, fut suivie par d'autres avancées médicamenteuses, telles que les anticorps monoclonaux (OKT3), le tacrolimus (Prograf®) et l'acide mycophénolique (Cellcept®).

Au niveau législatif, la première loi encadrant la greffe parut le 22 décembre 1976, sous le nom de loi Cavaillet⁴. Elle introduisit la notion de consentement présumé, c'est-à-dire qu'après sa mort, toute personne est considérée consentante au don d'éléments de son corps si elle n'a pas fait part, de son vivant, de son refus. Puis en 1994, les lois de bioéthique sont édictées pour la première fois, en même temps que la création d'un établissement public dédié à cette activité : l'Établissement Français des Greffes, qui deviendra l'Agence de la Biomédecine en 2005.

L'histoire de la transplantation est donc parsemée de nombreux échecs, mais ceux-ci ont permis d'avancer et d'aboutir également à de grandes réussites qui font de cette technique aujourd'hui une opération presque de routine, permettant chaque année de sauver de nombreuses vies.

B/ Les chiffres

Bien que les techniques chirurgicales aient évolué depuis la première transplantation, l'accès à la greffe reste encore difficile aujourd'hui de part une demande toujours grandissante. L'une des causes est l'augmentation de l'espérance de vie donnant lieu à de plus en plus de pathologies qui nécessitent au final une transplantation.

Pour illustrer ces propos, voici quelques chiffres issus du Rapport annuel 2014 de l'ABM⁵. Au 1er janvier 2015, près de 14000 personnes étaient en attente d'une greffe en France. Pourtant, seulement un tiers des personnes en attente de greffe peuvent être greffées chaque année. En 2015, 5746 greffes ont eu lieu, avec une moyenne de 3 organes prélevés sur chaque donneur décédé, représentant une augmentation de 7% par rapport à 2014 (5357 greffes en 2014).

L'organe le plus greffé en France est de loin le rein avec 3486 greffes réalisées en

2015, suivi par 1355 greffes de foie, 471 greffes de cœur, 345 greffes de poumons, et 78 greffes de pancréas, les greffes de ce dernier et de l'intestin étant plus rares.

La pénurie d'organes est donc aujourd'hui un vrai problème de santé publique. C'est dans ce cadre que le deuxième plan greffe 2012-2016 a été conçu afin de fixer des objectifs qualitatifs et quantitatifs. La promotion de la recherche en vue d'améliorer les techniques de conservation des organes fait partie de ces nombreux objectifs. En terme de chiffres, 5746 greffes ont été réalisées en 2015 ; l'objectif étant de 5700 greffes pour fin 2016, celui-ci a donc été atteint et même dépassé avec un an d'avance.

De plus, on observe une progression de l'activité de greffes rénales et hépatiques à partir de donneur vivant, avec au total 571 greffes en 2015, dont 547 greffes de reins et 24 greffes de foie (contre respectivement 514 et 12 en 2014)⁶.

L'activité de greffe dépend donc du type de donneur. Voyons à présent plus en détails quels sont-ils.

C/ Les différents types de donneurs

Tout prélèvement d'organes est réalisé sur une personne dont la mort a été dûment constatée par un médecin. L'article R1232-1 du code de la santé publique (CSP) définit les trois critères cliniques devant être réunis simultanément sur une « personne en arrêt cardiaque et respiratoire persistant » :

1. Absence totale de conscience et d'activité motrice spontanée ;
2. Abolition de tous les réflexes du tronc cérébral ;
3. Absence totale de ventilation spontanée. »

L'article L1232-1 du CSP précise que celui-ci « ne peut être effectué qu'à des fins thérapeutiques ou scientifiques ».

1) Donneur décédé en mort encéphalique

a. Définition

L'état de mort encéphalique, décrit pour la première fois en 1968, est atteint lorsque le cerveau n'est plus irrigué ni oxygéné par le sang. Il en résulte alors une destruction irréversible de celui-ci. Cet état peut être dû à une compression par œdème ou à une hémorragie cérébrale suite à un accident vasculaire cérébral (AVC) ou à un traumatisme crânien par exemple⁷. La respiration et l'activité du cœur sont alors maintenues artificiellement par des procédures de réanimation dans l'attente du prélèvement des organes. Il faut savoir que tout sujet en état de mort encéphalique est un donneur potentiel d'organes ou de tissus.

Les donneurs décédés en mort encéphalique (DDME) sont la principale source de greffons en France aujourd'hui. Ils représentent environ 92,5% des greffes. En 2014, ce sont 1655 sujets en état de mort cérébrale qui ont été prélevés⁸. Cependant, il faut savoir que ce type de décès est assez rare puisqu'il représente seulement 1% des morts survenant à l'hôpital⁷.

C'est pourquoi le prélèvement de greffons tend à s'élargir vers d'autres catégories de donneurs, tels que les donneurs vivants et les donneurs décédés après arrêt cardiaque.

b. Les donneurs dits « non optimaux »

La demande d'organes étant en constante augmentation et toujours supérieure au pool de greffons disponibles, les équipes sont amenées à prélever des organes venant de donneurs dits « à critères élargis » (DCE). Ainsi, les donneurs retenus sont tous les donneurs de 60 ans et plus, et ceux de 50 à 59 ans avec au moins deux facteurs de risque associés parmi les suivants :

- un antécédent d'hypertension artérielle
- un décès suite à un AVC
- une créatininémie supérieure à 150 $\mu\text{mol/L}$ lors du prélèvement⁹.

2) *Donneur décédé après arrêt cardiaque*

Les donneurs décédés après arrêt cardiaque (DDAC) ont été classés en 4 catégories lors d'une conférence internationale à Maastricht en 1995 (catégories de Maastricht)¹⁰:

- catégorie I : les personnes qui font un arrêt cardiaque en dehors de tout contexte de prise en charge médicalisée, déclarées décédées à la prise en charge à l'hôpital ;
- catégorie II : les personnes qui font un arrêt cardiaque avec mise en œuvre d'un massage cardiaque et d'une ventilation mécanique efficaces, mais sans récupération d'une activité circulatoire ;
- catégorie III : les personnes pour lesquelles une décision de limitation ou d'arrêt programmé des thérapeutiques est prise en raison du pronostic défavorable des pathologies ayant amené la prise en charge en réanimation ;
- catégorie IV : les personnes décédées en mort encéphalique qui font un arrêt cardiaque irréversible au cours de la prise en charge en réanimation⁵.

Selon la catégorie de Maastricht, les prélèvements sont également classés en 2 catégories :

- prélèvement sur DDAC contrôlé, qui correspond à la catégorie III ;
- prélèvement sur DDAC non contrôlé, qui regroupe les catégories I, II et IV.

Ce n'est qu'en 2006 que les premiers prélèvements sur DDAC non contrôlé ont été réalisés en France (autorisés par le décret du 2 août 2005¹¹), alors que les États-Unis avaient commencé depuis les années 1990. Dans ce cas, pour que le décès soit constaté, il faut une absence d'activité circulatoire pendant cinq minutes. Puis des méthodes sont mises en place pour conserver les organes, avec notamment un massage cardiaque externe, une ventilation mécanique et la préservation des organes *in situ* par refroidissement intravasculaire/intracorporel ou par circulation extracorporelle¹².

Jusqu'à maintenant, les DDAC représentaient un faible pourcentage des donneurs en France. En 2014, seulement 40 sujets en arrêt cardiaque ont été prélevés⁸. Mais au vue de la demande toujours grandissante d'organes et l'insuffisance parallèle de donneurs, les critères ont dû être élargis. C'est pourquoi un protocole national a été rédigé afin de commencer la phase pilote de cette nouvelle activité en décembre 2014. Une convention a été signée avec un nombre limité d'établissements de santé pour autoriser les prélèvements sur DDAC de la

catégorie III de Maastricht, autrement dit les prélèvements sur DDAC contrôlé ; 5 établissements ont été autorisés à réaliser ce type de prélèvement (Annecy, La Roche sur Yon, la Pitié Salpêtrière et Kremlin Bicêtre à Paris, et Nantes). En ce début d'année 2016, le bilan dressé par l'ABM est positif. Au total, 24 greffes rénales fonctionnelles ont pu être réalisées dans le cadre de ce protocole^{5,13}.

3) Donneur vivant

Les greffes d'organes à partir d'un donneur vivant concernent uniquement le rein et un lobe de foie puisque l'Homme peut très bien vivre avec un seul rein et le foie a la capacité de se régénérer. Toutefois, les greffes de foie à partir d'un donneur vivant restent pour le moment très rares¹⁴.

En ce qui concerne les greffes rénales à partir de donneurs vivants en France, elles sont en constante augmentation depuis les années 2000. En effet, si elles ne représentaient que 7,5% du total des greffes rénales en 2008, elles ont augmenté à 16% en 2014⁵, correspondant à 530 donneurs vivants. Mais bien qu'elles donnent de très bon résultats, ces greffes restent encore une alternative occasionnelle à celles réalisées à partir de donneurs décédés⁷.

D'après l'article L.1231-1 du CSP¹⁵, les seules personnes habilitées à être prélevées sont les parents au premier degré (père et mère, fils et filles), au second degré (frères et sœurs, grands-parents), au troisième degré (oncles et tantes) et au quatrième degré (cousins germains et cousines germaines), ainsi que le conjoint du receveur et le conjoint de son père ou de sa mère. Ces critères se sont étendus à toute personne capable de prouver une vie commune ou un lien affectif stable avec le receveur depuis au moins deux ans. C'est pourquoi les amis proches peuvent à présent être retenus. De plus, le donneur vivant est obligatoirement une personne majeure n'étant sous aucune mesure de protection légale¹⁶.

Quelque soit l'origine de l'organe (DDME, DDAC ou donneur vivant), celui-ci est obligatoirement soumis à un laps de temps sans oxygène entre sa sortie du corps du donneur et son entrée dans le corps du receveur. Ce délai peut s'avérer délétère et abîmer le greffon, c'est ce que l'on appelle le syndrome d'ischémie-reperfusion.

D/ Syndrome d'ischémie-reperfusion

1) Définition

L'ischémie en transplantation est définie comme l'arrêt de la circulation sanguine au niveau d'un organe lorsque celui-ci est retiré du corps du donneur. Cet arrêt entraîne une diminution des apports en oxygène et en nutriments nécessaires au métabolisme cellulaire ainsi qu'une diminution de l'élimination des déchets. S'en suit alors une suite de désordres électrolytiques et la formation d'espèces oxygénées réactives (EOR) qui sont à l'origine des lésions cellulaires observées au niveau du greffon. Ce phénomène d'ischémie peut également s'observer dans d'autres situations pathologiques où le flux sanguin est complètement interrompu, comme dans l'infarctus du myocarde ou encore dans l'AVC par exemple¹⁷. Dans le cas des transplantations, le greffon passe par une phase d'ischémie chaude lorsque qu'il est coupé de toute vascularisation et est encore à la température corporelle. Cette phase est très délétère pour l'organe puisqu'elle entraîne rapidement une nécrose des cellules¹⁸.

La reperfusion est définie comme la réintroduction de l'oxygène et des nutriments dans les parties ischémisées de l'organe. Si la ré-oxygénation de l'organe est indispensable à sa survie, elle est néanmoins responsable, tout comme l'ischémie, de lésions cellulaires délétères pour celui-ci. En effet, elle va entraîner notamment l'activation d'un processus inflammatoire par recrutement des leucocytes et stimulation de la production de cytokines.

Ce phénomène d'ischémie-reperfusion (I/R) est donc à l'origine de nombreux processus qui compromettent l'avenir du greffon chez le receveur. Aujourd'hui, les méthodes de conservation visent à réduire ces lésions, c'est pourquoi il nous semble important d'évoquer plus en détails les différents mécanismes physiopathologiques de l'I/R.

2) Mécanismes physiopathologiques de l'ischémie-reperfusion

a. Perte énergétique

L'ATP (Adénosine Tri Phosphate), source d'énergie indispensable pour de nombreuses fonctions physiologiques, est le fruit de phosphorylations oxydatives de la chaîne respiratoire mitochondriale (1 molécule de glucose donne naissance à 36 molécules d'ATP). Au cours de l'ischémie, la réduction de l'apport en oxygène et l'inhibition par le froid de l'adénosine translocase entraînent une diminution de cette production.

Pour compenser cette perte, la cellule se tourne alors vers deux voies de substitution : la glycolyse et la glycogénolyse, avec un rendement bien moindre puisque la glycolyse anaérobie aboutit à la formation de seulement 2 molécules d'ATP pour une molécule de glucose. En plus d'un faible rendement, il y a formation de produits métaboliques tels que l'acide lactique et des protons, responsables de l'acidification du milieu, qui elle-même est responsable de l'inhibition des enzymes nécessaires à cette glycolyse anaérobie. Ce circuit de secours est donc malheureusement vite épuisé, laissant la cellule rapidement à cours d'énergie¹⁹. La glycogénolyse fournit du glucose à partir du glycogène (glucose qui sera utilisé pour la glycolyse).

Cette perte énergétique joue un rôle important dans le phénomène d'I/R puisqu'elle est à l'origine de la plupart des autres mécanismes physiopathologiques.

b. Gonflement cellulaire et œdème

En temps normal, la cellule évolue dans un milieu extracellulaire riche en sodium et pauvre en potassium (le milieu intracellulaire étant l'inverse). Ces concentrations ioniques sont principalement régulées par la pompe sodium-potassium ATPase (Na^+/K^+ ATPase). Le gradient électrochimique de ces deux ions est tel que le sodium rentre dans la cellule alors que le potassium en sort. La pompe Na^+/K^+ ATPase a pour rôle de transporter ces deux ions contre ce gradient grâce à l'énergie fournie par l'hydrolyse de l'ATP.

Dans des conditions anaérobies, l'organisme synthétise beaucoup moins d'ATP. Or, l'homéostasie cellulaire est assurée par des systèmes enzymatiques (gros consommateurs d'ATP), à savoir les ATPases membranaires (transport actif), et par des canaux ioniques

voltage-dépendants (transport passif). En conséquence, le gradient ionique transmembranaire est perturbé.

L'hypothermie entraîne aussi une diminution de la production d'ATP, la pompe Na^+/K^+ ATPase voit son fonctionnement réduit, voire stoppé, ce qui induit une fuite passive par le canal ionique de potassium dans le milieu extracellulaire en même temps qu'une entrée de sodium ainsi que d'ions chlorure dans la cellule. L'osmolarité dans la cellule est alors augmentée, entraînant un mouvement d'eau par effet osmotique, d'où un gonflement cellulaire, puis un œdème cellulaire¹⁹.

c. Surcharge calcique

Un autre élément très important dans la régulation de l'homéostasie cellulaire est le calcium, qu'il soit sous forme ionisé dans les liquides intra- et extracellulaire, ou bien sous forme précipité dans les os et les dents. Au niveau du cœur, il est impliqué dans le phénomène de contraction, c'est donc au niveau du greffon cardiaque que celui-ci va avoir le plus d'incidence sur sa préservation. Mais il a été démontré que le calcium joue également un rôle dans la conservation des organes abdominaux (foie, rein, intestin, pancréas).

