

---

# Recommandations

La transplantation d'organes demeure aujourd'hui la seule issue thérapeutique pour la plupart des pathologies conduisant à une perte irréversible de la fonction d'organes vitaux tels que le rein, le cœur, le foie ou le poumon et la meilleure issue thérapeutique en ce qui concerne le rein.

Au cours de l'expertise, les différentes recherches développées pour améliorer les résultats de la transplantation ont été analysées : induction de la tolérance, compréhension des mécanismes des rejets aigu et chronique ; optimisation des traitements par immunosuppresseurs ; recherche de nouvelles molécules d'immunosuppresseurs plus spécifiques ; exploration des mécanismes cellulaires et moléculaires d'ischémie/reperfusion et recherches sur de nouveaux agents protecteurs du greffon ; élargissement du pool des donneurs aux donneurs « marginaux » et tentatives de définition de scores de risque ; anticipation des complications avec des traitements optimisés.

La transdisciplinarité de la recherche en transplantation, unique en médecine, se retrouve aussi bien en recherche clinique qu'en recherche fondamentale. Il s'agit d'un bon exemple de recherche translationnelle. En effet, le suivi des patients transplantés permet d'explorer, dès leur initiation, les processus physiopathologiques complexes de tolérance et rejet ainsi que le développement de complications infectieuses, cardiovasculaires, métaboliques et de cancers. Ainsi, les recherches en transplantation permettent de compléter les connaissances dans diverses disciplines médicales. La transplantation fournit également un modèle idéal pour évaluer de nouvelles thérapies immunosuppressives ou immunomodulatrices. De nombreuses molécules d'abord utilisées en transplantation ont vu leur application dans d'autres domaines. La compréhension des phénomènes délétères qui accompagnent le prélèvement de l'organe, sa conservation et son implantation chez le receveur devrait déboucher sur des perfectionnements médicaux et chirurgicaux.

Un programme structuré de développement de la recherche en transplantation permettrait une articulation pertinente entre recherche fondamentale, recherche clinique et recherche thérapeutique.

## FINANCEMENT ET STRUCTURATION DE LA RECHERCHE EN TRANSPLANTATION

En France, le financement de la recherche clinique en transplantation vient majoritairement des PHRC (Programme hospitalier de recherche clinique),

des fondations, de fonds ciblés pour des thématiques plus larges, de l'Agence nationale de la recherche (ANR), de l'Agence de la biomédecine, des contrats d'aide à l'innovation Oseo, et des associations de patients. Il faut souligner le rôle des sociétés savantes et les participations de type mécénats et soutiens ponctuels de partenaires industriels. Il est également possible d'avoir des supports financiers des conseils régionaux ou des CHU. Plus récemment, de nouvelles ressources ont fait l'objet d'appels d'offres financés par les ministères en partenariat avec les organismes de recherche ainsi que les établissements de soins (AP-HP et CHU), les Réseaux thématiques de recherche et de soins (RTRS)<sup>31</sup>. Le but de certains appels d'offres est de créer des fondations qui peuvent, grâce à divers apports, se pérenniser dans le temps.

Par ailleurs, un certain nombre d'équipes participent actuellement à des réseaux européens de recherche (*Reprogramming the Immune System for the Establishment of Tolerance, Xenome...*).

Il faut souligner que dans les Instituts thématiques récemment créés par l'Inserm, la transplantation n'est pas individualisée. Par ailleurs, le terme « transplantation » n'apparaît pas en tant que tel dans les différents appels d'offres qui sont proposés. La difficulté réside donc dans l'insertion des projets de transplantation dans les appels d'offres qui ne sont pas prévus initialement pour cette thématique. Or, par définition, la transplantation est une activité transversale depuis l'immunologie fondamentale jusqu'à la prise en charge des complications de l'immunosuppression comme le cancer ou les infections chroniques par exemple. Par ailleurs, la thématique de l'ischémie/reperfusion spécifique au domaine de la transplantation, ne peut être financée dans le contexte actuel.

