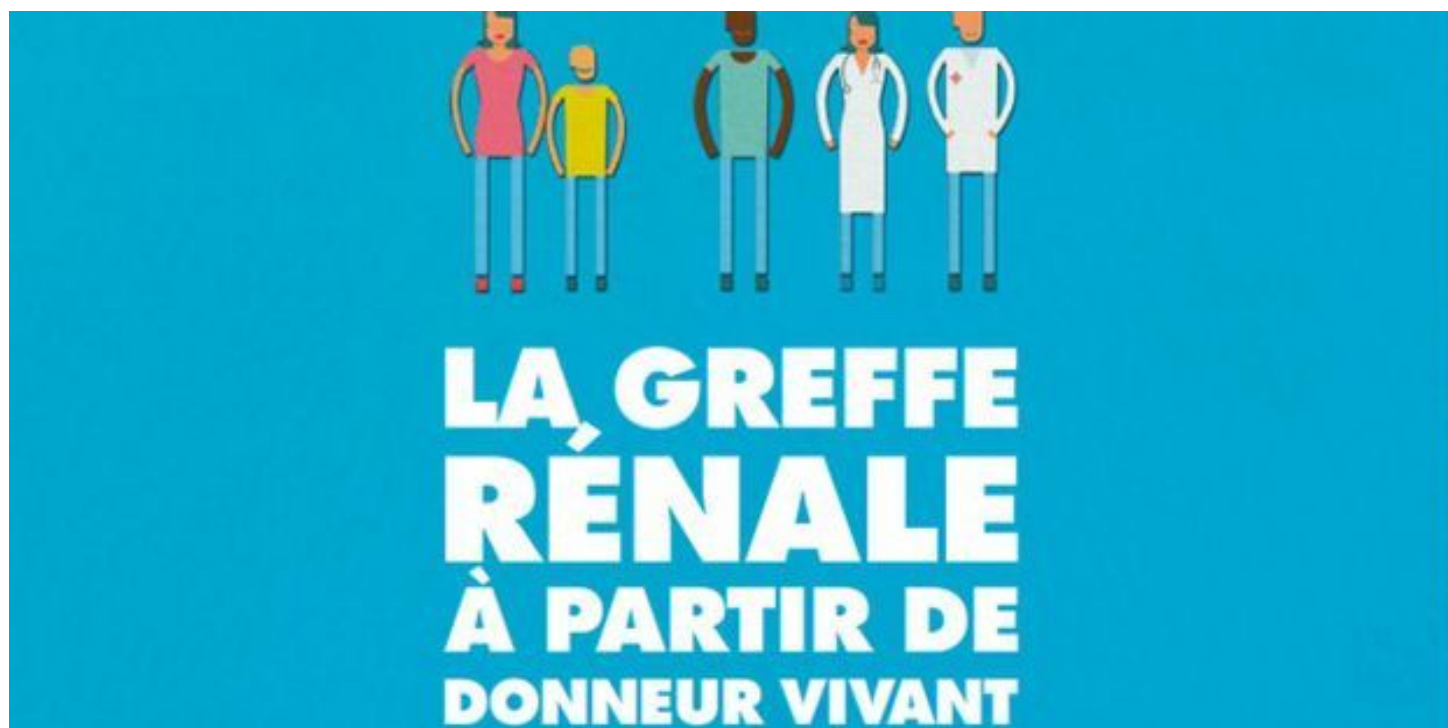


## Pourquoi développer la greffe de rein à partir de donneurs vivants?



**La transplantation rénale à partir de donneur vivant (DV) est une activité insuffisamment développée en France.**

Particulièrement vrai en comparaison à la majorité des pays nord-américains et européens. Alors qu'en 2017 les pays du réseau Eurotransplant réalisaient près de 30 % des transplantations rénales à partir de donneurs vivants, cette proportion n'était que de 16% en France. De plus, la tendance est clairement en faveur d'un ralentissement de cette activité, 2020 signant pour la troisième année consécutive un recul net (-23,5%), certes en partie expliqué par l'épidémie de SARS-CoV-2 mais pour autant sans rebond significatif sur l'année 2021.