Au repos, la concentration cytosolique des ions Ca^{2+} dans les cellules est très faible, de l'ordre de 10^{-7} M²⁰. Cette concentration est maintenue par différents transporteurs d'ions :

- une pompe Ca^{2+} -ATPase qui fait sortir le calcium de la cellule,
- un échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ qui transporte également le calcium vers l'extérieur contre du sodium,
- des canaux calciques voltage-dépendants qui font entrer les ions calcium dans le milieu intracellulaire.

L'augmentation du taux de calcium cytosolique, qui peut atteindre 10^{-5} M, a généralement un rôle tonique dans la cellule en induisant des phénomènes contractiles, sécrétoires et métaboliques.

Comme nous l'avons vu précédemment, l'ischémie entraîne une diminution de la production d'ATP, et par conséquent une diminution de l'activité de la pompe Ca^{2+} -ATPase qui n'arrive plus à extraire le calcium de la cellule. De plus, l'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ voit aussi son

activité perturbée du fait de l'augmentation de la concentration en Na^+ causée d'une part par la diminution d'activité de la pompe Na^+/K^+ -ATPase vue précédemment, et d'autre part par l'augmentation d'activité de l'échangeur Na^+/H^+ stimulé par l'acidose intracellulaire. L'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ fonctionne alors dans le sens inverse, avec une sortie de sodium et une entrée de calcium, entraînant une accumulation d'ions calcium dans le cytosol de la cellule. Enfin, en parallèle, il y a un dysfonctionnement des canaux calciques voltage-dépendants causé par une dépolarisation membranaire suite à la fuite de potassium dans le milieu extracellulaire : autre entrée de calcium dans la cellule²¹.

d. Acidose intracellulaire

L'acidose intracellulaire provient d'une production accrue de protons lors des phénomènes de glycolyse anaérobie, de glycogénolyse et de l'hydrolyse de l'ATP, mais aussi d'une production d'acide lactique. Ces produits métaboliques ne pouvant pas être éliminés du fait de l'ischémie, il s'en suit alors une acidification du milieu intracellulaire responsable de lésions cellulaires. Il y a activation du processus de dégradation auto-lytique ayant pour cause la rupture des membranes lysosomiales et la libération des enzymes lytiques : les cellules s'autodétruisent. De plus, l'échangeur Na^+/H^+ est également touché, perturbant encore une fois l'homéostasie ionique de la cellule²¹.

e. Lésions oxydatives

Les radicaux libres, aussi appelés EOR, sont produits naturellement dans notre organisme par différentes réactions visant à maintenir un métabolisme normal. Plus précisément, ils sont le résultat de la réduction monovalente de l'oxygène en eau. Ce sont des espèces chimiques qui ont un ou plusieurs électrons libres sur leur couche orbitale externe les rendant ainsi facilement excitables et donc potentiellement agressifs, notamment au niveau des lipides membranaires. Des systèmes enzymatiques de défense, la superoxyde dismutase et la glutathion peroxydase, ainsi que des antioxydants tels que le bêta-carotène et les vitamines C et E, sont là pour contrôler ce phénomène. Mais lorsque la production radicalaire est trop importante, ils sont vite saturés et apparaît alors le phénomène de stress oxydatif. C'est à ce moment que les EOR deviennent toxiques.

C'est ce qui se passe lors de la reperfusion avec l'apport massif en oxygène, responsable d'une production exagérée de radicaux libres : c'est ce qu'on appelle le « paradoxe de l'oxygène ». En effet, c'est à partir du dioxygène O_2 que sont formées les principales EOR : les radicaux superoxyde (O_2°) et hydroxyle ($^{\circ}OH$) (le plus toxique), et le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2)²². Elles s'attaquent aux phospholipides membranaires (acides gras polyinsaturés), phénomène appelé lipoperoxydation, entraînant une altération de la membrane avec une perméabilité anormale qui aggrave les troubles de l'homéostasie ionique.

Plus concrètement, l'une des sources de la production de ces radicaux libres est la voie de la xanthine oxydase. En cas de manque d'ATP, celui-ci se dégrade successivement en ADP, en AMP (adénosine monophosphate), en adénosine, puis en hypoxanthine. Ce dernier est ensuite converti en urée par la xanthine déshydrogénase. Or, dans des conditions ischémiques, la xanthine déshydrogénase est transformée en xanthine oxydase. Lors de la reperfusion, l'apport d'oxygène stimule cette dernière qui va convertir l'hypoxanthine en xanthine et en anion superoxyde²³.

Une autre voie est celle du métabolisme de l'acide arachidonique. L'augmentation de la concentration calcique intracellulaire active la phospholipase A2. Celle-ci va libérer l'acide arachidonique à partir des phospholipides membranaires. Puis l'acide arachidonique va donner lieu aux prostaglandines par la voie de la cyclo-oxygénase avec libération d'EOR.

De plus, la fonction mitochondriale est entravée du fait de la perturbation de sa chaîne de transport d'électrons par l'anoxie. Ainsi, les électrons libres s'échappent pour former des EOR. La réintroduction d'oxygène entraîne également une ouverture du pore de transition de perméabilité mitochondriale, ayant pour conséquence un gonflement des mitochondries et une inhibition de toutes leurs fonctions dont la production d'ATP²⁴.

Ces lésions sont donc à l'origine de la libération de médiateurs impliqués dans le processus inflammatoire délétère au niveau vasculaire.

f. Phénomène inflammatoire

Comme évoqué précédemment, le phénomène inflammatoire est initié suite au stress oxydatif observé lors de la reperfusion. Suite à la lipoperoxydation membranaire et à l'activation de la phospholipase A2, des médiateurs dérivés de cette membrane sont libérés, tels que les dérivés de l'acide arachidonique (leucotriènes et thromboxane A2) et le facteur d'activation plaquettaire (PAF)¹⁹.

Puis il y a libération de cytokines pro-inflammatoires (TNFalpha, IL et IFNgamma) et expression de molécules d'adhésion, responsables de l'adhésion des lymphocytes et des polynucléaires neutrophiles (PNN) sur l'endothélium vasculaire. L'adhésion des PNN sur l'endothélium entraîne à son tour la libération de médiateurs (radicaux libres, cytokines, PAF et protéases). Il s'en suit une perte d'intégrité de l'endothélium vasculaire avec infiltration des lymphocytes et des PNN à travers celui-ci, et un déséquilibre entre les agents vasodilatateurs et vasoconstricteurs²⁴. La conséquence est le développement d'un environnement pro-coagulant. Dans certains cas, on assiste même au « phénomène de non reflux », c'est-à-dire que le système microvasculaire n'est plus capable de reperfusionner le tissu ischémié, avec un risque de rejet aigu de la greffe.

3) Synthèse

Le syndrome d'ischémie-reperfusion est donc à l'origine d'un bon nombre d'effets délétères pouvant compromettre la reprise du greffon. Il peut en effet induire une reprise retardée de fonction (RRF). L'illustration 2 suivante résume les principaux mécanismes responsables des lésions citées précédemment.

Les méthodes de conservation visent donc à réduire au mieux ces lésions. Maintenant qu'elles ont été détaillées, on comprendra mieux l'intérêt de chaque produit apporté au greffon pour éviter qu'il ne souffre trop.

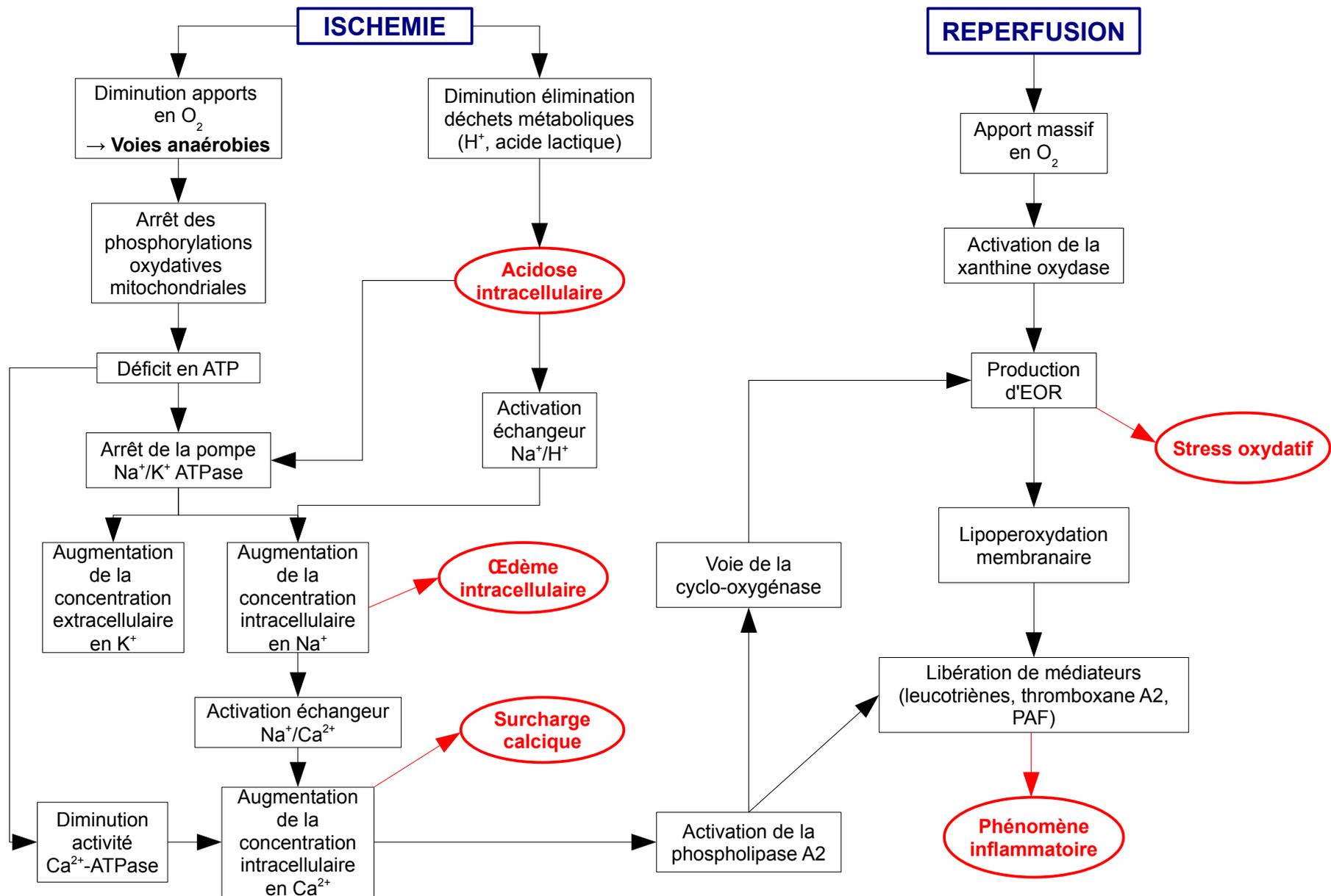


Illustration 2: Schéma récapitulatif des mécanismes responsables des lésions d'I/R (inspiré des sources^{19,24})

II/ LIQUIDES DE CONSERVATION

Avant-propos : la solution Eurocollins n'est citée dans cette thèse qu'à titre historique et comparatif puisqu'elle n'est plus commercialisée depuis 2006.

A/ Présentation des principales solutions

Il existe une dizaine de solutions de préservation utilisées en France. Nous présenterons ici les 7 principales, de manière générale dans un premier temps, avant d'entrer dans le détail de leur composition. Le tableau 1 résumera ensuite leurs principales caractéristiques.

1) Solution Eurocollins®

La première solution de conservation d'organes fut développée en 1969 par Collins, d'où son premier nom de solution de Collins. Elle était initialement destinée à la conservation des greffons rénaux, mais son utilisation s'est étendue par la suite à d'autres organes (foie et pancréas). Elle fut ensuite modifiée par le réseau Eurotransplant qui supprima le magnésium notamment, d'où son nom définitif : l'Eurocollins®.

La solution Eurocollins® a une composition de type intracellulaire. Elle contient de fortes concentrations en potassium, phosphate, et glucose ; le phosphate étant utilisé comme tampon et le glucose pour augmenter l'osmolarité²⁵. Mais sa composition s'avéra inadaptée pour la conservation du foie et du pancréas, d'autant plus pour le foie puisque celui-ci métabolise facilement le glucose.

Quoiqu'il en soit, elle fut largement utilisée jusqu'à l'apparition de la solution UW®.

2) Solution UW®

C'est en 1988 que Belzer mit au point une nouvelle solution spécifique pour le foie et le pancréas, la solution UW® (pour Université du Wisconsin où celle-ci a été élaborée). Elle a aujourd'hui un générique en France, le Viaspan®. La différence avec Eurocollins® réside dans le fait que le glucose, utilisé comme agent imperméant, est remplacé par le lactobionate dans le Viaspan®. Cette solution montrant une supériorité à l'Eurocollins® dans la conservation rénale, hépatique et pancréatique dans plusieurs études²⁶⁻²⁸, c'est à partir de ce moment que cette solution de seconde génération devint la solution de référence dans la conservation des

organes en transplantation²⁹.

Pour aller plus loin, la solution UW[®] apporta trois modifications majeures à sa composition. Le glucose fut remplacé par des substrats métaboliquement inertes, le lactobionate et le raffinose, ce qui lui permit d'être universelle pour la conservation d'organes multiples. Belzer ajouta un colloïde, l'hydroxyéthylamidon (HEA), pour prévenir la formation d'un œdème interstitiel, ainsi que des antioxydants avec le glutathion réduit et l'allopurinol, et un précurseur de synthèse d'ATP avec l'adénosine³⁰.

Malheureusement, elle est composée, comme l'Eurocollins[®], d'une forte concentration en potassium. Elle est caractérisée par une viscosité élevée qui, d'une part, prolonge la durée de perfusion, et d'autre part, empêche sa répartition homogène dans le greffon³¹. Malgré ces quelques défauts, la solution UW[®] est très vite devenue la solution de référence dans la conservation d'organes.

3) Solution HTK[®]

Entre temps, en 1987, une autre solution est commercialisée en Allemagne : le Custodiol[®], aussi appelée solution HTK[®] (pour Histidine – Tryptophane - Ketoglutarate). Au départ, c'était seulement une solution de cardioplogie utilisée en chirurgie cardiaque pour arrêter le cœur. Mais de par sa composition, c'est-à-dire une faible concentration en potassium, elle fut aussi utilisée en transplantation, pour la conservation cardiaque dans un premier temps. Puis son utilisation fut étendue à la conservation de tous les organes abdominaux ainsi que des poumons.