Concernant le financement et la reconnaissance de la discipline « transplantation », le groupe d'experts recommande :

- de proposer des thèmes spécifiques à la transplantation dans les réunions de préparation des appels d'offres européens ;
- d'inclure systématiquement la thématique transplantation dans les appels d'offres nationaux qui concernent les pathologies conduisant à la perte de fonction des organes pouvant bénéficier d'une transplantation (par exemple la mucoviscidose et la transplantation pulmonaire) ;
- d'individualiser l'item transplantation au sein des Instituts nationaux de recherche ;
- la reconnaissance d'une spécificité diplômante universitaire de la médecine de transplantation (DESC, Diplôme d'études spécialisées complémentaire)

---

31. Le réseau thématique translationnel de recherche et de soins dédié aux sciences de la transplantation (Centaure) est construit autour de la mutualisation de moyens conceptuels et logistiques de trois centres pivots ayant particulièrement innové dans le champ de la transplantation (Nantes, Lyon, Necker/Paris).

pour pallier le manque de visibilité de cette activité réalisée exclusivement dans les hôpitaux publics. La greffe devrait également être incluse dans la formation initiale et continue des médecins.

Concernant la structuration de l'activité de recherche en transplantation, le groupe d'experts propose de promouvoir :

- le soutien aux projets multicentriques qui permettent d'atteindre des cohortes significatives et de structurer l'activité de recherche clinique au niveau régional ou national. Dans ce but, il est important de disposer de financements permettant une aide à la conception et réalisation des études cliniques ;
- la constitution de registres détaillés de complications (cancer, néphrotoxicité, infections) permettant de faire des analyses fines et rigoureuses des modifications thérapeutiques et d'aboutir à des ajustements thérapeutiques (combinaison d'immunosuppresseurs, nouvelles classes thérapeutiques) ;
- la connexion des registres français avec les registres européens qui disposent de données conséquentes ; le développement de procédures simples d'accès aux données françaises et européennes.

Le groupe d'experts propose d'intégrer dans le développement de la recherche en transplantation les thématiques spécifiques qui ont fait l'objet de cette expertise et qui sont développées ci-dessous.

## Tolérance/rejet

Au cours des 30 dernières années, d'énormes progrès ont été accomplis dans le domaine des traitements immunosuppresseurs ayant pour but de prévenir ou de traiter le rejet d'allogreffe. Les immunosuppresseurs utilisés actuellement dépriment de manière globale l'immunité et sont dépourvus de toute spécificité contre les alloantigènes. Ainsi, ces traitements ne sont pas totalement efficaces (efficacité pour le blocage du rejet aigu mais pas sur le rejet chronique) et de plus engendrent une surimmunosuppression, cause d'une fréquence accrue d'infections et de tumeurs.

### DÉVELOPPER LES RECHERCHES SUR LA TOLÉRANCE IMMUNITAIRE

L'un des objectifs de la recherche est de pouvoir induire un état de « tolérance immunitaire opérationnelle » c'est-à-dire, l'absence de réponse immunitaire pathogène vis-à-vis des alloantigènes exprimés par le greffon sans affecter la capacité du receveur à réagir de manière efficace contre divers antigènes exogènes. Les données de la littérature montrent que la possibilité d'induire une tolérance immunitaire en transplantation n'est plus un mythe ou une possibilité exclusivement réservée au domaine de la greffe

expérimentale mais est en passe de devenir une réalité en clinique grâce à de nouvelles stratégies d'immuno-intervention.