L'objectif de 20% de transplantations à partir de donneurs vivants fixé par le Plan greffe 2017-2020 n'a pas été réalisé. Seules six équipes de greffe rénale adulte sur 33 ont atteint cet objectif. Ce n'est pas le cas de La Réunion dont la reprise d'activité en greffe DV date de 2021 (seulement!). La dernière greffe DV datait de 2005...

Les raisons pour expliquer ce constat sont nombreuses. Parmi elles, le défaut d'une communication par les acteurs de soins est susceptible d'être un frein important. L'information du patient sur les modalités, les avantages et les risques d'une greffe à partir d'un DV doit être prodiguée en amont du stade de suppléance de la maladie rénale chronique.

La nature et la qualité de cette information peuvent être très variables et nécessitent de reposer sur un socle de connaissances factuelles. Une enquête récente menée au niveau européen a montré qu'il existait une grande hétérogénéité entre pays concernant le niveau d'information, en partie expliquée par une certaine méconnaissance, alors même que l'enquête a été conduite auprès de professionnels de la transplantation rénale.

La communication, l'information et la promotion de la greffe à partir de donneurs vivants sont l'affaire de l'ensemble de la communauté néphrologique et, au premier rang, des néphrologues non spécifiquement impliqués en transplantation. C'est dans cet esprit que la Commission Transplantation de la Société francophone de néphrologie, dialyse et transplantation (SFNDT) a travaillé à l'élaboration d'un plaidoyer en tentant de répondre, en dix points, à la question «Pourquoi faut-il développer la transplantation rénale à partir de donneurs vivants en France en 2023?». L'objectif est double :

- fournir les principales bases d'une information scientifiquement argumenté ;
  - renforcer la conviction de l'ensemble des acteurs de soins et des patients du bien-fondé de cette modalité de greffe.
- Voici les 10 points.

### **1°) Pour les patients les plus jeunes**

Le programme d'allocation français a été revu en 2015 avec notamment la volonté de favoriser l'accès à la transplantation des patients les plus jeunes. Plusieurs chiffres illustrent la difficulté théorique des patients les plus jeunes à accéder à la greffe. Même si l'âge moyen des donneurs prélevés après mort encéphalique a cessé d'augmenter et reste stable aux alentours de 58 ans sur les quatre dernières années, plus de la moitié des donneurs prélevés sont à «critères élargis» (51% en 2020).

Les greffons de ces donneurs exposent à un risque accru d'échec de greffe et sont donc habituellement considérés

comme inappropriés pour des receveurs jeunes. Les donneurs adultes de moins de 30 ans prélevés après mort encéphalique ne représentent que 8,6% de l'ensemble des donneurs (soit la plus faible proportion toutes catégories d'âges confondues).

Dans les faits, cette disparité d'accès à la greffe est corrigée par le score d'attribution qui a permis une diminution de la proportion de patients jeunes restant sur liste d'attente de 30 à 22%. La durée d'attente pour les 18-44 ans est ainsi la plus courte, en moyenne de 20 mois contre environ 30 mois ou plus pour les catégories d'âges supérieures. Si la situation des jeunes patients en attente de greffe s'est améliorée, elle reste loin d'être idéale.

Le fardeau de la maladie rénale chronique terminale et de la dialyse est souvent lourd à porter à des âges de la vie où les enjeux affectifs, sociaux et professionnels sont cruciaux. Une attente de près de deux ans n'a généralement pas les mêmes implications avant 30 ans que plus tard dans la vie. Dans ce contexte, la greffe à partir d'un DV, anticipée et programmée, constitue la plupart du temps, la meilleure option thérapeutique.

Ces données sont valables également en pédiatrie, où seulement 17% des premières transplantations réalisées chez les enfants de moins de 18 ans en France entre 2008 et 2017 correspondaient à une transplantation DV, avec comme donneur, la plupart du temps, un des parents. À l'âge pédiatrique, le retentissement d'une attente prolongée en dialyse n'est pas négligeable sur la qualité de vie, le retentissement scolaire de l'urémie et des contraintes logistiques, le retentissement familial, etc.