L'innovation de cette solution par rapport aux deux précédentes est l'introduction d'un système tampon très puissant, qui est l'histidine.³⁰ L'acide aminé tryptophane et l'alpha-cétoglutarate sont également ajoutés comme substrats métaboliques, le tryptophane agissant en stabilisateur de membrane et l'alpha-cétoglutarate comme substrat du métabolisme anaérobie³¹. L'agent imperméant utilisé est le mannitol.

Au niveau de sa composition électrolytique, la solution HTK[®] a une concentration faible en sodium ainsi qu'en potassium et en magnésium, expliquée par le fait que l'histidine est présente à une concentration très élevée (200 mmol/L), complétant presque à elle seule la

totalité de l'osmolarité de cette solution.

Pour finir, sa faible viscosité lui confère une faculté de rinçage plus efficace et un refroidissement rapide des organes³².

4) Solution Celsior®

En 1994, on vit apparaître une autre solution de cardioplégie dont l'utilisation fut également étendue à la conservation d'organes : le Celsior®. Elle a une composition extracellulaire (c'est-à-dire une faible teneur en potassium et une forte teneur en sodium). Il s'agit de la première solution de ce type à être apparue sur le marché.

Sa composition en adjuvants est un mélange entre la solution UW® et la solution HTK®. En effet, elle prend les imperméants inertes, lactobionate et raffinose, de la première, et le tampon puissant, l'histidine, de la seconde. En revanche, elle contient pour seul anti-oxydant le glutathion réduit³². Elle est également de faible viscosité puisqu'elle ne contient pas d'HEA.

Le Celsior® et le Custodiol® constituent alors des solutions de troisième génération.

5) Solution IGL-1®

À la fin des années 90, suite à plusieurs études montrant les inconvénients d'une forte concentration en potassium et le gain d'efficacité à utiliser des polyéthylènes glycols (PEG) comme agents oncotiques, les solutions de quatrième génération furent commercialisées. La première d'entre elles fut la solution IGL-1® qui est une modification de la solution UW® avec des concentrations en sodium et potassium inversées, et le remplacement de l'HEA par un PEG. Cette solution a été développée à l'Institut Georges Lopez (IGL), en France³².

La composition d'IGL-1® est sensiblement la même que UW®, si ce n'est qu'elle a été simplifiée³². Elle est de type extracellulaire avec un ratio sodium élevé/potassium faible. L'HEA, utilisé comme colloïde, est remplacé par un polyéthylène glycol de poids moléculaire de 35kDa, le PEG-35. Ce dernier a montré des propriétés dans la protection des cellules

endothéliales ainsi que des propriétés antioxydantes.

Cette solution fait encore l'objet d'études qui seront développées au paragraphe III.1..

6) Solution SCOT15[®]

La solution SCOT15[®] (Solution de Conservation d'Organes et de Tissus) fait également partie des solutions de quatrième génération. Sa composition est assez simpliste puisqu'elle ne contient qu'un PEG comme agent oncotique (PEG 20kD à une concentration de 15g/L) et un tampon bicarbonate. Elle est de type extracellulaire comme toutes les nouvelles solutions avec une faible concentration en potassium (6 mmol/L). Elle est utilisée pour le rinçage et la conservation des organes abdominaux (rein, foie, pancréas). Elle a aussi été mise au point en France.

7) Solution Perfadex[®]

Cette solution, la dernière à avoir été commercialisée (depuis février 2006), est de type extracellulaire avec une très forte concentration en sodium comparativement aux autres (138 mmol/L), ainsi qu'en ions chlorure (142 mmol/L). Elle contient un colloïde, le dextran 40 et un tampon phosphate. Son pH initial n'est que de 5,5, mais celui-ci est réajusté extemporanément, pour des raisons de stabilité, par l'ajout d'un tampon Tris³³. Elle ne renferme aucun anti-oxydant ni aucun substrat métabolique. Elle est exclusivement utilisée pour la conservation des poumons.

B/ Composition des solutions

1) *Électrolytes*

D'après la Pharmacopée européenne (*cf* annexe), ces solutions « contiennent des électrolytes habituellement à une concentration proche de la composition électrolytique intracellulaire », c'est-à-dire riches en potassium (K^+ supérieure ou égale à 30mmol/L) et faibles en sodium (Na^+ inférieure ou égale à 100mmol/L). Ces solutions sont dites intracellulaires. Pour exemple : Eurocollins, solution UW... D'autres sont dites extracellulaires avec des concentrations inverses en potassium et en sodium (K^+ inférieure ou égale à 30mmol/L ; Na^+ supérieure ou égales à 100mmol/L). Pour exemple : Celsior[®], IGL-1[®], SCOT15[®]... Le Custodiol[®], quant à lui, se démarque par sa composition ionique atypique avec une concentration en sodium de 15mmol/L et en potassium de 10mmol/L. Ces différentes compositions électrolytiques permettent de lutter contre le gonflement cellulaire et l'œdème par des phénomènes de pression osmotique³³.

a. Sodium

C'est l'ion de base de l'espace extracellulaire. Sa concentration, qu'elle soit faible ou élevée, permet de lutter contre l'œdème cellulaire dû à l'inactivation des pompes membranaires ATPases dépendantes. En effet, c'est le seul ion à exercer une force osmotique notable.

b. Potassium

Le potassium est présent à une concentration élevée dans les cellules, c'est le cation intracellulaire le plus important. Mais lorsque sa concentration extracellulaire augmente, il est très toxique en raison de sa capacité à induire une excitabilité des cellules musculaires qui entraîne alors une contraction. D'un autre côté, si cette concentration baisse trop, cela induit une paralysie. C'est pourquoi la fuite de potassium due à l'acidose intracellulaire peut être délétère pour le greffon et que sa concentration dans la formulation des solutions de conservation a toute son importance.

c. Magnésium

Cet ion a toute son importance dans la conservation des organes puisqu'il active les enzymes nécessaires à la métabolisation des sucres et des protéines, notamment les ATPases telle que la Na⁺/K⁺-ATPase. De plus, il joue un rôle dans l'homéostasie cellulaire calcique puisqu'il régule et contrôle l'entrée de calcium dans la cellule et les liquides intracellulaires par encombrement des canaux calciques. Il protège les mitochondries de la surcharge calcique. Le magnésium est donc un activateur enzymatique et un antagoniste du calcium.

d. Calcium

L'ion calcium est un ion extracellulaire. À partir d'une certaine concentration intracellulaire (10^{-5} M), il est responsable de l'activation de phospholipases et de protéases qui entraînent la mort cellulaire. Afin d'éviter ces effets délétères, celui-ci a été enlevé de plusieurs solutions utilisées pour la conservation des organes abdominaux. Néanmoins, le calcium est essentiel pour la conservation du cœur. C'est une des raisons pour laquelle il est difficile de composer une solution multi-organes, puisque le seuil de tolérance au calcium est variable selon les organes³⁴.

2) *Adjuvants*

Afin de compléter leur osmolarité pour qu'elle atteigne une valeur voisine de celle du plasma (paramètre indispensable), c'est-à-dire entre 280 et 300 mmol/L, toujours d'après la Pharmacopée européenne, les solutions de conservation « peuvent contenir des hydrates de carbone (tels que du glucose ou du mannitol), des acides aminés, des agents complexant le calcium (tels que citrate ou phosphate), des hydrocolloïdes (tels qu'amidon ou dérivés de la gélatine) ainsi que d'autres excipients destinés, par exemple, à rendre la préparation isotonique au sang » (*cf annexe*).

a. Agents imperméants

Ce sont des molécules de poids moléculaire élevé qui apportent une force osmotique extracellulaire suffisante pour contrebalancer la pression osmotique intracellulaire. Avec les électrolytes, ils luttent donc contre le gonflement cellulaire. Ces imperméants doivent répondre à trois caractéristiques : être imperméable à la membrane, ne pas être métabolisé par l'organe conservé et être de concentration voisine à la concentration intracellulaire pour que les forces osmotiques s'égalisent.

Les différents imperméants pouvant être utilisés sont :

- des saccharides : mannitol, raffinose, sucrose, glucose, fructose ;
- des anions : lactobionate, gluconate¹⁹.

De plus, des colloïdes (aussi appelés agents oncotiques) peuvent être ajoutés : albumine, HEA, PEG, dextran. Ils exercent une pression oncotique sur la membrane, qu'ils ne peuvent pas traverser, et préviennent ainsi la formation d'un œdème interstitiel. Il faut savoir que plus la pression oncotique est élevée, plus la solution sera visqueuse et moins bonne sera la répartition de la solution dans l'organe lors de la perfusion²⁹.

Le choix de l'imperméant est organe-dépendant. Par exemple, une solution contenant du glucose comme agent imperméant ne peut pas être utilisée pour la conservation d'un greffon hépatique puisque celui-ci pénètre facilement dans le foie où il y est métabolisé en acide lactique et ions hydrogène qui accentuent le phénomène d'acidose intracellulaire¹⁸.

b. Système tampon

Pour contrecarrer l'acidose intracellulaire, des tampons peuvent être ajoutés afin de maintenir un pH intracellulaire physiologique et promouvoir une activité cellulaire minimale. Les principaux tampons utilisés sont le phosphate et les bicarbonates dans l'Eurocollins[®], le phosphate seul dans l'UW[®] et l'histidine dans le Celsior[®] et l'HTK^{®35}.

c. Anti-oxydants

Au cours de la reperfusion, il y a génération de radicaux libres responsables du stress oxydatif et de la lipoperoxydation membranaire. Des antioxydants ont donc été ajoutés à la composition des solutions pour lutter contre cet effet néfaste. Il en existe plusieurs sortes¹⁹ :

- Les piègeurs enzymatiques : la superoxyde dismutase qui transforme les ions superoxyde en peroxyde d'hydrogène, la catalase et la glutathion peroxydase qui dégradent le peroxyde d'hydrogène en eau et en oxygène moléculaire.
- Les anti-oxydants de faible poids moléculaire comme la vitamine E ; s'agissant d'une vitamine lipophile, elle peut agir au niveau de la membrane où elle interrompt la peroxydation.
- Les anti-oxydants porteurs d'un groupement thiol comme le glutathion sous forme réduite, la N-acétylcystéine (précurseur du glutathion) et le diéthylthiocarbamate. Ils agissent en captant un électron libre non apparié avec leur groupement thiol.
- Les chélateurs de fer comme la déféroxamine et le lactobionate. Le fer étant couplé, il ne peut plus participer à la formation de l'ion superoxyde.
- Les lazaroides avec les 21-aminostéroïdes. Ils luttent contre la lipoperoxydation.
- Autres : l'allopurinol (inhibiteur compétitif de la xanthine oxydase), le mannitol (capteur du radical hydroxyle), l'histidine (trappeur de l'oxygène singulet), le diméthylsulfoxyde (trappeur du radical hydroxyle), ... etc.

d. Précurseurs d'énergie

Afin de prévenir la perte énergétique, un ou plusieurs précurseurs énergétiques doivent être ajoutés à la solution de conservation. L'ATP elle-même ou des molécules semblables (ADP, créatine phosphate) ne peuvent pas être apportées telles quelles puisque l'ATP est strictement présente dans le milieu intracellulaire, donc un apport extracellulaire ne servirait à rien.

Pour cela, l'apport de certains acides aminés à fort pouvoir énergétique, c'est-à-dire capables d'activer la voie de transamination des acides aminés par les mitochondries en anaérobiose, va permettre une production d'ATP. Il s'agit de l'acide glutamique

principalement, mais l'aspartate, le succinate ou le malate peuvent aussi être utilisés. Ces précurseurs vont donc être utiles pendant la phase d'ischémie pour maintenir un métabolisme de base résiduel avec maintien minimal de l'activité des systèmes enzymatiques ATP-dépendants.

Une autre substance peut être ajoutée, l'adénosine, qui aura alors un rôle plus tardif. En effet, elle va stimuler la synthèse d'ATP après la reperfusion du greffon¹⁹.

C/ Synthèse

Tableau 1: Composition des principales solutions de conservation (tableau inspiré des sources^{18,36,37})

	Eurocollins®	UW (ou Viaspan®)	HTK (ou Custodiol®)	Celsior®	IGL-1®	SCOT15®	Perfadex®
Concentration en Na⁺/K⁺	Intracellulaire	Intracellulaire	Intermédiaire	Extracellulaire	Extracellulaire	Extracellulaire	Extracellulaire
Colloïde	<i>Non</i>	HEA 20kDa	<i>Non</i>	<i>Non</i>	PEG-35kDa	PEG-20kDa	Dextran 40kDa
Sucre/acides aminés	Glucose	Raffinose, acide lactobionique	Mannitol, acide alpha-cétoglutarique	Mannitol, acide lactobionique	Raffinose, lactobionate	Glucose	Glucose
Tampon(s)	Bicarbonate, phosphate	Phosphate	Histidine	Histidine	Phosphate	Bicarbonate	Phosphate
Anti-oxydant(s)	<i>Non</i>	Allopurinol, glutathion total	<i>Non</i>	Glutathion réduit	Allopurinol, glutathion réduit	<i>Non</i>	<i>Non</i>
Précurseur d'énergie	<i>Non</i>	Adénosine	<i>Non</i>	Acide glutamique	Adénosine	<i>Non</i>	<i>Non</i>
Organe(s) concerné(s)	Rein, foie, pancréas	Rein, foie, pancréas	Cœur, rein, foie, pancréas	Cœur, poumon, rein, foie, pancréas	Rein, foie, pancréas	Rein, foie, pancréas	Poumon
Laboratoire	Arrêt de commercialisation en 2006	Bristol Myers Squibb	Eusa Pharma	Institut Georges Lopez	Institut Georges Lopez	Macopharma	Addmedica (ou XVIVO Perfusion)

D/ Statut juridique des produits thérapeutiques annexes

Au niveau européen, les solutions de conservation sont définies par la Pharmacopée européenne comme : « des préparations aqueuses stériles utilisées pour la conservation, la protection et/ou la perfusion d'organes de mammifères notamment destinés à la transplantation » (*cf* annexe).

En France, ces solutions ont un statut particulier, celui de « produit thérapeutique annexe » (PTA), défini dans l'article L1263-1 du CSP, datant du 1er juillet 1998. Ce statut, uniquement français, concerne « tout produit, à l'exception des dispositifs médicaux, entrant en contact avec des organes [...] issus du corps humain ou d'origine animale au cours de leur conservation [...] ou de leur transport avant leur utilisation thérapeutique chez l'homme [...] »³⁸. Cette catégorie de produits renferme principalement des milieux de conservation de greffons (tissus, organes) dont cette thèse fait l'objet, mais aussi des milieux utilisés dans le cadre de la fécondation *in vitro* et des milieux utilisés au cours de la préparation de produits de thérapie cellulaire.

Pour pouvoir être mis sur le marché, les PTA ne sont pas soumis à une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) avec des essais cliniques contrairement aux médicaments, mais à une autorisation délivrée par le directeur général de l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) après évaluation de « leur qualité, leur innocuité et leur efficacité dans les conditions normales d'utilisation »³⁹ qui font partie d'un dossier technique. Les modalités sont précisées par le décret n°2004-829 du 19/08/2004. L'autorisation est délivrée pour une durée de 5 ans renouvelable.