Le groupe d'experts recommande :

- la poursuite de l'effort de développement de stratégies expérimentales permettant l'induction d'une tolérance d'allogreffe et la compréhension des mécanismes cellulaires et moléculaires qui la sous-tendent ;
- une incitation, par des moyens conséquents, au développement de nouveaux marqueurs immunologiques permettant de diagnostiquer et de suivre un état de tolérance immunitaire dans les modèles animaux et les études cliniques ;
- la promotion de protocoles cliniques de minimisation de l'immunosuppression comme étape préalable et éthiquement acceptable aux protocoles plus ambitieux d'arrêt complet de l'immunosuppression ; de faire la preuve de concept de ces protocoles d'immunosuppression sur des populations ciblées : patients à bas risque immunologique, cas particulier de la transplantation hépatique ;
- dans le cadre des protocoles utilisant les nouveaux immunosuppresseurs, la réalisation d'études ancillaires permettant la dissection fine des points d'impact de ces médicaments sur l'induction de la tolérance (développement de cellules régulatrices par exemple) ;
- la promotion systématique du monitoring immunologique des patients transplantés par une organisation en réseau centrée sur les laboratoires d'immunologie ayant l'expertise en transplantation et financés par des appels d'offres dédiés ;
- la promotion de protocoles de thérapie cellulaire chez l'homme en créant les conditions réglementaires nécessaires à leur réalisation.

#### **POURSUIVRE LES RECHERCHES SUR LES MÉCANISMES DES REJETS AIGUS ET CHRONIQUES**

L'incidence de rejet aigu à 1 an après transplantation varie entre 5 % (rein) et 50 % (poumon). La survenue du rejet aigu clinique et infraclinique est associée au développement du rejet chronique et est délétère sur la survie de la greffe à long terme. Les mécanismes effecteurs de la réponse allo-immune dans le rejet aigu et chronique ne sont pas encore totalement élucidés.

Le groupe d'experts recommande :

- le développement de la recherche en immunologie de transplantation visant à mieux connaître les mécanismes et la place respective des réponses immunes innée et adaptative, le rôle des cellules T mémoires et de l'immunité humorale dans la réponse allo-immune ;
- le développement de tests non invasifs pour augmenter la sensibilité et la spécificité des méthodes utilisées en pratique clinique pour la surveillance du statut immunitaire de la greffe ;

- concernant le rejet chronique, le développement et la validation de biomarqueurs de fibrose ou de fibrogenèse, voire de néphrotoxicité ou d'infection virale qui permettent d'affiner la spécificité de ce type de rejet ;
- la validation de nouvelles techniques de dosage des anticorps anti-HLA et la définition des conditions d'accès à la greffe et des stratégies immunosuppressives qui en découlent.

### **DÉVELOPPER LES RECHERCHES VISANT À OPTIMISER LE TRAITEMENT CURATIF DU REJET**

Le traitement curatif du rejet aigu est actuellement relativement homogène. En ce qui concerne le rejet aigu cellulaire, il s'agit de stéroïdes à fortes doses dans les formes les moins sévères et d'anticorps anti-lymphocyte dans les formes sévères. En ce qui concerne le rejet aigu humoral, il s'agit d'un traitement non standardisé associant stéroïdes, échanges plasmatiques, immunoglobulines et anticorps anti-CD20.

Le traitement du rejet chronique repose avant tout sur la connaissance des mécanismes immunologiques et non immunologiques du rejet, permettant de cibler l'un ou l'autre de ces composants et conduisant à une modification ou à un allègement de l'immunosuppression.

Le groupe d'experts recommande :

- le développement de nouveaux immunosuppresseurs (anticorps anti-récepteurs lymphocytaires) pour éviter l'utilisation des corticoïdes à fortes doses ;
- la standardisation du traitement du rejet humoral (études en cours) et la mise à disposition de molécules réellement efficaces sur les plasmocytes ;
- le développement de molécules interférant avec les mécanismes de progression des lésions du rejet chronique (inhibition des facteurs de croissance, blocage de la prolifération des cellules musculaires lisses...).

### **POURSUIVRE LES RECHERCHES SUR LES NOUVEAUX IMMUNOSUPPESSEURS**

Paradoxalement, alors que les progrès de l'immunosuppression ont permis une réduction de l'incidence du rejet aigu au cours de la première année de greffe, la durée de vie des greffons n'a pas augmenté de manière significative. En effet, les traitements immunosuppresseurs actuels contrôlent mal la réponse humorale et la réponse lymphocytaire T mémoire et restent inefficaces pour empêcher la progression du rejet chronique. La néphrotoxicité des inhibiteurs de la calcineurine est également une composante importante dans la perte des greffons rénaux à long terme. Par ailleurs, l'âge moyen de la population des patients transplantés augmente exposant davantage les receveurs au risque de cancer. L'âge moyen des donneurs augmente aussi, réduisant la qualité initiale des greffons.