Il y a quelques années, quand les délais d'attente étaient très courts en pédiatrie en France, la stratégie de «garder» le DV pour la deuxième greffe si le donneur potentiel était jeune et en bonne santé pouvait être proposée, mais l'augmentation des délais d'attente avant la crise Covid et amplifiée par celle-ci, doit faire rediscuter cette stratégie. Certaines problématiques spécifiques à cette classe d'âge doivent être gardées en tête, notamment la transition et le risque de perte du greffon chez le jeune adulte, mais on retiendra qu'en pédiatrie, on peut greffer un rein adulte à un enfant dès 20 kg.

## **2°) Pour les patients plus âgés**

En 2019, l'âge médian au démarrage du traitement de suppléance était en France de 70,6 ans avec près de 40 % des patients âgés de 75 ans ou plus. L'accès à la greffe des patients les plus âgés doit être favorisé, d'autant plus que le facteur âge en lui-même est un frein à l'inscription. En effet, plus de 20% des patients dialysés de plus de 70 ans ne présentent pas de morbidités cardiovasculaires ni de diabète.

La greffe de la personne âgée reste délicate et n'offre pas les mêmes bénéfices en termes d'espérance de vie. Elle s'accompagne en moyenne d'un surrisque de mortalité dans les 6 mois post-opératoires (par rapport à la dialyse) sans augmentation significative de l'espérance de vie sur le long terme. La légitimité de la greffe rénale > 70 ans doit donc être discutée au cas par cas.

Cette légitimité se heurte aux limites du système d'allocation des reins. L'appariement sur l'âge entre donneur et receveur est un primordial dans le processus d'allocation des greffons. Ainsi, les reins des donneurs âgés sont préférentiellement alloués aux patients âgés. Cette allocation est basée sur un principe d'équité indiscutable mais, en pratique, aboutit à proposer une greffe à haut risque d'échec pour ces patients fragiles.

La balance bénéfice-risque de la greffe rénale dans ce système est loin d'être toujours favorable. Ici aussi, la greffe à partir de DV peut représenter une solution. Le recours à un DV permet d'améliorer les suites de la transplantation et est associé à une diminution significative de l'excès de mortalité post-opératoire précoce que l'on peut observer chez le receveur âgé. En 2019, seulement 7% des greffes à partir d'un DV ont été réalisées chez des receveurs de plus de 70 ans.

## **3°) Pour favoriser la greffe préemptive (avant mise en dialyse)**

Une analyse du registre CRISTAL sur l'impact de la greffe préemptive a été réalisée sur la période 2002-2012. Pendant cette période, plus de 22 000 greffes ont été effectuées, dont 3 112 de façon préemptive (14%). Dans cette étude, le risque instantané d'échec était près de deux fois moins important en cas de transplantation préemptive. Une diminution du risque d'échec était également retrouvée après la première année de greffe.

Plus récemment, une analyse du registre américain confirme les bénéfices de la transplantation préemptive, tant sur le plan de la réussite de la greffe que sur l'espérance de vie des receveurs. Il faut noter que les études de registre sont limitées par l'exhaustivité des données disponibles et sont exposées à de possibles biais.

Si le bénéfice de la transplantation préemptive était retrouvé en termes de meilleure reprise de fonction du greffon, aucun avantage n'était mis en évidence sur la survie des receveurs et des greffons dans les cinq ans suivant la greffe, dans une étude fusionnant les registres détaillés et très complets de quatre centres français.

Même si le bénéfice réel de la transplantation préemptive sur le devenir de la greffe est discutable, son intérêt sur la qualité de vie des patients est lui bien étayé. Une étude réalisée chez 355 transplantés rénaux français a montré que plus

de 80% des patients transplantés de façon préemptive avaient conservé une situation professionnelle stable (contre seulement 10% des patients transplantés après une prise en charge en dialyse). Le temps passé en dialyse était significativement associé à une dégradation des dimensions physiques et mentales de la qualité de vie des patients.