Le demandeur est le fabricant ou l'importateur. Le dossier technique est composé de 5 modules :

- module 1 : renseignements administratifs ;
- module 2 : résumé des parties techniques du dossier ;
- module 3 : renseignements relatifs à la qualité du PTA ;
- module 4 : renseignements relatifs à l'innocuité du PTA visant à démontrer la sécurité d'emploi du produit dans les conditions normales d'utilisation ;
- module 5 : renseignements relatifs à l'efficacité *in vitro* du PTA.

On note bien la différence avec le dossier d'AMM d'un médicament qui, pour rappel,

se compose des 4 parties suivantes :

- partie I : résumé du dossier ;
- partie II : documentation chimique, pharmaceutique et biologique ;
- partie III : documentation pharmaco-toxicologique (résultats des études pré-cliniques chez l'animal) ;
- partie IV : documentation clinique (résultats des études cliniques chez l'Homme).

Leur fabrication, conservation et distribution sont soumises à des règles de bonnes pratiques⁴⁰. De plus, ils entrent dans le cadre de la biovigilance, tout comme le médicament dans la pharmacovigilance, qui a pour objectif de prévenir les risques liés à leur utilisation (notamment celui de transmission d'agents infectieux), de surveiller les non-conformités et ainsi d'optimiser leur sécurité d'emploi⁴¹.

E/ Leur utilisation en pratique

1) Principe général

Comme nous l'avons vu antérieurement, le premier phénomène qui apparaît lorsque l'organe est retiré du corps, donc coupé de toute vascularisation, est l'ischémie chaude. Les cellules se nécrosent rapidement et la viabilité du greffon est menacée, bien que cette phase ne dépasse quelques dizaines de minutes. C'est à ce moment là que les solutions de conservation entrent en jeu, en complément de la réfrigération à 4 °C. Elles ont pour objectif d'une part, de prévenir les lésions dues au syndrome d'I/R, d'autre part, de limiter les effets délétères engendrés par la réfrigération¹⁸.

Les solutions de conservation sont utilisées dans les trois premiers stades de la transplantation : le prélèvement, la conservation et le transport. Au moment du prélèvement, la solution, préalablement refroidie à 4 °C, est perfusée dans les vaisseaux afférents du greffon afin de le rincer et d'éliminer le sang du donneur : c'est ce qu'on appelle la perfusion hypothermique. Elle est réalisée *in situ* dans le cas d'un DDME, la perfusion du liquide se substituant à la masse sanguine, permettant ainsi de limiter la durée de l'ischémie chaude. Elle consiste à laver et réfrigérer les organes dans le corps du donneur avant leur explantation.

Dans le cas d'un prélèvement sur donneur vivant ainsi que sur DDAC, celle-ci est réalisée *ex vivo*, souvent par simple gravité³³.

En ce qui concerne la conservation et le transport, le greffon est soit immergé dans la solution de conservation maintenue entre +2 et +8 °C, soit perfusé de façon continue jusqu'à son implantation chez le receveur. Cette période est appelée ischémie froide. Elle doit être la plus courte possible afin d'assurer une meilleure et plus précoce reprise de fonction du greffon. Le temps d'ischémie maximum toléré varie selon les organes. Ainsi, il est de 24 heures (voire jusqu'à 36 heures) pour le rein, 12 à 20 heures pour le foie et le pancréas, 6 à 12 heures pour le poumon et seulement de 4 heures pour le cœur³⁶.

2) Conservation statique

Le principe de base de la conservation d'organes est la réfrigération. En effet, le passage de la température de 37°C à 4°C diminue le métabolisme de 12 à 13 fois⁴². Cela permet de réduire l'activité enzymatique, et donc la demande et la consommation du greffon en oxygène et en énergie. Les réserves d'ATP peuvent alors être conservées plus longtemps. L'hypothermie est obtenue grâce à la perfusion de l'organe par une solution réfrigérée à 4°C, puis conservation dans cette même solution avec ajout de glace pilée³⁶. Le greffon, baignant dans le liquide de conservation, est placé hermétiquement et stérilement dans un récipient adapté à sa taille. Ce dernier, protégé par un emballage stérile, est enfoui dans de la glace pilée au sein d'un container isotherme. La conservation hypothermique a donc l'avantage d'obtenir une réfrigération rapide et homogène.

Mais cette technique présente tout de même des inconvénients. En bloquant également des enzymes clés du métabolisme, telle que la Na⁺/K⁺-ATPase, elle est à l'origine d'effets délétères pour l'organe comme l'œdème cellulaire et l'acidose. De plus, le métabolisme n'est pas assez ralenti pour arrêter totalement les réactions de dégradation engendrées par l'anoxie. C'est pourquoi la composition des solutions de conservation est déterminante dans la réussite des greffes d'organes. Les électrolytes et autres composants vont alors mimer l'environnement physiologique des cellules. Les solutions ont donc pour rôle principal de lutter contre les lésions d'I/R et contre les effets néfastes de la réfrigération.

La conservation statique (CS) a toujours été et est encore aujourd'hui la technique la plus utilisée puisque relativement simple à mettre en place, facilement transportable et peu coûteuse.

3) Conservation dynamique

a. Principe des machines de perfusion

Le principe de la conservation par machine de perfusion (MP) est basé sur une circulation contrôlée continue ou pulsatile d'un perfusé (ou solution) qui permet de fournir des nutriments essentiels et de l'oxygène, mais qui permet en plus d'éliminer les produits métaboliques toxiques. La MP permet également de réduire le vasospasme et de fournir des paramètres supplémentaires, tels que le débit et la résistance, afin d'évaluer la viabilité de l'organe³¹.

L'utilisation des MP concerne principalement la conservation rénale. Elle a longtemps été délaissée au profit de la CS qui est d'un moindre coût et plus facile à mettre en place. Cependant, on observe un regain d'intérêt depuis une dizaine d'années du fait du développement du recours à des donneurs « non optimaux »⁴³. En effet, la qualité des greffons dans ce cas est généralement compromise, les rendant plus sensibles aux lésions d'I/R. L'amélioration de la survie des greffons rénaux à un an par l'utilisation des MP par rapport à la CS a été prouvée (94% contre 90%), de même qu'une diminution significative du taux de reprise retardée de fonction* (RRF) du greffon (26,5% pour la CS contre 20,8% pour les MP)⁴⁴. Leur utilisation est d'ailleurs obligatoire dans le cadre des prélèvements sur DDAC et recommandée pour les DCE⁴⁵.

*La RRF est définie par la nécessité d'au moins une séance d'hémodialyse au cours de la première semaine.

Il existe donc deux types de MP : machine à écoulement continu ou à écoulement pulsatile. Cet écoulement apporte un supplément en nutriments assortis plus ou moins d'oxygène tandis que les déchets toxiques et les radicaux libres produits peuvent être éliminés.

b. Les différentes machines

b.1. Lifeport®

La Lifeport® est une machine utilisée pour la perfusion hypothermique des greffons rénaux. Elle est transportable, ce qui facilite son utilisation. Elle provient des États-Unis, et est commercialisée par le groupe ORS (Organ Recovery System).



Illustration 3: Machine ORS ; auteur : Pierre Olivier Delpech (Poitiers)

La solution utilisée avec cette machine est la solution KPS-1®, dérivée de la solution UW®. Des modifications ont été apportées à cette dernière afin d'adapter son utilisation sur machine : diminution de la concentration en potassium (en raison de la vasoconstriction induite par de fortes concentrations en K^+ et de l'augmentation des résistances vasculaires), il s'agit donc d'une solution de type extracellulaire ; modification de l'imperméant, avec le remplacement du lactobionate par du gluconate ; et enfin, renforcement du pouvoir tampon.

Elle utilise une pompe à galet pour délivrer le liquide de conservation. La vitesse de rotation variant de manière sinusoïdale, la Lifeport® crée une courbe sinusoïdale d'écoulement éloignée de la courbe physiologique. La régulation de la pression de perfusion est automatique, seule la pression de perfusion maximale est à régler au départ⁴⁶.

b.2. RM3[®]

C'est une machine française, proposée par le groupe IGL. Elle permet le transport d'un ou des deux reins. Elle s'utilise avec la solution MPS[®], en réalité identique à la solution KPS-1[®] mais commercialisée sous un autre nom.

La machine RM3[®] est une MP pulsatile. Elle dispose d'un système de pompage régulé qui mime les phénomènes de systole et de diastole observés au niveau du cœur. Pour cela, une mâchoire métallique compresse la tubulure à une fréquence adaptable, poussant un bolus de liquide de conservation dans l'artère rénale : c'est la systole, qui correspond à la contraction ventriculaire gauche *in vivo*. Puis la machine s'arrête et n'exerce alors plus de pression sur la vascularisation : c'est la diastole. La persistance du flux dans le rein n'est due qu'à l'élasticité du système vasculaire. La courbe de pression obtenue avec cette machine est donc plus proche de la courbe physiologique que celle obtenue avec la Lifeport[®]. Une autre différence avec la Lifeport[®] réside dans le réglage de la pompe qui est manuel pour la RM3[®]. La pression est régulée en fonction de l'indice de résistance⁴⁷.

Une étude expérimentale a été réalisée sur des reins de porc en vue d'une auto-transplantation. Ces reins ont été préalablement exposés à des conditions d'ischémie chaude afin de mimer les conditions cliniques observées chez un DDAC. Leur conservation avec la machine RM3[®] a été comparée à la CS dans une même solution. Il en résulte une meilleure conservation avec RM3[®], avec la récupération d'une architecture rénale normale à un mois post-greffe, et ce indépendamment de la solution de conservation utilisée⁴⁸.

b.3. Wave[®]

Il s'agit de la remplaçante de la machine RM3[®], encore peu utilisée puisqu'elle n'a obtenu son marquage CE (Communauté européenne) que récemment (en 2012). Son utilisation devrait s'étendre dans les années à venir.

Bien qu'aucune supériorité de l'une par rapport à l'autre n'ait été démontré, nous verrons par la suite que la RM3[®] n'est pour ainsi dire plus utilisée en France, au profit de la Lifeport[®] qui est presque utilisée par tous les centres de greffe français. Peut-être qu'une cause économique peut alors être évoquée.

4) L'Organ Care System

Le système OCS est une nouvelle technique de conservation pulmonaire qui repose sur le principe de la normothermie, et non plus de l'hypothermie conventionnelle. Elle fait partie d'un protocole international d'expérimentation provenant des États-Unis, et est mise en œuvre dans trois CHU français : Paris, Strasbourg et Marseille.

Cette innovation permet d'étendre la durée de conservation des poumons de 6h à 12h, ceux-ci étant perfusés et ventilés, ils peuvent continuer de « vivre » comme dans le corps⁴⁹.

F/ Cas particulier des tissus et cellules

1) Conservation des tissus

Les tissus, de même que les organes, peuvent être prélevés sur une personne décédée. Sont concernés les cornées, des os, de la peau, des artères, des veines, des tendons, des valves cardiaques, ... Les membranes amniotiques, collectées sur des placentas après l'accouchement, peuvent également être conservées afin de soigner des détériorations de la cornée. La peau peut aussi être prélevée sur un donneur vivant, mais c'est une activité qui devient marginale. Les veines et les têtes fémorales sont des résidus opératoires recueillis respectivement au cours de saphenectomie et d'arthroplastie de hanches chez des donneurs vivants⁵⁰.

Une fois les tissus prélevés, ceux-ci sont conservés dans des banques de tissus pour une utilisation ultérieure, et non immédiate comme les organes. C'est là qu'apparaît une différence dans la conservation : comme vu précédemment, les organes sont conservés dans une solution de conservation à environ +4°C pendant une durée limitée, différente selon l'organe, alors que les tissus sont conservés dans de l'azote liquide à -196°C⁵¹. Les os massifs sont congelés à -196°C dans de l'azote liquide, la tête fémoral est congelée à -80°C et les cornées sont conservées dans une solution à +31°C⁵². La méthode de conservation spécifique de la cornée est l'organoculture. Elle permet une conservation des cornées pendant 7 à 30 jours après le prélèvement. Les étapes sont les suivantes :

- après le prélèvement, mise en culture dans un premier milieu de transport (Cornea

- Prep[®] II ou Stem Alpha[®] 1), puis envoi à température ambiante à la banque pour examination ;
- si la cornée est de bonne qualité, transfert dans un milieu de culture (Cornea Max[®] ou Stem Alpha[®] 2) pendant 7 jours minimum et 30 jours maximum et conservation à +31°C dans un incubateur ;
 - avant la greffe, déturgescence de la cornée dans un milieu de culture contenant un agent osmotique (Cornea Jet[®] ou Stem Alpha[®] 3) durant 24h à 4 jours⁵³.

2) Conservation des cellules

Aujourd'hui, les cellules prélevées à des fins de greffe sont essentiellement les cellules souches hématopoïétiques (CSH) issues de la moelle osseuse, du sang périphérique ou du sang du cordon ombilical.

Pour rappel, la moelle osseuse se trouve dans les os de tout le corps, et elle est riche en CSH. Le don de moelle osseuse est soumis à l'inscription sur le registre national des donateurs volontaires de moelle osseuse et nécessite une anesthésie générale du donneur pour le prélèvement. Les cellules souches périphériques, elles, sont des cellules souches de la moelle osseuse qui vont sortir des os et passer dans la circulation sanguine après l'injection sous-cutanée d'un médicament pendant 4 à 5 jours. Ce prélèvement ne nécessite pas d'anesthésie.

Concernant le sang de cordon, celui-ci est prélevé juste après l'accouchement dans le cordon ombilical du nouveau-né ainsi que dans le placenta, après accord de la mère et dans une maternité autorisée. Le sang de cordon ne peut être conservé que dans une banque agréée, en relation avec la maternité. Ces deux établissements réunis constituent le Réseau Français de Sang Placentaire (ou RFSP). En France, la conservation du sang de cordon n'est autorisée que pour soigner d'autres patients, de manière anonyme et gratuite, et non pour une utilisation ultérieure pour son propre enfant, puisqu'à ce jour aucune étude n'a démontré le bénéfice d'un recours à ce type de greffe pour l'enfant⁵⁴.

La méthode de conservation des CSH est la cryoconservation dans de l'azote liquide à une température inférieure à -170°C. Le cryoconservateur le plus couramment utilisé est le diméthylsulfoxyde. Il permet de protéger les cellules contre la formation de glace dans celles-ci. Leur conservation est illimitée dans le temps.

III/ DISCUSSION

A/ Zoom sur la solution IGL-1[®]

La solution IGL-1[®] est une des solutions les plus récentes apparues dans le domaine de la transplantation et fait encore l'objet d'études comparatives pour prouver son efficacité dans la conservation d'organes. De plus, il s'agit de la solution la plus utilisée en France pour la conservation des organes abdominaux (rein, foie, pancréas). C'est pourquoi il semblait intéressant de s'y attarder et de faire le point sur les données actuelles disponibles.