Le groupe d'experts recommande de développer des nouveaux immunosuppresseurs ayant les propriétés suivantes :

- de nouveaux modes d'action, complémentaires des modes d'action existants : inhibition des lymphocytes mémoires, blocage de la synthèse des alloanticorps, et inhibition du rejet chronique actif médié par des anticorps, blocage de la progression des lésions vasculaires et de la fibrose ;
- un bon rapport bénéfique/risque sans effet néphrotoxique et avec une bonne tolérance globale ;
- des propriétés antitumorales ou pas d'effet protumoral ;
- un potentiel pour induire la tolérance ou respecter les cellules effectrices impliquées dans les mécanismes de tolérance.

### **UTILISER DE NOUVEAUX CRITÈRES D'EFFICACITÉ DANS LE DÉVELOPPEMENT CLINIQUE DES IMMUNOSUPPESSEURS**

Les critères principaux d'efficacité des immunosuppresseurs sont depuis 15 ans : l'incidence des rejets aigus, la survie des greffons et des patients, ainsi que des critères composites incluant ces principaux paramètres. Actuellement, avec la diminution du taux d'incidence du rejet aigu qui concerne moins de 15 % des patients en première greffe et la très bonne survie des patients et des greffons, d'autres critères d'évaluation sont nécessaires pour développer de nouveaux immunosuppresseurs et améliorer le ratio bénéfique/risque des traitements au long court.

Le groupe d'experts recommande :

- la promotion d'études d'au moins 3 ans pour le développement d'un nouvel immunosuppresseur ;
- l'évaluation systématique de la toxicité rénale par des critères biologiques (fonction rénale et protéinurie) et histologiques (marqueurs précoces de fibrose) ; de nouveaux biomarqueurs tissulaires et sanguins pourraient être issus de l'analyse du transcriptome, de la protéomique et de la génomique ;
- la recherche systématique des propriétés antitumorales des immunosuppresseurs ; la prise en compte des risques de cancer et du risque cardiovasculaire devrait devenir un objectif majeur de la conception de l'immunosuppression à long terme ;
- l'inclusion d'emblée des questionnaires de qualité de vie lors des études prospectives randomisées pivots ;
- l'introduction d'études de pharmacogénétique pour individualiser les traitements immunosuppresseurs ;
- l'inclusion dans les études cliniques prospectives des populations à risques, des patients hyperimmunisés, des patients âgés, des patients diabétiques et des patients infectés chroniquement par des virus (VHB, VHC, VIH).

## Ischémie/reperfusion

Il est maintenant clairement établi que le syndrome d'ischémie/reperfusion (I/R) lors du prélèvement de l'organe, sa conservation et son implantation chez le receveur joue un rôle clé dans le développement de la dysfonction précoce du greffon et du rejet chronique. Le processus physiopathologique de l'I/R met en jeu un ensemble complexe de phénomènes. La compréhension des mécanismes d'adaptation physiologique au stress engendré par l'ischémie constitue une des voies de recherche les plus prometteuses en termes d'applications médicales et de mise au point de moyens de conservation et de préservation des greffons.

### POURSUIVRE LA CARACTÉRISATION PHYSIOPATHOLOGIQUE DU SYNDROME D'ISCHÉMIE/REPERFUSION

Les avancées récentes dans la compréhension des mécanismes physiologiques de l'I/R soulignent le rôle prépondérant de la production d'espèces radicalaires et de l'inflammation probablement responsable de l'aggravation mais surtout de la persistance de cette pathologie. L'I/R est également impliquée dans le lien entre les lésions qu'elle génère et l'immunité innée via la maturation des cellules dendritiques. L'étude moléculaire de l'I/R a mis en évidence certaines voies de signalisation telles que les voies pro- ou antiapoptotiques. Cependant, nous sommes loin actuellement de maîtriser tous les mécanismes impliqués dans l'I/R ainsi que les particularités liées à l'ischémie froide et à l'ischémie chaude.