Finalement, l'accès à la greffe préemptive doit être favorisé. La transplantation à partir d'un DV constitue indiscutablement le cadre idéal pour programmer au mieux le recours à la greffe. En 2019, parmi les patients transplantés à partir d'un DV, 40% l'étaient de manière préemptive contre 10% des patients ayant reçu un rein d'un donneur décédé. Dans le groupe d'enfants ayant reçu un rein d'un DV entre 2008 et 2017, la proportion de transplantation préemptive est significativement supérieure.

#### **4°) Pour les situations complexes**

Les patients immunisés, qui ont développé des anticorps dirigés contre les autres groupes tissulaires, ont un accès à la transplantation rénale plus tardif que les patients non immunisés. Sur la période 2016-2019, le taux d'incidence cumulée de greffes à deux ans était de 57% pour les receveurs non immunisés contre 41% pour les receveurs hyperimmunisés (> 85% de taux de greffon incompatible ou TGI) et entre 46 et 50% pour les receveurs immunisés (TGI de 1 à 84%).

Face à cette situation, le DV est une opportunité, que ce soit dans le cas idéal d'un donneur HLA identique (probabilité de 25% au sein d'une fratrie) mais aussi dans le cadre du programme de dons croisés (même si ce programme n'est toujours pas opérationnel en France) ou encore dans le cadre de programmes de désensibilisation (le DV permet une évaluation plus fine du risque immunologique et une préparation programmée du receveur en amont de la greffe).

Le groupe sanguin est également un facteur d'inégalité d'accès à la greffe. Toujours pour la période 2016-2019, le taux d'incidence cumulée de greffes à deux ans était de 40% pour les receveurs du groupe B et O contre 65% pour ceux du groupe A, et 70% pour ceux du groupe AB. La greffe à partir d'un donneur ABO incompatible est une option, le risque inhérent de ce type de greffe étant maintenant parfaitement documenté et largement maîtrisé.

D'autres situations moins consensuelles peuvent être considérées. Ainsi, bien qu'habituellement considérée comme une contre-indication relative à la greffe à partir de DV en raison du risque et des conséquences liées à la récurrence sur le greffon, les patients porteurs de syndrome néphrotique idiopathique pourraient bénéficier d'une préparation spécifique en amont d'une transplantation à partir d'un DV. L'intérêt d'un traitement préventif par anti-CD20 est actuellement évalué.

#### **5°) Pour lutter contre la pénurie**

Le taux de croissance annuelle des candidats inscrits sur liste d'attente était globalement de +7% au 1er janvier 2021. Sur la période 2016-2021, ce taux était de 37%. Les indicateurs de pénurie sont en constante dégradation sur les deux ou trois dernières années avec, en 2021, en moyenne 1,7 nouveaux inscrits pour un greffon (contre 1,5 sur la période 2016-2019).

Toujours en 2021, le nombre de candidats en liste d'attente active (c'est-à-dire sans contre-indication temporaire) était de 2,8 pour un greffon (contre 2 en 2016 et 2017). Le développement de la greffe à partir d'un DV peut permettre de limiter la pénurie, d'une part en soustrayant un patient de la liste d'attente d'un greffon à partir d'un donneur décédé, et d'autre part en réduisant la probabilité d'échec de la greffe et donc la probabilité que ce même patient ne vienne secondairement grossir la liste d'attente.

#### **6°) Pour améliorer les résultats de la greffe**

Les résultats de la transplantation à partir d'un DV sont meilleurs que ceux d'une transplantation à partir d'un donneur décédé sur de nombreux paramètres. Une reprise retardée de fonction concernait, sur la période 2017-2020, 4,5% des greffes DV contre plus de 20% des greffes à donneurs décédés de mort encéphalique (à critères standards ou élargis).

En termes de fonction du greffon, les résultats sont là aussi favorables à la greffe à partir d'un DV. Le débit de filtration glomérulaire (DFG), paramètre d'évaluation de la fonction rénale, observé après la première année de greffe est d'au moins 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (normal autour de 100) pour 50 % des greffes de DV âgés de moins de 60 ans, et d'au moins 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pour 59% des donneurs de plus de 60 ans, contre 48% en cas de donneurs décédés à critères standards (35 % des donneurs décédés de plus de 60 ans).