1) Études pré-cliniques

Avant son utilisation chez l'Homme, plusieurs études pré-cliniques testant la solution IGL-1[®] ont été réalisées. Rappelons ici que la solution IGL-1[®] a la même composition que la solution UW[®] mise à part l'inversion de la concentration en Na⁺/K⁺ et la substitution de l'HEA par un PEG, cette dernière caractéristique lui conférant une viscosité plus faible.

Les premières études pré-cliniques ont évalué une solution UW[®] dont la concentration en sodium et potassium était inversée (autrement dit solution « UW extracellulaire »). Dans un modèle de rein conservé avec cette solution chez le rat, l'étude montrait une amélioration de la reprise de fonction de l'organe par rapport à la solution UW⁵⁵. Une autre étude a utilisé un modèle de foie de rat isolé perfusé pour comparer la solution UW[®] avec la solution « UW extracellulaire ». Il en résulte alors que cette dernière est plus efficace que la solution UW[®] originale après 24h de conservation à froid des foies de rats isolés. De plus, une réduction des lésions microvasculaires a également été montrée⁵⁶.

En ce qui concerne la substitution de l'HEA par un PEG, une autre étude pré-clinique a été réalisée encore une fois sur un modèle de foie de rat isolé afin d'évaluer l'effet d'un PEG de poids moléculaire (PM) de 35kD dans une solution « UW extracellulaire ». Les résultats ont tout d'abord montré que le PEG exerce une action protectrice contre les dommages causés par le calcium, contrairement à l'HEA, et ce même en présence de calcium dans la solution. De plus, il améliore tous les paramètres fonctionnels ainsi que l'intégrité du greffon. Cette étude a donc prouvé l'efficacité de la substitution de l'HEA par un PEG-35 dans une solution UW extracellulaire³⁴. Un pas de plus a été fait vers la solution IGL-1[®].

Puis, la solution IGL-1[®] proprement dite, caractérisée par une forte concentration de

sodium et la présence du PEG de PM 35kDa, a été testée dans un modèle de reins de rat isolés perfusés et dans un modèle d'autotransplantation de reins de porc. Il s'est avéré que la solution IGL-1[®] combine les avantages de la solution UW extracellulaire et ceux de la solution contenant un PEG de haut PM⁵⁷. En s'accumulant dans les membranes des cellules non paranchymateuses et en se liant aux phospholipides, le PEG constitue une barrière au passage des ions Ca²⁺.

2) Études cliniques

a. Sur le rein

Étant donné les résultats optimistes obtenus lors des différentes études pré-cliniques, une étude clinique multicentrique a été réalisée entre juin 2003 et décembre 2004, comparant la solution IGL-1[®] avec la solution UW[®] dans la conservation du rein^{58,59}. Elle a fait intervenir quatre centres différents en France (Lyon, Dijon, Saint-Étienne et Grenoble) dans lesquels 121 patients ayant reçu un rein conservé dans IGL-1[®] ont été comparés à 102 patients greffés avec un rein conservé dans la solution UW[®]. Les paramètres évalués sont la clairance de la créatinine et la créatinine sérique à différents temps après la transplantation. Il est important de préciser que l'étude n'est pas randomisée mais que les deux groupes de patients présentent des caractéristiques similaires.

Les résultats ont montré une légère supériorité quant aux valeurs de la créatinine dans les 15 premiers jours post-greffe avec des valeurs plus basses de la créatinine sérique et plus élevées de la clairance de la créatinine dans le groupe IGL-1[®] que dans le groupe UW[®]. En ce qui concerne le taux de RRF, aucune différence n'a été démontrée entre les deux groupes. Au final, d'après cette étude prospective, la solution IGL-1[®] s'est révélée au moins équivalente à la solution UW[®], mais à un coût moins élevé.

b. Sur le foie

Une autre étude clinique, randomisée et monocentrique cette fois-ci, a été conduite dans le but de comparer l'utilisation d'IGL-1[®] et UW[®] en transplantation hépatique. Elle a été réalisée de 2007 à 2009 dans un centre parisien. La répartition des sujets éligibles était la

suivante : 48 sujets dans le groupe IGL-1[®] et 92 dans le groupe UW[®].

Les mêmes conclusions que pour l'étude précédente sont ressorties, c'est-à-dire que les deux solutions ont donné les mêmes résultats au niveau de tous les paramètres (la fonction post-opératoire du greffon, le taux de transaminases, ... etc). Néanmoins, cette étude a permis de montrer la sécurité d'utilisation d'IGL-1[®] dans la conservation des greffons hépatiques provenant de donneurs à critères élargis. Pour finir, son coût nettement inférieur à celui de la solution UW[®], avec 990€ pour l'allogreffe d'un foie contre 1608€, pourrait amener les établissements de santé à privilégier cette solution⁶⁰.

B/ Quelques exemples d'adjuvants

Le perfectionnement des solutions de conservation fait l'objet de perpétuelles recherches dans le but d'améliorer la réponse d'une greffe et d'augmenter le nombre de greffons disponibles. Certaines d'entre elles portent sur des molécules aux propriétés particulières pouvant être ajoutées à ces solutions. Mais les tests expérimentaux aboutissent à de plus ou moins bons résultats, qui ne sont pas toujours confirmés en clinique. Voyons quelques exemples.

1) Molécule oxygénante : HEMO₂life[®]

HEMO₂life[®] est un nouveau produit formulé à partir de l'hémoglobine extracellulaire M101 issue d'un ver marin, *Arenicola marina*. Il a été développé par Hemarina, une société qui développe des transporteurs d'oxygène universels d'origine marine, que ce soit dans le domaine médical ou industriel, et qui se situe en Bretagne. Ajouté aux solutions de conservation, HEMO₂life[®] pourrait être utilisé comme transporteur d'oxygène. En effet, l'hémoglobine M101 a pour propriétés de pouvoir fonctionner à faible température, d'avoir une haute affinité pour l'oxygène ainsi qu'une activité anti-oxydante⁶¹. Elle permettrait de transporter cinquante fois plus d'oxygène à l'organe ischémié que l'hémoglobine humaine.

Une étude clinique multicentrique faisant intervenir six centres français (Brest, Paris, Lyon, Tours, Poitiers et Limoges) est actuellement en cours. Elle a pour but d'évaluer

l'utilisation d'HEMO₂life[®] dans la conservation des greffons rénaux chez 60 patients. Cet essai clinique se nomme OxyOp pour « Evaluation of a marine OXYgen carrier, HEMO₂life, for hypOthermic kidney graft Preservation before transplantation »⁶².

Il fait suite à deux études précliniques ayant eu des résultats optimistes. La première évaluait les effets d'une supplémentation avec 5g/L de M101, d'une part de plusieurs solutions de conservation dans un modèle *in vitro* constitué d'une culture de cellules conservée au froid, et d'autre part des deux solutions UW[®] et HTK[®] dans un modèle *in vivo* de reins porcins. Les résultats obtenus ont montré une amélioration de la reprise de fonction du greffon à court terme ainsi qu'une diminution des lésions chroniques, telle que la fibrose, dans les solutions supplémentées avec M101⁶³. La deuxième étude découle de la première puisqu'elle avait pour but d'étudier la protection procurée par de faibles dosages d'HEMO₂life[®] avec la solution UW[®] dans un modèle *in vitro* de cellules endothéliales soumises à des conditions d'I/R, et *in vivo* dans un modèle porcin d'autotransplantation rénale. Les résultats ont montré que dans le modèle *in vitro*, la réponse est proportionnelle à la dose entre 1 et 5g/L, alors que dans le modèle *in vivo*, il a été observé un effet seuil, avec des effets similaires entre 1 et 2g/L, et une légère amélioration des résultats de la greffe quand la dose passe à 5g/L. Quoiqu'il en soit, il a été montré qu'une dose plus faible de M101 réduit significativement le niveau de créatinine sérique durant les deux premières semaines ainsi que les lésions d'I/R, et permet une amélioration des résultats de la greffe⁶⁴.

En attendant les résultats de l'étude clinique qui permettrait sa commercialisation, HEMO₂life[®] reste, pour le moment, une simple possibilité dans l'amélioration de la conservation des organes.

2) Molécules antioxydantes

a. La curcumine

La curcumine est le pigment principal du curcuma, épice des pays de l'Inde. Sa principale utilisation vient de sa couleur jaune, elle est ainsi le plus souvent employée comme colorant alimentaire. Mais plusieurs études ont montré des propriétés thérapeutiques, notamment une forte activité antioxydante ainsi qu'anti-inflammatoire, lui conférant ainsi une place dans le domaine de la médecine. Par contre, elle est insoluble dans l'eau, ce qui rend son

utilisation complexe.

Dans le domaine de la transplantation, une étude expérimentale a été réalisée sur un modèle de foie de rat isolé. Il s'est avéré que l'ajout de la curcumine aux solutions Eurocollins® et UW® augmentait la durée de conservation tout en maintenant la qualité de l'organe⁶⁵.

b. La viniférine

La viniférine est une molécule de la famille des stilbènes, retrouvée principalement dans les ceps de vigne. Une étude en laboratoire, baptisée Vinox, a d'ailleurs été menée à Poitiers par deux enseignants-chercheurs, portant sur la viniférine présente dans les sarments de vigne de Cognac. Celle-ci améliorerait la conservation des organes en luttant contre le stress oxydant. De plus, elle est déjà utilisée par le laboratoire Caudalie dans la formulation de ses produits anti-âge. En effet, ce composant est connu depuis longtemps pour ses propriétés antioxydantes⁶⁶.

3) Molécules anticoagulantes

a. Mélagatran

Le mélagatran est un anticoagulant à usage sous-cutané qui a été commercialisé en France entre 2005 et 2006, et utilisé dans la prévention des thromboses veineuses en chirurgie orthopédique programmée pour une durée maximale de 11 jours. Il a ensuite été retiré du marché suite à la survenue d'un cas d'hépatite grave au cours d'un essai clinique⁶⁷.

Le mélagatran est un inhibiteur direct, sélectif et réversible de la thrombine. Une étude expérimentale a montré qu'un traitement du greffon avec cette molécule avant et après la conservation améliorerait le résultat de la greffe et diminuait les lésions du greffon dans un modèle de rein de porc prélevé sur DDAC⁶⁸.

Mais l'activité anticoagulante de celui-ci ne pouvant pas être neutralisée si nécessaire, il ne peut donc pas être ajouté aux solutions de conservation.

b. EP217609

Le laboratoire Endotis Pharma (France) a déposé un brevet en 2012 concernant un conjugué d'oligosaccharide (EP217609) pouvant être utilisé pour prévenir et traiter les lésions d'I/R observées durant la conservation des organes. Ce composé, contenant un résidu de biotine, combine deux activités anticoagulantes :

- inhibition indirecte du facteur Xa,
- inhibition directe de la thrombine (facteur IIa)⁶⁹.

Il fait partie d'une nouvelle classe d'anticoagulant synthétique. Un gros avantage donné par la présence de biotine dans sa formule est que son activité anticoagulante peut être supprimée par l'injection d'avidine, protéine présente dans le blanc d'œuf des oiseaux, qui est un antidote spécifique.

De plus, son haut degré de spécificité envers ses cibles fait de lui une molécule de choix pour la conservation des organes⁷⁰. Le composé EP217609 fait actuellement l'objet d'une étude clinique de phase II où il est testé comme anticoagulant réversible, à la place de l'héparine habituelle, dans les pontages coronariens.

Ce qui précède n'est qu'une liste non exhaustive des molécules testées pour améliorer la conservation des organes, et il en existe bien d'autres. Beaucoup d'entre elles n'aboutissent pas, à cause d'effets indésirables notamment, telles que le mélagatran et autres héparines, mais d'autres laissent entrevoir de nouveaux espoirs, avec des activités spécifiques, telles que l'Hémo₂life[®] ou l'EP217609.

C/ Enquête sur les pratiques en France

1) Avant-propos

L'activité de prélèvements d'organes en France est restreinte à certains établissements hospitaliers autorisés par l'Agence régionale de santé (ARS), après avis de l'ABM. Cette autorisation est valable pour une durée de cinq ans, au terme de laquelle elle est renouvelable. En ce qui concerne l'activité de greffes d'organes, celle-ci peut être réalisée dans les établissements précédents mais qui exercent en plus des activités de recherche médicale et d'enseignement médical⁷¹.

Le prélèvement d'organes est, dans tous les cas, réalisé par ce que l'on appelle la coordination hospitalière du prélèvement d'organes et de tissus (CHPOT). Chaque établissement autorisé au prélèvement en possède une. Il s'agit d'une unité fonctionnelle médicale composée d'infirmiers et de médecins qui organise et coordonne les prélèvements d'organes et de tissus au sein de l'établissement, toujours sous l'autorité de l'ABM.

En principe, c'est l'équipe de prélèvement qui apporte tout le matériel nécessaire, dont les solutions de conservation. Cependant, quand le prélèvement a lieu dans un centre de greffe, celui-ci doit être en mesure de fournir les solutions de conservation nécessaires suivant l'organe prélevé⁷².

La France compte 30 établissements autorisés à l'activité de greffe d'organes (les hôpitaux répartis en plusieurs établissements n'étant comptabilisés qu'une fois).

Afin d'avoir une vue d'ensemble sur les pratiques réalisées en France, nous avons réalisé des diagrammes sur les solutions de conservation utilisées, en fonction de l'organe ou non. Pour cela, nous avons utilisé des données issues de CRISTAL, obtenues auprès de l'ABM. Pour information, CRISTAL est une application internet créée par l'ABM. Elle est utilisée par tous les professionnels de santé impliqués dans le prélèvement et la greffe d'organes. Elle recense toutes les données concernant les donneurs potentiels et les receveurs, et permet une attribution plus rapide et facile des greffons⁷³.

Les données collectées regroupent la fréquence des transplantations en fonction de l'organe et de l'établissement de santé, avec le nom des solutions de conservation utilisées pour chacune. Le fichier regroupe un total de 2060 transplantations pour 2015, ce qui

correspond environ au tiers des transplantations pour cette année. Pour les autres, la solution n'a pas été renseignée.

Il faut savoir aussi que parmi ces 2060 transplantations dont la solution a été renseignée, encore 33 d'entre elles, soit 1,6%, sont inconnues ou mal renseignées. L'organe le plus touché par cela est le rein, avec 21 greffes sur 426 mal renseignées. En enlevant également les cas où il était renseigné Ringer et Sérum physiologique comme solution, il reste 2016 transplantations exploitables. Les diagrammes suivants présentent donc les résultats recueillis sur les 2016 transplantations exploitables.

Dans tous les cas, les nombres de greffes évoqués par la suite ne concernent que les greffes dont la solution de conservation a été correctement renseignée dans la base de données CRISTAL.