Le groupe d'experts recommande de développer les recherches en physiopathologie concernant en particulier les points suivants :

- la caractérisation des mécanismes physiopathologiques impliqués dans le dommage mitochondrial ;
- l'identification des gènes contrôlant les mécanismes impliqués dans les dommages liés à l'I/R (*microarrays*) ;
- la détermination de la relation existant entre gènes cytoprotecteurs et gènes intervenant dans l'induction de l'immunité innée (exemple du gène codant pour HSP70 impliqué dans les deux phénomènes) ;
- la définition du rôle de l'I/R et de l'immunité innée dans le développement de la tolérance ;
- l'identification de protéines et de molécules impliquées dans les voies de signalisation requises pour l'activation du système immunitaire inné ;
- la reconnaissance des liens entre dommage induit par l'ischémie/reperfusion, dysfonction précoce du greffon et rejet chronique.

Il convient de souligner que les recherches sur l'I/R en transplantation doivent être pluridisciplinaires, organisées en réseau, s'appuyant sur des

outils de biologie intégrée avec une approche à l'échelle du génome, du protéome et du métabolome. Il est également nécessaire de caractériser des modèles expérimentaux pertinents *in vivo* pour ce type d'études.

### **RECHERCHER DES MARQUEURS DU SYNDROME D'ISCHÉMIE/REPERFUSION**

Actuellement, l'efficacité de toute stratégie pour améliorer la conservation du greffon ne peut être évaluée avec certitude qu'après l'implantation de ce greffon et sa revascularisation chez le receveur.

Le groupe d'experts recommande d'identifier des marqueurs de viabilité des organes :

- durant la phase précédant le prélèvement, compte tenu de l'impact des événements influençant l'état du donneur sur le devenir du greffon ;
- à la phase précoce de l'I/R dans le but de pouvoir utiliser des organes actuellement non utilisés faute de moyens précis d'évaluation. L'utilisation des machines de perfusion est une situation favorable pour mesurer des marqueurs de viabilité du greffon.

Le groupe d'experts recommande de rechercher des marqueurs pour l'évaluation des conséquences à long terme du syndrome d'I/R. La détermination de tels biomarqueurs peut faire appel à la biochimie ou la spectroscopie par résonance magnétique nucléaire par exemple.

### **PROMOUVOIR LES RECHERCHES SUR LA CONSERVATION ET LA PRÉSERVATION DES GREFFONS**

Les solutions de conservation hétérogènes dans leur composition et leurs performances autorisent une durée de conservation d'environ 4-6 h pour le cœur et les poumons, 10-12 h pour le foie et 24 h pour les reins. Depuis 10 ans, l'approche commune pour améliorer la qualité de la conservation d'organe est fondée sur l'inhibition du métabolisme par l'hypothermie, la suppression de l'œdème cellulaire grâce aux agents imperméants et la stimulation du métabolisme énergétique lors de la reperfusion. De multiples agents protecteurs ont ainsi été testés. Cependant, les bénéfices observés en situation expérimentale se sont souvent traduits par des résultats peu probants en clinique. La validation des liquides de conservation reste confrontée aux difficultés méthodologiques de leur évaluation en clinique : hétérogénéité des conditions hémodynamiques des donneurs, temps d'ischémie chaude et froide très variables, hétérogénéité de l'état clinique des receveurs et des protocoles d'immunosuppression.

La perspective d'utiliser les organes de donneurs âgés, de donneurs marginaux et de donneurs à cœur arrêté (ayant subi une ischémie chaude) amène à s'interroger sur la pertinence des moyens de conservation existants.