Les survies des greffons issus de DV sont supérieures à celles des greffons issus de donneurs décédés et s'élèvent à 96,3% après un an, 88,6% après cinq ans et 74,2% après dix ans (contre, respectivement, 91%, 76% et 55%). En termes d'espérance de vie, les receveurs bénéficient également d'une greffe à partir d'un DV: 87,5% sont encore en vie dix ans après la greffe (contre 70%). Sur ce paramètre toutefois, le bénéfice pourrait être expliqué par le fait que les greffes à partir de DV sont réalisées en moyenne chez des receveurs plus jeunes.

#### **7°) Parce que les conséquences sont connues**

Longtemps, la communication autour du DV a été exagérément rassurante en suggérant que la santé des donneurs était même indirectement améliorée en raison du suivi médical systématique dont ils bénéficient après le don. Cette observation ne vaut qu'en comparaison à la population générale mais n'est pas confirmée en comparaison à un groupe contrôle beaucoup plus pertinent, à savoir une population d'individus sains considérés comme éligibles au don.

Les données récentes des registres norvégiens et nord-américains suggèrent ainsi une augmentation d'un facteur 10 du risque relatif de développer une maladie rénale chronique de stade 5 dans les 15 ans suivant le don. Ces données inquiétantes doivent toutefois être nuancées par certains biais d'analyse inhérents à l'étude des registres et surtout par le fait que cette augmentation relative du risque s'applique à un risque absolu de base très faible (< 0,07%).

L'analyse du registre norvégien retrouve également un excès de risque de mortalité à long terme, mais avec, là encore, de sérieuses réserves méthodologiques (parmi lesquelles une prévalence très augmentée d'antécédent familial de néphropathie parmi les DV apparentés).

L'existence de ces données n'est pas interprétée par la communauté néphrologique comme un frein au développement du DV mais comme la nécessité de ne jamais banaliser le don, de toujours fournir une information nuancée et éclairée, de renforcer les mesures de prévention des facteurs de risque de maladie rénale chronique et d'assurer le suivi médical à vie du donneur.

En termes de DFG, chez le donneur, la perte moyenne dans les trois ans après le don est de 30%, y compris chez le donneur âgé sans comorbidité. Le risque de développer une hypertension artérielle après don est discuté compte tenu du fait que la prévalence de l'hypertension en population générale croît au cours de la vie (et donc au cours du suivi du donneur) et que le donneur est plus sujet au dépistage systématique.

Ces réserves étant posées, il a été rapporté que la pression artérielle systolique et la pression artérielle diastolique pourraient augmenter respectivement de 6 et 4 mm Hg en moyenne dans les sept ans suivant le don. De la même manière, l'incidence exacte de la protéinurie après don est discutée, mais probablement de l'ordre de 10%.

Pour finir, le don s'accompagne d'une augmentation modérée d'hypertension gravidique et de prééclampsie (risque de l'ordre de 10% contre 5% en l'absence de don). En revanche, aucun impact délétère du don n'est suspecté sur les risques d'avoir recours à une césarienne, d'hémorragie du post-partum, de prématurité, et de mortalité materno-fœtale.

#### **8°) Parce que l'acte chirurgical est techniquement mature**

Les techniques chirurgicales mini-invasives de néphrectomie (cœlioscopie ou robot-assistée) ont supplanté les voies incisionnelles ouvertes (lombotomie) et permettent une récupération plus rapide, une hospitalisation plus courte et une diminution des douleurs pour le donneur. Cependant, 40% des donneurs présentent des complications chirurgicales très majoritairement représentées par des douleurs postopératoires (déclarées par 30% des donneurs). Le taux de réhospitalisation est très bas, en moyenne de 2%, et celui des infections post-opératoires est de 4%.