2) Solutions utilisées quelque soit l'organe greffé

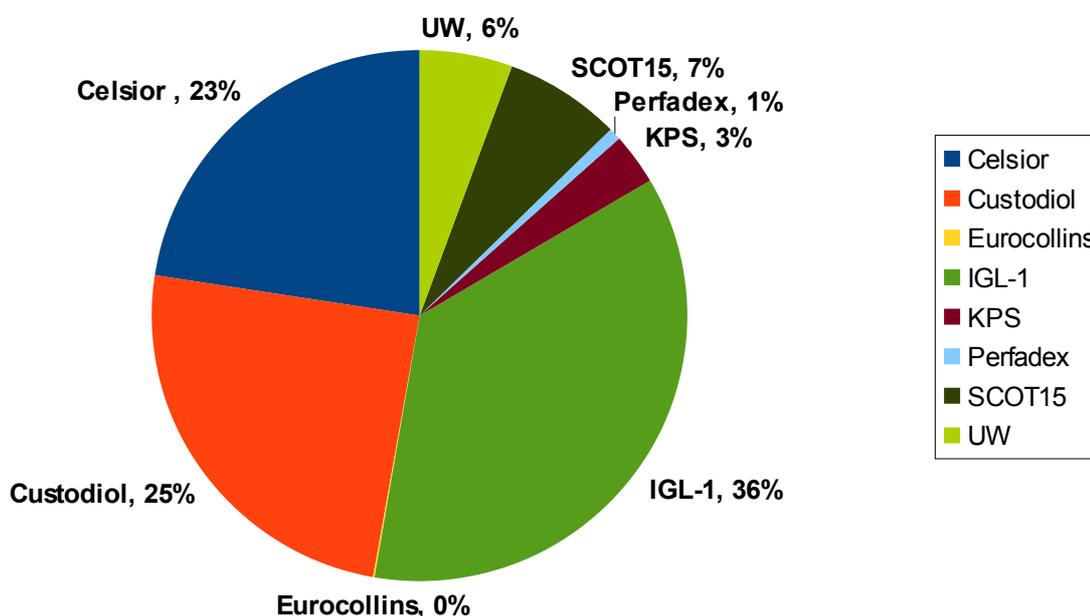


Illustration 4: Fréquence d'utilisation des solutions de conservation par les centres de greffes en France en 2015 quelque soit l'organe greffé (source : données CRISTAL de l'ABM)

D'après l'illustration 4, la solution de conservation d'organe la plus utilisée en France en 2015, et ce indépendamment de l'organe greffé, est l'IGL-1[®], avec une utilisation dans 36% des cas. Elle est suivie de près par le Custodiol[®] avec 25% d'utilisation, et le Celsior[®] avec 23%.

On remarque que l'Eurocollins[®], pourtant retirée du marché français, a été utilisée pour 2 transplantations par un centre de greffe, peut être était-ce pour écouler un stock restant.

L'UW[®], qui a été pendant longtemps le *gold standard* en matière de conservation d'organes, n'est plus utilisée que dans 6% des cas, ce qui reflète parfaitement l'évolution des pratiques. La solution SCOT15[®] est également peu utilisée (7%), mais dans ce cas-là, étant donné qu'il s'agit d'une solution récente, on peut supposer que son utilisation viendra à s'étendre dans le futur.

Concernant le Perfadex[®], il n'est utilisé que dans 1% des cas, mais ce chiffre pourra être interprété par la suite du fait du faible nombre de greffes de poumons (au nombre de 21 en 2015, ce qui ne représente que 1,04% parmi les 2016 transplantations étudiées).

Enfin, la solution KPS[®], qui n'est utilisée que pour la conservation des reins sur machine, représente tout de même 3% des solutions utilisées en 2015, ce qui montre le regain d'intérêt pour l'utilisation des MP.

3) Solutions utilisées en fonction de l'organe

a. Le foie

D'après les données CRISTAL obtenues auprès de l'ABM, 1223 greffes de foies ont été renseignées quant à la solution utilisée. Il paraît donc pertinent de détailler les pratiques concernant cet organe.

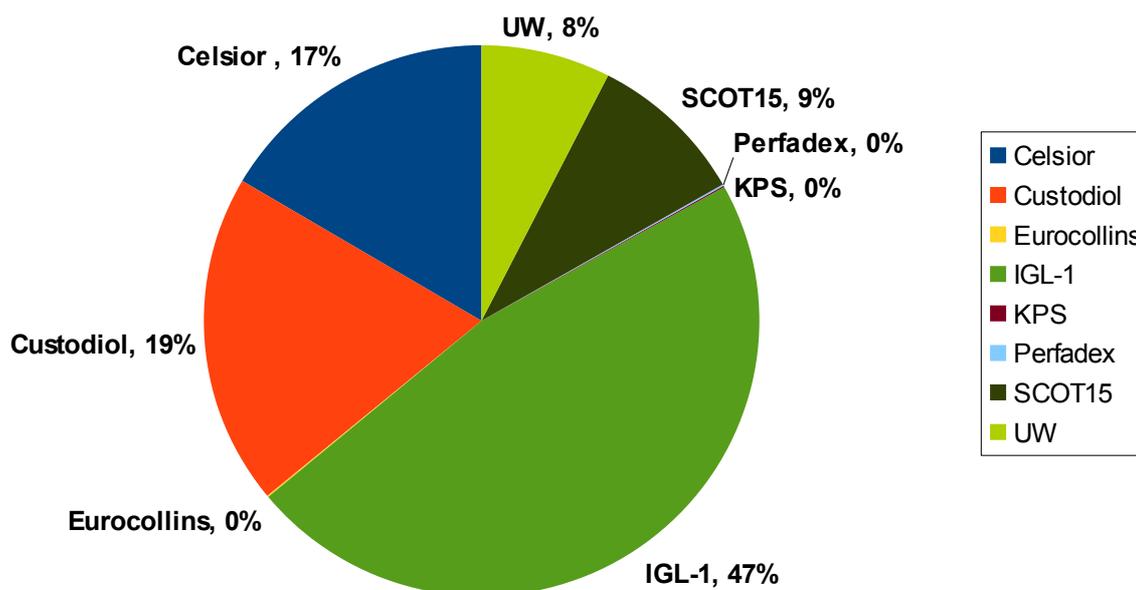


Illustration 5: Fréquence d'utilisation des solutions de conservation par les centres de greffes en France en 2015 pour le foie (source : données CRISTAL de l'ABM)

D'après l'illustration 5, la tendance semble la même que dans le cas général avec l'IGL-1[®] toujours en tête. Cependant, cette dernière est utilisée dans presque 50% des cas pour le foie, ce qui n'est pas négligeable.

Le Custodiol[®] est utilisé dans 19% des transplantations hépatiques, le Celsior[®] dans 17% et le SCOT15[®] dans 9%.

On retrouve aussi l'utilisation de Perfadex[®] et de KPS[®] une seule fois. Soit il s'agit d'une erreur de renseignement puisque le Perfadex[®] est exclusivement utilisé pour la conservation des poumons et le KPS[®] pour la conservation des reins sur machines, soit les deux centres de greffes les ont vraiment utilisées, dans ce cas on peut se demander quel est l'intérêt. L'Eurocollins[®] a également été utilisée une fois.

b. Le rein

Le rein est l'organe le plus greffé en France, comme vu dans le paragraphe « État des lieux des greffes en France ». Cependant, seulement 395 transplantations rénales ont été rapportées dans les données CRISTAL. Il semblait quand même important de détailler les pratiques concernant l'organe le plus greffé en France, tout en gardant à l'esprit que ces données ne sont pas totalement représentatives.

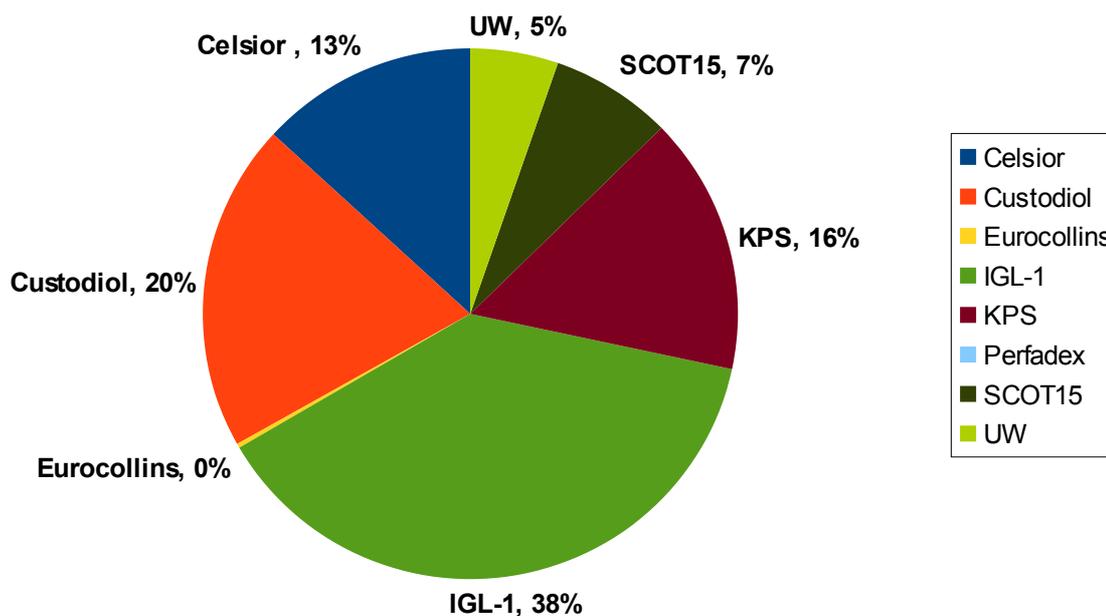


Illustration 6: Fréquence d'utilisation des solutions de conservation par les centres de greffes en France en 2015 pour le rein (source : données CRISTAL de l'ABM)

D'après l'illustration 6, nous retrouvons encore en première position la solution IGL-1[®] avec une utilisation dans 38% des cas. Custodiol[®] et Celsior[®] suivent toujours avec des pourcentages respectifs de 20 et 13%.

Une différence attendue avec le foie est l'utilisation de KPS[®], spécifique du rein, puisqu'on note une utilisation dans 16% des cas, ou autrement dit les centres de greffes utilisent une machine de perfusion pour conserver les reins dans 16% des cas.

Les solutions SCOT15[®] et UW[®] sont utilisées respectivement dans 7 et 5% des cas.

Enfin, on retrouve aussi, comme pour le foie, une seule utilisation d'Eurocollins[®].

Il est important de préciser qu'en plus de ces 395 transplantations, 9 autres ont été réalisées avec du Ringer hépariné et 1 autre avec du Ringer lactate (supprimées pour faciliter la lecture des résultats).

c. Récapitulatif pour l'ensemble des organes greffés

D'après le tableau 2, on voit que pour les greffes de cœur, de poumon et de cœur-poumon, tout se joue entre deux solutions.

Tableau 2 : Fréquence d'utilisation en pourcentage des solutions de conservation des organes par les centres de greffe en France en 2015 (source : données CRISTAL de l'ABM)

	Cœur	Cœur-Poumon	Foie	Pancréas	Poumon	Rein
Celsior®	51,1	37,5	16,5	-	57,1	13,2
Custodiol®	48,6	-	19,5	60,0	-	20,0
Eurocollins®	-	-	0,1	-	-	0,3
IGL-1®	0,3	-	47,0	40,0	-	38,2
KPS®	-	-	0,1	-	-	15,7
Perfadex®	-	62,5	0,1	-	42,9	-
SCOT15®	-	-	9,2	-	-	7,3
UW®	-	-	7,5	-	-	5,3
Nombre de greffes	364	8	1223	5	21	395

En ce qui concerne le cœur, les solutions Celsior® et Custodiol® sont utilisées presque chacune dans 50% des cas (respectivement 51,1 et 48,6%), ce qui paraît normal puisque comme vu précédemment, ce sont toutes les deux des solutions de cardioplégie à la base. On retrouve également l'utilisation de l'IGL-1® dans quelques cas (0,3%).

Pour le poumon, on s'attendrait plutôt à 100% de Perfadex® puisque c'est la solution spécifique de la conservation pulmonaire, mais on voit qu'en pratique ce n'est pas le cas puisque qu'on retrouve l'utilisation du Celsior® dans 57,1% des cas (42,9% pour le Perfadex®).

Enfin, pour les greffes cardio-pulmonaires, on retrouve l'utilisation du Perfadex® dans la majorité des cas avec 62,5%, et le Celsior® dans 37,5% des cas. Bien qu'il n'y ai que 8

transplantations, ce résultat est le plus représentatif puisqu'il représente 100% des cas de transplantations cœur-poumon réalisées en 2015 (cf paragraphe I/B/ « Les chiffres »).

Les résultats les plus représentatifs à part les greffes cœur-poumon sont sans conteste le cœur et le foie, avec un nombre de transplantations renseignées qui se rapproche le plus du nombre réel recensé en 2015. Celles pour lesquelles les résultats sont le moins représentatifs sont dans l'ordre croissant le rein, le pancréas et le poumon. Cependant, les pourcentages obtenus donnent quand même un ordre d'idées sur les pratiques françaises.

4) Exemple d'un centre de greffe

Prenons l'exemple de l'hôpital de la Pitié Salpêtrière à Paris puisque c'est l'établissement qui a renseigné le plus de transplantations. Toujours d'après les données CRISTAL, ce centre a renseigné 213 transplantations en 2015 quant à la solution de conservation utilisée. Pour information, il s'agit du plus grand centre de greffe du cœur en France avec 80 transplantations réalisées chaque année.

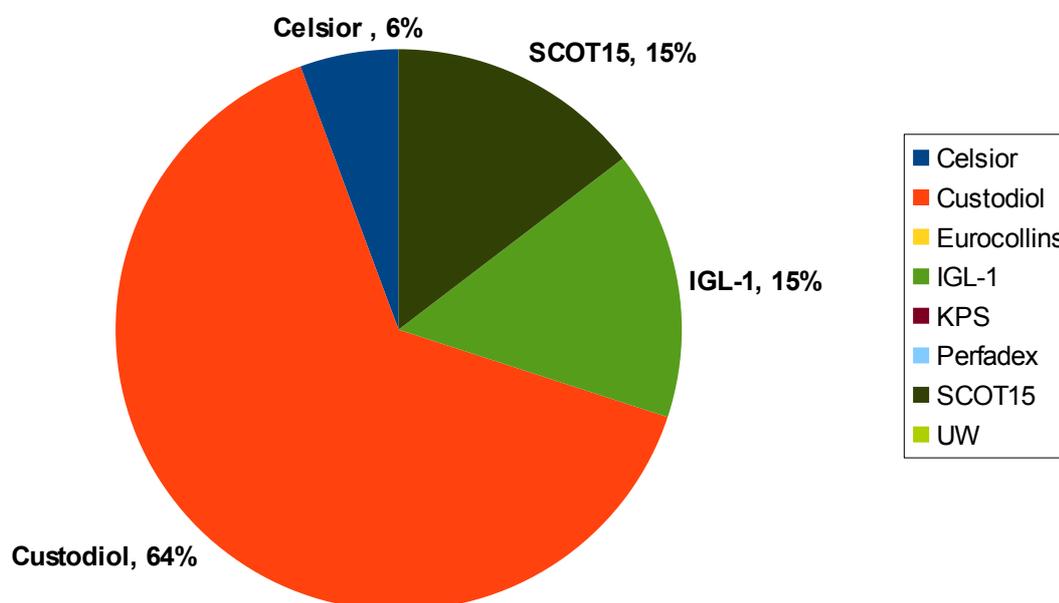


Illustration 7: Fréquence d'utilisation des solutions de conservation d'organes par l'hôpital de la Pitié Salpêtrière à Paris en 2015, quelque soit l'organe greffé (source : données CRISTAL de l'ABM)

D'après l'illustration 7, l'hôpital de la Pitié Salpêtrière à Paris n'utilise que 4 solutions :

- Custodiol® à 64% ;
- IGL-1® à 15% ;
- SCOT15® à 15% ;
- Celsior® à 6%.