Le groupe d'experts recommande de promouvoir des recherches concernant en particulier les points suivants :

- l'évaluation de la protection effectuée à l'aide d'agents pharmacologiques administrés au donneur dans le but d'inhiber des molécules délétères ou de renforcer les voies métaboliques protectrices ; les effets sur tous les organes susceptibles d'être prélevés chez le même donneur sont à évaluer ; l'aspect éthique doit être pris en compte (à quel moment le prétraitement peut-il débiter ?) ;
- la validation clinique d'interventions chirurgicales comme le préconditionnement à l'ischémie du greffon, le postconditionnement à la reperfusion, ou le conditionnement du receveur visant à diminuer les lésions de préservation/reperfusion ;
- l'utilisation du transfert de gènes potentiellement séduisant mais non dénué d'effets secondaires chez l'animal et qui pose des problèmes d'ordre éthique ;
- l'utilisation des machines de perfusion et les conditions de perfusion (température, pH, pression, composition des solutions...) ;
- le développement de nouvelles générations de solutions de conservation « métaboliquement actives » par adjonction de facteurs trophiques ou « immunomodulatrices » ;
- l'impact des moyens de conservation sur le devenir à long terme du greffon.

## Donneur/receveur

Il existe une pénurie de greffons pour toutes les transplantations d'organes solides. Pour faire face à cette situation, plusieurs stratégies ont été développées : réévaluation du pool de donneurs disponibles, choix de la technique chirurgicale optimisant le nombre d'organes pouvant être transplantés et sélection des receveurs les plus susceptibles de bénéficier de la transplantation en termes de survie. L'évaluation de ces stratégies est primordiale car le choix du couple donneur/receveur conditionne le devenir d'une allo-transplantation. Cette problématique est encore plus importante depuis l'utilisation de greffons à critères dits élargis appelés également donneurs marginaux.

## ÉTABLIR DES SCORES PRONOSTIQUES DE SURVIE

L'objectif principal de la transplantation d'organes est d'améliorer la survie des patients. Il a été démontré que pour certains patients, la transplantation cardiaque, pulmonaire ou hépatique n'améliorait pas leur survie. En

conséquence, les greffons disponibles devraient être préférentiellement attribués aux receveurs les plus susceptibles d'en bénéficier.

Le groupe d'experts recommande :

- le développement de scores pronostiques permettant de quantifier l'impact des caractéristiques du donneur sur la survie de l'organe et/ou du receveur ;
- l'intégration dans ces scores des caractéristiques du donneur et celles de l'interaction donneur/receveur (*mismatch* de taille, de sexe...) ;
- la validation de ces scores sur des cohortes importantes de patients, issus de centres voire de pays différents ; la mise en place de projets multicentriques impliquant la collaboration des registres français, européens et internationaux, via l'Agence de la biomédecine.

### **OPTIMISER LA TRANSPLANTATION AVEC UN GREFFON MARGINAL**

Par définition, le greffon marginal ne remplit pas l'ensemble des critères définissant le greffon idéal.

Dans le cadre de l'utilisation de greffons non optimaux, le groupe d'experts recommande :

- la mise au point de techniques d'évaluation de l'état de ces greffons à l'aide de critères biologiques (métaboliques, profils d'expression génique) ou cliniques ;
- la mise à disposition de moyens de préservation adaptés et performants ;
- l'évaluation de l'impact de la transplantation de ces greffons sur les succès de la transplantation ;
- la définition du receveur idéal d'un greffon marginal. Cette définition doit intégrer les critères démographiques (âge) et métaboliques (appariement des besoins métaboliques entre donneur et receveur). Les données expérimentales soulèvent la question d'un risque immunologique accru avec un greffon marginal. De vastes études cliniques sont nécessaires pour répondre à cette question ;
- l'optimisation de la prise en charge des patients transplantés avec un organe marginal. Elle implique l'évaluation de méthodes de conservation (réduction des durées d'ischémie froide) et de stratégies immunosuppressives adaptées aux greffons marginaux.