Le risque de mortalité post-opératoire pour les DV est extrêmement faible. La mortalité à 90 jours a été évaluée (à partir de données nord-américaines) à 3,1 décès pour 10 000 donneurs. En France, depuis la mise en place du registre de suivi des DV de rein en 2004, aucun cas de décès de DV n'est à déplorer sur plus de 6 500 procédures de don réalisées jusqu'en 2021.

#### **9°) Parce que le modèle français de protection juridique et sociale est adapté**

Sur le plan juridique, la protection du DV est assurée par le recueil de son consentement auprès du président du tribunal judiciaire et l'autorisation de son prélèvement est donnée par un comité d'experts.

Sur le plan social, le principe de neutralité financière prévaut. Le DV est exonéré du forfait journalier hospitalier et du ticket modérateur pour les frais d'examens médicaux et biologiques, de traitement, d'hospitalisation, de soins et de suivi post-don.

Sont également couverts, les frais de transports et d'hébergement ainsi que la perte de rémunération professionnelle. Bien que les travailleurs indépendants bénéficient en théorie des mêmes règles de compensation que les salariés, une réelle neutralité financière est souvent en pratique plus difficile à assurer.

Par ailleurs, la prise en charge du suivi à long terme des DV est garantie. Le dossier CRISTAL DV géré par l'Agence de la biomédecine a pour vocation de permettre le recueil des données de suivi post-don, l'information du suivi à long terme étant délivrée par les équipes médico-chirurgicales du prélèvement et de la greffe.

#### **10°) Parce que c'est une activité à part**

L'activité de greffe DV a ceci de singulier qu'elle place le néphrologue comme intermédiaire entre le donneur et le receveur, sur une ligne de crête éthique entre le souci de bienfaisance pour le patient et le principe de non-malfaisance pour le donneur. Approcher l'intimité, sans intrusion, de la relation entre le donneur et le receveur est indispensable pour tenter d'appréhender les possibles conséquences du don et de l'acceptation du don.

Ceci ne peut se faire lors d'un unique entretien et la relation se construit progressivement, au-delà du trio donneur/receveur/ néphrologue transplantateur. L'interaction étroite avec le néphrologue référent, l'équipe infirmière de coordination, le suivi psychologique et d'accompagnement, et l'équipe chirurgicale est en effet indispensable.

De la cohésion de cet ensemble dépendent les bases de la confiance réciproque entre les différents acteurs. C'est peut-être parce qu'elle reste avant tout une expérience risquée sur le plan éthique, risque accepté et partagé collectivement, que l'activité de greffe à partir de DV est la plus singulière et riche.

### **Conclusion**

À la question «Pourquoi faut-il développer la greffe de rein à partir de DV en France en 2023?», on pourrait invoquer la récente publication du nouveau Plan greffe. Ce Plan greffe 2022-2026 a été salué par la communauté médicale et les associations de patients comme ambitieux, pragmatique et financé.

Parmi les neuf axes de déclinaison du plan, l'axe 3 est consacré aux nouvelles mesures de soutien à l'activité de greffes à partir de DV en insistant sur la mise en place d'un pilotage régional et sur la nécessaire implication de l'ensemble de la communauté néphrologique (et pas seulement les «transplanteurs») pour promouvoir cette activité et mieux partager le suivi des receveurs comme celui des donneurs.

L'objectif de 20% de greffes à partir de DV en 2026 est réaliste mais nécessitera une action résolue et coordonnée de tous les acteurs, associations de patients, sociétés savantes, organismes de tutelles, et tout particulièrement, de l'ensemble des néphrologues de terrain. 20% à La Réunion signifie une dizaine de greffes DV. De quoi alimenter les discussions sur l'organisation des soins opératoires: n'oublions pas qu'une greffe nécessite deux salles de bloc...

**Bruno Bourgeon, président d'AID** <http://www.aid97400.re>

D'après Mariat C, Gaillard F, Fournier T, Rabate C, Pincon É, Bacchetta J, Aurelle M, Bouquegneau A. Pourquoi développer la greffe de rein à partir de donneurs vivants en France en 2023? Nephrol Ther 2023 ; 19 : 83-88. 10.1684/ndt.2023.20