Voyons maintenant plus précisément quelle solution utilisent-ils pour quel organe. Les données recensées pour cet hôpital ne rapportent que des greffes de cœurs, foies et reins.

Tableau 3: Fréquence d'utilisation des solutions de conservation des organes par l'hôpital de la Pitié Salpêtrière à Paris en 2015 selon l'organe greffé (source : données CRISTAL de l'ABM)

	Cœur	Foie	Rein
Celsior®	-	11,1%	-
Custodiol®	100%	35,2%	-
IGL1®	-	30,6%	-
SCOT15®	-	23,1%	100%
Nombre de greffes	99	108	6

D'après le tableau 3, on voit que cet hôpital n'utilise que du Custodiol® pour le cœur et que du SCOT15® pour le rein. Pour le rein, l'utilisation exclusive du SCOT15® n'est pas en accord avec la moyenne nationale qui penche vers l'IGL1®. Par contre, pour le foie, ils utilisent les 4 solutions, à savoir le Celsior® dans 11,1% des cas, le Custodiol® dans 35,2% des cas, l'IGL1® dans 30,6% des cas et le SCOT15® dans 23,1% des cas.

5) Utilisation des machines de perfusion

Après sollicitation personnelle par mail ou par téléphone des différents centres de greffes de France quant aux solutions et aux MP utilisées, plusieurs résultats ont pu être également obtenus. Étant donné qu'aucunes informations concernant le nombre de transplantations réalisées n'ont été collectées, ces résultats ne pourront pas être comparés aux précédents.

En ce qui concerne l'utilisation des MP, 29 centres réalisant les greffes rénales ont été interrogés. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 4.

Tableau 4: Nombre de centres de greffe en France utilisant actuellement les MP pour la conservation des reins

	Lifeport®	Wave®	RM3®	Aucune	Non réponse
Nombre de centres	19	3	0	5	5

D'après le tableau 4, 2 centres de greffes rénales sur 3, autrement dit 19 d'entre eux, utilisent la machine Lifeport® pour la conservation des reins. La solution systématiquement renseignée avec cette machine est la solution KPS1®, ce qui est normal puisque celle-ci est fournie avec la machine.

En revanche, aucun centre ayant répondu n'utilise la machine RM3®. Sa remplaçante, la Wave®, est utilisée par 3 centres. Cette dernière est utilisée avec la solution IGL-1®.

Enfin, 5 centres n'ont pas répondu, et 5 autres n'utilisent aucune machine pour le moment.

6) Conclusion

Une chose importante ressort de cette enquête : l'hétérogénéité des pratiques sur le territoire français. Nous avons vu que pour la majorité des transplantations, la solution IGL-1® est utilisée. Mais toutes les autres solutions le sont aussi. Et pour un organe donné et un établissement donné, il en est de même. Des causes économiques entrent certainement en jeu.

Se pose alors la question de l'utilisation d'une seule solution pour tel ou tel organe afin de faciliter le travail des équipes. Il faudrait alors déterminer par des études comparatives quelle solution est la meilleure pour quel organe. Est-ce possible en pratique ?

En ce qui concerne les MP, nous avons vu que 2/3 des centres de greffes en utilisent au moins une. Ce regain d'intérêt pour celles-ci est en relation direct avec l'augmentation des prélèvements sur DCE. Cependant, il reste encore 1/3 des centres qui ne veulent ou qui ne peuvent pas en utiliser.

Maintenant que les pratiques en France ont été étudiées, intéressons nous rapidement aux pratiques réalisées dans d'autres pays, avec pour seul exemple les États-Unis.

D/ Pratiques aux États-Unis

Les Américains utilisent les mêmes solutions que les Français, mais différemment selon les organes. Une chose constante dans la plupart des pays est la solution qui a été longtemps la plus largement utilisée, représentée par la solution UW[®]. Aujourd'hui, aux États-Unis, celle-ci est progressivement remplacée par la solution HTK[®] (ou Custodiol[®]) pour la conservation des organes abdominaux.

En ce qui concerne la transplantation cardiaque, la solution UW[®] reste le premier choix, basé sur plusieurs études montrant sa supériorité quant à la survie du greffon par rapport aux solutions HTK[®] et Celsior[®]. Pour les transplantations pulmonaires, la solution préférée n'est autre que le Perfadex^{®74}.

Les pratiques américaines en ce qui concerne les méthodes de conservation des organes diffèrent donc peu de nos pratiques françaises.

Conclusion

La conservation des organes conditionne la réussite de la transplantation. Il existe deux méthodes de conservation des organes actuellement : la conservation statique à froid et la conservation dynamique grâce à une MP. Dans les deux cas, une solution de conservation est nécessaire. À ce jour, nous avons vu que la CS reste la méthode la plus utilisée, tandis que les MP sont principalement utilisées pour la conservation des greffons rénaux provenant de donneurs à critères élargis et de DDAC.

La multitude de solutions de conservation actuellement disponibles sur le marché entraîne une disparité dans les pratiques françaises. Nous avons vu que la solution la plus utilisée en France est la solution IGL-1. Cependant, selon l'établissement de santé dans lequel est réalisée la greffe, telle ou telle solution est utilisée, et cela peut parfois être la cause de problèmes logistiques. Aussi, lors d'un prélèvement multi-organes, chaque équipe doit amener son liquide de conservation en quantité suffisante, mais le centre préleveur est censé disposer également des liquides. Une harmonisation des pratiques serait donc dans l'intérêt de la santé publique, et cela ne peut se faire que par l'intervention de l'ABM.

Un autre problème important est la pénurie d'organes. La plupart des français se disent être d'accord pour le don de leurs organes, mais lors du décès, l'avis de la famille est systématiquement recueilli et dans la majorité des cas, sous le coup de l'émotion, celle-ci refuse. C'est pourquoi la promotion du don d'organes est d'une importance majeure aujourd'hui. En tant que pharmacien d'officine, nous avons la possibilité de transmettre ce message à nos patients lors d'un dialogue au comptoir de la pharmacie, lorsque l'occasion se présente. Il est important de sensibiliser la population sur le fait d'en parler avec ses proches, sachant qu'un seul donneur peut sauver plusieurs vies.

Les perspectives d'avenir quant à la conservation d'organes restent prometteuses puisque la recherche dans ce domaine est continuelle. L'émergence de nouvelles approches, telles que l'ajout de molécules aux propriétés particulières, ou encore les principes de pré- et de post-conditionnement, la perfusion normothermique, offrent une chance supplémentaire d'augmenter le nombre insuffisant de greffons. Affaire à suivre...

Tables des illustrations

– Illustration 1: Greffe d'une jambe réalisée par les saints Côme et Damien au IV ^{ème} siècle (De Fra Angelico ; site Wikimedia Commons ; domaine public).....	13
– Illustration 2: Schéma récapitulatif des mécanismes responsables des lésions d'I/R (inspiré des sources 19,24).....	26
– Illustration 3: Machine ORS ; auteur : Pierre Olivier Delpech (Poitiers).....	42
– Illustration 4: Fréquence d'utilisation des solutions de conservation par les centres de greffes en France en 2015 quelque soit l'organe greffé (source : données CRISTAL de l'ABM).....	54
– Illustration 5: Fréquence d'utilisation des solutions de conservation par les centres de greffes en France en 2015 pour le foie (source : données CRISTAL de l'ABM).....	56
– Illustration 6: Fréquence d'utilisation des solutions de conservation par les centres de greffes en France en 2015 pour le rein (source : données CRISTAL de l'ABM).....	57
– Illustration 7: Fréquence d'utilisation des solutions de conservation d'organes par l'hôpital de la Pitié Salpêtrière à Paris en 2015, quelque soit l'organe greffé (source : données CRISTAL de l'ABM).....	59

Liste des tableaux

- Tableau 1: Composition des principales solutions de conservation (tableau inspiré des sources 18,36,37)37
- Tableau 2 : Fréquence d'utilisation en pourcentage des solutions de conservation des organes par les centres de greffe en France en 2015 (source : données CRISTAL de l'ABM).....58
- Tableau 3: Fréquence d'utilisation des solutions de conservation des organes par l'hôpital de la Pitié Salpêtrière à Paris en 2015 selon l'organe greffé (source : données CRISTAL de l'ABM).....60
- Tableau 4: Nombre de centres de greffe en France utilisant actuellement les MP pour la conservation des reins.....61

Solutions pour conservation d'organes

2001, 1264

**SOLUTIONS POUR
CONSERVATION D'ORGANES**

**Solutiones ad conservationem
partium corporis**

DÉFINITION

Les solutions pour conservation d'organes sont des préparations aqueuses, stériles, utilisées pour la conservation, la protection et/ou la perfusion d'organes de mammifères notamment destinés à la transplantation.

Elles contiennent des électrolytes, habituellement à une concentration proche de la composition électrolytique intracellulaire.

Elles peuvent contenir des hydrates de carbone (tel que glucose ou mannitol), des acides aminés, des agents complexant le calcium (tel que citrate ou phosphate), des hydrocolloïdes (tel qu'amidon ou dérivés de la gélatine) ainsi que d'autres excipients destinés, par exemple, à rendre la préparation isotonique au sang, à ajuster ou stabiliser le pH ou à empêcher la dégradation des composants ; ces excipients ne nuisent pas à l'action recherchée de la préparation et, aux concentrations choisies, n'ont pas d'effet toxique et ne provoquent pas d'irritation locale notable. Les solutions pour conservation d'organes peuvent également contenir des principes actifs ; ceux-ci peuvent également leur être ajoutés juste avant l'emploi.

Examinées dans des conditions appropriées de visibilité, les solutions pour conservation d'organes sont limpides et pratiquement exemptes de particules.

Les solutions pour conservation d'organes peuvent également se présenter sous la forme de solutions concentrées à diluer immédiatement avant l'emploi à un volume prescrit avec un liquide prescrit. Une fois diluées, ces solutions satisfont aux exigences s'appliquant aux solutions pour conservation d'organes.

Les solutions pour conservation d'organes sont refroidies avant l'emploi à une température inférieure à la température ambiante (normalement 2-6 °C) afin d'abaisser la température de l'organe et de ralentir son métabolisme.

Dans les cas appropriés, les récipients destinés aux solutions pour conservation d'organes satisfont aux exigences relatives aux *Matériaux utilisés dans la fabrication des récipients* (3.1 et sous-chapitres) et aux *Récipients* (3.2 et sous-chapitres). Les solutions pour conservation d'organes sont conditionnées en récipients de verre (3.2.1) ou dans d'autres récipients tels que des récipients de matière plastique (3.2.2 et 3.2.8). L'étanchéité de ces récipients est assurée par des moyens appropriés. Les fermetures assurent l'étanchéité, empêchent la pénétration de microorganismes et de tout autre contaminant et permettent habituellement, sans être déplacées, le prélèvement de tout ou partie du contenu. La matière plastique ou l'élastomère constituant cette fermeture présente une résistance et une élasticité adaptées à la pénétration d'une aiguille, en entraînant aussi peu que possible de particules.

1435

PRODUCTION

Les solutions pour conservation d'organes sont préparées à partir de produits et par des méthodes propres à assurer leur stérilité et à empêcher l'introduction de contaminants et la croissance de microorganismes ; des recommandations sont fournies à cet égard dans le texte *Méthodes de préparation des produits stériles* (5.1.1).

Sauf exception justifiée et autorisée, les solutions pour conservation d'organes sont préparées à partir d'eau pour préparations injectables R et elles ne contiennent pas de conservateurs antimicrobiens.

ESSAI

Détermination du pH (2.2.3). Effectuez l'essai à température ambiante. Le pH de la solution est de 5,0 à 8,0.

Osmolalité (2.2.35). L'osmolalité de la solution est de 250 mosmol/kg à 380 mosmol/kg.

Hydroxyméthylfurfural. Si la solution contient du glucose, elle satisfait à l'essai suivant. Prélevez un volume de préparation à examiner contenant l'équivalent de 25 mg de glucose. Ajoutez 5,0 ml d'une solution de *p-toluidine R* à 100 g/l dans du *2-propanol R* contenant 10 pour cent V/V d'*acide acétique glacial R*, puis 1,0 ml d'une solution d'*acide barbiturique R* à 5 g/l. Laissez reposer le mélange pendant 2-3 min, puis mesurez l'absorbance (2.2.25) à 550 nm. L'absorbance n'est pas supérieure à celle d'un témoin préparé simultanément et de la même manière en remplaçant la préparation à examiner par un volume identique d'une solution contenant 10 µg d'*hydroxyméthylfurfural R*.

Contamination particulaire. Effectuez l'essai des particules non visibles (2.9.19) sur 50 ml de préparation à examiner. La solution contient au maximum, par millilitre, 50 particules de diamètre supérieur à 10 μm et 5 particules de diamètre supérieur à 25 μm .

Les produits dont l'étiquette indique qu'ils sont à utiliser avec un filtre terminal sont exemptés de ces exigences.

Stérilité (2.6.1). La solution satisfait à l'essai de stérilité.

Endotoxines bactériennes (2.6.14). La concentration maximale admise en endotoxines bactériennes est de 0,5 U.I. par millilitre de solution.

Pyrogènes (2.6.8). Les solutions auxquelles aucune méthode validée de détection des endotoxines bactériennes ne peut être appliquée satisfont à l'essai des pyrogènes. Sauf exception justifiée et autorisée, injectez à chaque lapin 10 ml de solution par kilogramme de masse corporelle.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

- que la solution ne doit pas être utilisée en injection,
- la formule de la solution pour conservation d'organes, exprimée en grammes par litre et en millimoles par litre.