### **DÉFINIR LES POSSIBILITÉS D'ÉLARGISSEMENT DU POOL DES GREFFONS SELON LES ORGANES**

En transplantation rénale, les reins dits marginaux répondent à une définition établie à partir des études de registres, en particulier nord-américains. Par définition, les résultats obtenus à partir de ces greffons sont inférieurs en termes de survie à ceux obtenus avec des greffons « optimaux ».

Le prélèvement chez le donneur à cœur arrêté représente une source potentielle non négligeable de greffons. Le groupe d'experts recommande :

- une recherche clinique visant à évaluer la meilleure stratégie de préservation des différents types de greffons rénaux ; une évaluation des résultats obtenus avec ces greffons au plan national ;
- une évaluation des résultats de la transplantation rénale à partir de donneurs vivants ABO incompatibles en France.

Pour le poumon, le choix de la technique chirurgicale est déterminant pour le devenir de la greffe. En France, plus de 70 % des transplantations pulmonaires réalisées sont des transplantations bipulmonaires, les pratiques variant très largement d'un centre à l'autre. La supériorité de la transplantation bipulmonaire n'est cependant pas démontrée chez tous les patients (patients de plus de 60 ans) ni dans toutes les indications (fibrose pulmonaire). Le groupe d'experts recommande :

- une réflexion sur la réalisation systématique de transplantations monopulmonaires chez les patients âgés de plus de 60 ans ou souffrant de fibroses pulmonaires par exemple qui, à nombre de donneurs constant, permettrait d'augmenter sensiblement le nombre de transplantations.

En transplantation hépatique, les donneurs marginaux sont définis par un risque de défaillance du greffon plus élevé que celui d'un donneur « idéal », ou par le risque de transmission d'une maladie infectieuse, métabolique ou tumorale. Les principales sources d'extension des critères de sélection sont représentées par les donneurs âgés, les donneurs ayant une stéatose hépatique, une infection bactérienne ou virale, une pathologie tumorale et les donneurs à cœur arrêté. Plusieurs facteurs de risque peuvent être toutefois associés chez un même donneur. Certaines techniques chirurgicales conduisent également à des greffons marginaux, en particulier les foies partagés ou réduits. Le groupe d'experts recommande :

- l'établissement d'un score de risque en transplantation hépatique fondé sur des données de cohortes européennes ;
- le développement d'algorithmes pour l'attribution optimale des donneurs marginaux, établis à partir d'un score de risque fondé sur des bases de données suffisamment importantes ;
- des recherches destinées à mieux comprendre les interactions entre l'âge du donneur et la récurrence de l'hépatite C ;
- un recensement des greffons qui n'ont pas pu être partagés pour des raisons logistiques ou un manque de sensibilisation des équipes.

En transplantation cardiaque, les principales possibilités d'extension des critères de sélection des donneurs concernent le recours à des donneurs âgés, des donneurs avec des lésions coronaires modérées, des donneurs ayant une infection ou une pathologie tumorale. L'augmentation de la durée d'ischémie du greffon pourrait également contribuer à augmenter le nombre de greffons disponibles. Il est alors particulièrement important de s'attacher à assurer

une réanimation optimale et à protéger le myocarde per- et post-opératoire. Le groupe d'experts recommande :

- des recherches concernant le postconditionnement en transplantation cardiaque ;
- l'évaluation de l'intérêt du recours à des donneurs à cœur arrêté ;
- l'évaluation de machines de perfusion d'organe (éprouvées dans les prélèvements de reins) ; cette technique semble pouvoir limiter les conséquences de l'ischémie et permettre d'évaluer des greffons limites.

## **Complications après transplantation**

La transplantation d'organes reste une intervention source de nombreuses complications. L'immunosuppression utilisée pour prévenir le rejet augmente le risque et la sévérité des complications chirurgicales et les infections post-opératoires. Les immunosuppresseurs du type inhibiteur de la calcineurine ont en commun un effet néphrotoxique qui a des conséquences délétères à long terme. Enfin, le risque de cancer est augmenté chez les patients transplantés.