Extrait de la Pharmacopée européenne de 2001

Bibliographie

1. Mordant, P. La transplantation d'organe : Petite histoire d'une grande aventure. *Info Respir.* **82**, 27–31 (2007).
2. Küss, R. & Bourget, P. *Une histoire illustrée de la greffe d'organes: la grande aventure du siècle.* (Frison-Roche, 1993).
3. Cinqualbre, J. Histoire de la transplantation hépatique. Acte I. 1963-1987. *Ann. Chir.* **128**, 195–201 (2003).
4. *Loi n°76-1181 du 22 décembre 1976 DITE CAILLAVET RELATIVE AUX PRELEVEMENTS D'ORGANES (PRELEVEMENTS SUR PERSONNES VIVANTES ET SUR DES CADAVRES A DES FINS THERAPEUTIQUES OU SCIENTIFIQUES).* 76-1181 (1976).
5. RAPPORTS ANNUELS D'ACTIVITE 2014 DE L'AGENCE DE LA BIOMEDECINE - Agence de la biomédecine. Available at: <http://www.agence-biomedecine.fr/RAPPORTS-ANNUELS-D-ACTIVITE-2014>. (Accessed: 15th April 2016)
6. DONS ET GREFFES D'ORGANES : LES CHIFFRES CLES 2015 - Agence de la biomédecine. Available at: <http://www.agence-biomedecine.fr/activite-greffe-2015>. (Accessed: 15th April 2016)
7. L'origine des organes - Don d'organes - Agence de la biomédecine. Available at: <http://www.dondorganes.fr/003-l-origine-des-organes>. (Accessed: 26th November 2015)
8. Transplantation d'organes. Available at: <http://www.inserm.fr/thematiques/sante-publique/dossiers-d-information/transplantation-d-organes>. (Accessed: 23rd March 2016)
9. Agence de la biomédecine (France), Institut national de la santé et de la recherche médicale (France) & Centre d'expertise collective. *Transplantation d'organes: quelles voies de recherche ?* (INSERM, Institut national de la santé et de la recherche médicale, 2009).
10. Kootstra, G., Daemen, J. H. & Oomen, A. P. Categories of non-heart-beating donors. *Transplant. Proc.* **27**, 2893–2894 (1995).
11. *Décret n° 2005-949 du 2 août 2005 relatif aux conditions de prélèvement des organes, des tissus et des cellules et modifiant le livre II de la première partie du code de la santé publique (dispositions réglementaires).* 2005-949 (2005).
12. Tortosa, J.-C., Rodríguez-Arias Vailhen, D. & Moutel, G. Questions éthiques soulevées par les deux types de protocoles de prélèvements d'organes à cœur arrêté: Aspects particuliers à la France, l'Espagne et aux États-Unis. *médecine/sciences* **26**, 209–214 (2010).
13. DONS ET GREFFES D'ORGANES : LES CHIFFRES CLES 2015 - Agence de la biomédecine. Available at: <http://www.agence-biomedecine.fr/activite-greffe-2015>. (Accessed: 1st April 2016)

14. Mamzer-Bruneel, M.-F., Fournier, C. & Legendre, C. La transplantation rénale à partir de donneurs vivants: Enjeux éthiques et juridiques. *médecine/sciences* **26**, 522–525 (2010).
15. *Code de la santé publique - Article L1231-1. Code de la santé publique* **L1231-1**,
16. *Code de la santé publique - Article L1231-2. Code de la santé publique* **L1231-2**,
17. Cour, M. & Argaud, L. Ischémie-reperfusion et protection cellulaire. *Réanimation* **19**, 185–190 (2010).
18. Szajner, S., Divoux, E., Faucher-Grassin, J. & Dupuis, A. Mise au point sur les solutions de conservation d'organes. *Actual. Pharm. Hosp.* **2**, 55–60 (2006).
19. Fornas, D. Solution de préservation d'organe : descriptif, statut réglementaire et enregistrement en Europe. (Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie, Université Claude Bernard, Lyon-1, 2001).
20. Landry, Y. & Gies, J.-P. *Pharmacologie : des cibles à la thérapeutique : cours et fiches thérapeutiques*. (Dunod, 2014).
21. Kalogeris, T., Baines, C. P., Krenz, M. & Korthuis, R. J. in *International Review of Cell and Molecular Biology* **298**, 229–317 (Elsevier, 2012).
22. Gardès-Albert, M. Aspects physico-chimiques des espèces réactives de l'oxygène. *Ann. Pharm. Fr.* **64**, 365–372 (2006).
23. St Peter, S. D., Imber, C. J. & Friend, P. J. Liver and kidney preservation by perfusion. *The Lancet* **359**, 604–613 (2002).
24. Favreau, F. *et al.* L'ischémie reperfusion: Acteur essentiel du devenir du greffon rénal. *médecine/sciences* **29**, 183–188 (2013).
25. Organ Preservation: Overview, Pathophysiology of Organ Preservation, Preservation Solutions and Their Pharmacology. (2015).
26. Cofer, J. B. *et al.* A comparison of UW with Eurocollins preservation solution in liver transplantation. *Transplantation* **49**, 1088–1093 (1990).
27. Urushihara, T. *et al.* A comparison of some simplified lactobionate preservation solutions with standard UW solution and Eurocollins solution for pancreas preservation. *Transplantation* **53**, 750–754 (1992).
28. Ploeg, R. J. *et al.* Effect of preservation solution on results of cadaveric kidney transplantation. *The Lancet* **340**, 129–137 (1992).
29. Badet, L., Eugène, M., Hauet, T. & Barrou, B. L'utilisation des liquides de conservation en transplantation rénale. *Prog Urol* **16**, 25–31 (2006).
30. Mühlbacher, F., Langer, F. & Mittermayer, C. Preservation solutions for transplantation. *Transplant. Proc.* **31**, 2069–2070 (1999).
31. Yuan, X. *et al.* Machine perfusion or cold storage in organ transplantation: indication, mechanisms, and future perspectives. *Transpl. Int.* **23**, 561–570 (2010).

32. Guibert, E. E. *et al.* Organ Preservation: Current Concepts and New Strategies for the Next Decade. *Transfus. Med. Hemotherapy* **38**, 125–142 (2011).
33. Pradeau, D., Stocco, J. & Chaumeil, J.-C. Solutions pour conservation d'organes et pour cardioplégie. Le rôle du pharmacien hospitalier. *Ann. Pharm. Fr.* **66**, 1–18 (2008).
34. Abdennebi, H. B. *et al.* A preservation solution with polyethylene glycol and calcium: a possible multiorgan liquid. *Transpl. Int.* **15**, 348–354 (2002).
35. Latchana, N. Preservation solutions used during abdominal transplantation: Current status and outcomes. *World J. Transplant.* **5**, 154 (2015).
36. Loeuillet, C. & Comité de rédaction. Solutions de conservation d'organes. *Doss. CNHIM XXIX*, 5–39 (2008).
37. Liste_PTA_autorises_2014.pdf.
38. *Code de la santé publique - Article L1263-1. Code de la santé publique L1263-1*,
39. *Code de la santé publique - Article L1263-2. Code de la santé publique L1263-2*,
40. *Code de la santé publique - Article L1263-3. Code de la santé publique L1263-3*,
41. Produits thérapeutiques annexes - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Available at: <http://ansm.sante.fr/Produits-de-sante/Produits-therapeutiques-annexes>. (Accessed: 11th February 2016)
42. Belzer, F. O. & Southard, J. H. Principles of solid-organ preservation by cold storage. *Transplantation* **45**, 673–676 (1988).
43. Billault, C., Parra, J. & Barrou, B. Comment mettre un greffon rénal sur machine de perfusion: expérience avec la machine LifePort® Kidney Transporter 1.0. *Prog. En Urol.-FMC* **23**, F70–F76 (2013).
44. Moers, C. *et al.* Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *N. Engl. J. Med.* **360**, 7–19 (2009).
45. Agence de la Biomédecine. Fiches Vadémécum 'La greffe d'organes en 7 fiches pratiques'. (2013).
46. Jochmans, I. *et al.* The Prognostic Value of Renal Resistance During Hypothermic Machine Perfusion of Deceased Donor Kidneys. *Am. J. Transplant.* **11**, 2214–2220 (2011).
47. Barrou, B. Machines de perfusion rénale : mécanismes d'action, indications et mise en oeuvre. *EMC - Néphrologie* **0**, 1–11 (2014).
48. Codas, R. *et al.* Evaluation of Pulsatile Perfusion Machine RM3 for Kidney Preservation in a Swine Model of Renal Autotransplantation. *Transplant. Proc.* **41**, 3296–3298 (2009).
49. L'OCS, une révolution pour la greffe pulmonaire ! | AP-HM. Available at: <http://fr.ap-hm.fr/actu/l-ocs-une-revolution-pour-la-greffe-pulmonaire>. (Accessed: 15th March 2016)
50. Agence de la biomédecine - Le rapport annuel médical et scientifique 2014. Available at:

<http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2014/donnees/prelevement/01-tissus/synthese.htm>. (Accessed: 18th April 2016)

51. Les tissus : cornée, peau, os... - Don d'organes - Agence de la biomédecine. Available at: <http://www.dondorganes.fr/005-les-tissus-cornee-peau-os>. (Accessed: 18th April 2016)
52. Le don de tissus humains : tout savoir sur le don. Available at: <http://www.france-adot.org/le-don-de-tissus-humains.html>. (Accessed: 18th April 2016)
53. la greffe de cornées. *eurobio-cornea* Available at: <http://www.eurobio-cornea.com/le-don-de-cornees-en-france-et-en-europe-pxl-11.html>. (Accessed: 15th April 2016)
54. Réseau Français de Sang Placentaire - Agence de la biomédecine. Available at: <http://www.agence-biomedecine.fr/RFSP>. (Accessed: 22nd March 2016)
55. Lc, T. *et al.* Improved function of rat kidney preserved in high sodium University of Wisconsin solution. *Transplant. Proc.* **28**, 2905–2907 (1996).
56. Abdennebi, H. B. *et al.* High-Na⁺ low-K⁺ UW cold storage solution reduces reperfusion injuries of the rat liver graft. *Transpl. Int.* **11**, 223–230 (1998).
57. Badet, L. *et al.* Effect of IGL-1, a new preservation solution, on kidney grafts (a pre-clinical study). *Transpl. Int.* **17**, 815–821 (2005).
58. Badet, L. *et al.* Kidney preservation with IGL-1 solution: A preliminary report. *Transplant. Proc.* **37**, 308–311 (2005).
59. Codas, R. *et al.* IGL-1 solution in kidney transplantation: first multi-center study. *Clin. Transplant.* **23**, 337–342 (2009).
60. Dondéro, F. *et al.* A randomized study comparing IGL-1 to the University of Wisconsin preservation solution in liver transplantation. *Ann. Transplant. Q. Pol. Transplant. Soc.* **15**, 7–14 (2010).
61. Projet HEMO2Perf (Evaluation préclinique de l'utilisation d' HEMO2life® pour la conservation...) | ANR - Agence Nationale de la Recherche. (2015). Available at: <http://www.agence-nationale-recherche.fr/?Projet=ANR-11-RPIB-0013>. (Accessed: 17th November 2015)
62. Hemarina - Français - Actualités. (2015). Available at: <http://www.hemarina.com/index.php?rub=actualites>. (Accessed: 17th November 2015)
63. Thuillier, R. *et al.* Supplementation With a New Therapeutic Oxygen Carrier Reduces Chronic Fibrosis and Organ Dysfunction in Kidney Static Preservation. *Am. J. Transplant.* **11**, 1845–1860 (2011).
64. Mallet, V. *et al.* Dose-Ranging Study of the Performance of the Natural Oxygen Transporter HEMO2 Life in Organ Preservation. *Artif. Organs* **38**, 691–701 (2014).
65. Chen, C., Johnston, T. D., Wu, G. & Ranjan, D. Curcumin has potent liver preservation properties in an isolated perfusion model. *Transplantation* **82**, 931–937 (2006).
66. Terre de Touraine. Available at: <http://www.maisondesagriculteurs37.fr/terre-de->

touraine/index.php?page=actu-detail&id=5122&retour=accueil. (Accessed: 21st March 2016)

67. Retrait du marché de l'anticoagulant melagatran/ximelagatran - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Available at: <http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Retrait-du-marche-de-l-anticoagulant-melagatran-ximelagatran>. (Accessed: 15th April 2016)
68. Giraud, S. *et al.* Direct thrombin inhibitor prevents delayed graft function in a porcine model of renal transplantation. *Transplantation* **87**, 1636–1644 (2009).
69. Petitou, M., Hauet, T., Giraud, S. & Thuillier, R. Oligosaccharide Conjugates in the Prevention of Ischemia-Reperfusion Injury. (2012).
70. Olson, S. T., Swanson, R. & Petitou, M. Specificity and selectivity profile of EP217609: a new neutralizable dual-action anticoagulant that targets thrombin and factor Xa. *Blood* **119**, 2187–2195 (2012).
71. Etablissements autorisés - Agence de la biomédecine. Available at: <http://www.agence-biomedecine.fr/Les-etablissements-autorises>. (Accessed: 15th April 2016)
72. *Arrêté du 29 octobre 2015 portant homologation des règles de bonnes pratiques relatives au prélèvement d'organes à finalité thérapeutique sur personne décédée.*
73. Cristal - Agence de la biomédecine. Available at: <http://www.agence-biomedecine.fr/Cristal>. (Accessed: 15th April 2016)
74. Latchana, N., Peck, J. R., Whitson, B. & Black, S. M. Preservation solutions for cardiac and pulmonary donor grafts: a review of the current literature. *J. Thorac. Dis.* **6**, 1143–1149 (2014).

Résumé

De nos jours, le don d'organes est un acte primordial qui peut sauver de nombreuses vies. La France manque cruellement de donneurs puisqu'au 1er janvier 2015, 14000 personnes étaient en attente d'une greffe. Bien que la transplantation d'organes soit aujourd'hui un acte chirurgical de routine, sa réussite est conditionnée en grande partie par la méthode de conservation d'organe utilisée. Il en existe deux : la conservation statique à froid et la conservation dynamique grâce à une machine de perfusion. Quelque soit la méthode utilisée, une solution de conservation est nécessaire pour le maintien du greffon en vie. En effet, privé d'oxygène pendant un certain temps, celui-ci va subir diverses lésions qui affecteront le devenir de la greffe.

L'objectif de cette thèse est donc de faire un point sur ces différentes méthodes. Dans une première partie seront abordé l'historique de la transplantation, les chiffres clés de l'année 2015, les différents types de donneurs et la définition du syndrome d'ischémie-reperfusion. Dans une seconde partie, nous verrons en détail les différentes méthodes de conservation avec les solutions les plus couramment utilisées, ainsi que leur statut juridique, et les machines de perfusion. Enfin, nous verrons quelle solution est la plus utilisée en France grâce à l'analyse de données fournies par l'Agence de la Biomédecine, ainsi que les disparités dans les pratiques françaises, point qui demande à être amélioré.

Mots-clés : transplantation – organe – solution de conservation – ischémie/reperfusion – machine de perfusion.

SERMENT DE GALIEN



Je jure, en présence des maîtres de la faculté et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.