### **PRÉVENIR ET LIMITER LES COMPLICATIONS INFECTIEUSES, CARDIAQUES ET MÉTABOLIQUES CHEZ LE PATIENT TRANSPLANTÉ**

Il s'agit tout d'abord de diminuer les complications chirurgicales. Cet objectif passe par l'amélioration des techniques chirurgicales et l'utilisation de techniques microchirurgicales.

Les problèmes infectieux demeurent le problème majeur à court et moyen terme. Il existe un lien entre la survenue de complications infectieuses et la qualité des suites opératoires. Toute chirurgie non compliquée diminue le risque d'infection bactérienne.

Le groupe d'experts recommande :

- l'évaluation de l'impact des nouveaux immunosuppresseurs sur la survenue, le type et la sévérité des complications infectieuses en particulier les infections virales ;
- l'évaluation de façon optimale et en temps réel, du statut viral du donneur et du receveur et l'optimisation de la prévention (par exemple vaccination anti-VHB avant transplantation) ; une collaboration entre les centres de transplantation et des laboratoires de microbiologie et de virologie performants.

Les complications cardiovasculaires et dysmétaboliques sont de plus en plus fréquentes sur le moyen et le long terme. Le risque est fonction de l'immunosuppression mais également de l'infection par le VHC.

Le groupe d'experts recommande :

- une meilleure évaluation du risque en fonction du type d'immunosuppression ;
- des recherches sur les mécanismes liant le VHC et le diabète ;
- une approche pluridisciplinaire de la prise en charge des patients transplantés à long terme (prévention et traitement) ; une collaboration des centres de transplantation avec des cardiologues, nutritionnistes, endocrinologues et diabétologues.

### **PRÉVENIR ET LIMITER LA NÉPHROTOXICITÉ**

Les immunosuppresseurs du type inhibiteurs de la calcineurine ont en commun un effet néphrotoxique dû à une vasoconstriction qui a des conséquences délétères quel que soit le type d'organe transplanté. Cet effet se traduit sur le plan clinique par une insuffisance rénale aiguë ou chronique.

La physiopathologie de la néphrotoxicité des inhibiteurs de la calcineurine est encore mal connue. Des mécanismes nouveaux, rapportés dans la littérature, évoquent des lésions de transition épithélio-mésenchymateuse et endothélio-mésenchymateuse.

Le groupe d'experts recommande le développement de recherche sur les mécanismes engendrés par les inhibiteurs de la calcineurine afin de mieux prendre en charge la néphrotoxicité chez les patients transplantés.

### **PRÉVENIR ET LIMITER LES CANCERS**

Les cancers représentent une des principales complications tardives post-transplantation impactant sur la qualité de vie des patients transplantés et sur leur survie. Un des premiers facteurs prédisposant les patients transplantés au développement de cancers est la pathologie préexistante ayant conduit à la greffe : cancer rénal en transplantation rénale et carcinome hépatocellulaire associé aux virus des hépatites B et C en transplantation hépatique.

La survenue de cancers est également favorisée par le traitement immunosuppresseur. Certains immunosuppresseurs sont plus que d'autres susceptibles d'induire un cancer. Les cancers cutanés et les lymphomes post-transplantation sont les plus fréquemment rencontrés chez les patients transplantés.

Pour diminuer le risque de cancer, les équipes de transplantation ont proposé différentes stratégies de minimisation des traitements par immunosuppresseurs et le recours à de nouvelles classes thérapeutiques. Outre ces perspectives pharmacologiques, d'autres pistes peuvent être développées pour améliorer la survie et la qualité de vie des patients transplantés.

Le groupe d'experts préconise :

- l'exploration de nouvelles classes thérapeutiques immunosuppressives spécifiques de la relation hôte-greffon et moins susceptibles d'induire des dérégulations cellulaires ;
- une meilleure identification des facteurs de risque ou des facteurs de prédisposition génétique ;
- la constitution de registres exhaustifs spécifiquement dédiés au cancer avec un dépistage pré-transplantation et un suivi ciblé post-transplantation ;
- l'éducation des patients et la formation des équipes de transplantation.