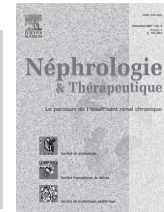


Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com

Le donneur « marginal »

Le parcours de l'insuffisant rénal chronique

The ECD Donor

Proctocol for patients suffering from chronic renal insufficiency

P. Merville

CHU Pellegrin, pl Amélie Raba-Léon 33076 Bordeaux, France

MOTS CLÉS

Donneur marginal ;
Prélèvement ;
Greffe rénale

Résumé Le donneur marginal ou ECD (*Expanded Criteria Donor*) est un donneur à risques pour le receveur : reprise retardée de fonction minimale, non-fonction primaire, surmortalité post-opératoire, survie diminuée du greffon. Selon la définition américaine, un donneur est à risque quand il a plus de 60 ans ou bien entre 50 et 59 ans avec deux des trois critères suivants : hypertension, décès lié à un accident vasculaire cérébral, créatininémie supérieure à 1,5 mg/dl. Selon une étude américaine, les greffes réalisées à partir de donneurs marginaux ont une moins bonne survie à 5 ans. Un score plus élaboré, le DDS (*Deceased Donor Score*) a été proposé pour mieux catégoriser ces donneurs.

Par rapport aux patients dialysés, les patients greffés à partir de reins marginaux, passés une phase de surmortalité post-opératoire, ont un gain d'espérance de vie de 5 ans, alors qu'elle est de 13 ans avec un donneur optimal. Il a aussi été montré que le risque de mortalité avec greffe à partir d'un greffon marginal est diminué de 60 % par rapport au patient restant en liste d'attente.

L'évaluation des reins passe aussi par un score histologique et le suivi de certains paramètres biologiques, contenu en ATP par exemple. La machine à perfusion pulsatile permet une réduction du retard de reprise de fonction (RRF) et une surveillance *ex vivo* de l'organe.

L'optimisation d'un rein marginal requiert un score fiable et disponible dans Cristal, le recours éventuel à une biopsie au moment du prélèvement, la régulation simplifiée de l'organe, l'amélioration des conditions de perfusion, la sélection du receveur, et surtout d'accorder la priorité à la durée d'ischémie.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

ECD donor;
Risk;
Organ removal;
Evaluating;
Optimizing

Abstract The ECD Donor [Definition of an ECD donor, epidemiology, substantiation of results, evaluating an ECD donor, optimizing the ECD organ]

Definitions: The "marginal" donor, or ECD donor (ECD : Expanded Criteria Donor) is a donor that implies risks for the recipient. The DDS (*Deceased Donor Score*), an American scoring system, allows for an assessment of the graft, according to the age, hypertension, creatinine clearance, number of HLA mismatches, reasons for decease. If, in actual facts, it appears that there is a *continuum* between the ideal donor and the donor to be rejected, the ECD definition and DDS score are well correlated with the renal function.

Correspondance.

Adresse e-mail : pierre.merville@chu-bordeaux.fr

Epidemiology : The increase in the age of the average donor (since 2002 some donors over 75 years of age have appeared) and the evolution of the reasons for decease mean that, to date, one patient out of three from whom an organ is removed in France is an ECD donor.

Substantiation: The patients transplanted using marginal kidneys, following a phase of excess post-transplant mortality in relation with the graft, have a life expectancy gain of 5 years as compared to the wait-listed transplant candidates, versus 13 years in the case of an optimal donor.

Nonetheless, the mortality risk in the case of ECD transplantation is decreased by 17 % as compared to the standard treatment (wait-listed patients and optimal graft), and 60 % should the patient remain on the waiting list.

An algorithm is available so as to adapt and guide the decision-making process depending on the recipient.

Assessment: A correct assessment of donor kidneys, beyond the DDS system, also requires using Remuzzi's histological score (on glomerular, tubulointerstitial and vascular compartments), and a follow-up on the decrease of its ATP. Using a pulsatile infusion device makes it possible to reduce the delay in functional resumption, and to monitor the organ *ex vivo*.

Optimization: This involves having a reliable and available score in "Cristal" ; possible recourse to a biopsy at the time of organ removal ; saving time on the deadlines ; improving the conditions for infusion ; selecting the recipient and adapting his/her immunosuppressive treatment.

The key issue in optimizing an ECD/marginal graft is that of reducing the ischemic time to less than 10 hours of ischemia, as marginal donor kidneys can give identical and excellent results on a controlled population.

Conclusion: Still, it is essential to have a transparent approach towards the patient via, for example, an approved consent process.

© 2007 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Définitions

Le donneur marginal, donneur limite ou donneur à critères élargis selon la définition anglo-saxonne (ECD : *Expanded Criteria Donnor*) peut être défini comme un donneur à risque pour le receveur, à risque de reprise retardée de fonction (RRF), voire de non-fonction primaire, en tout cas de surmortalité post-opératoire et au final d'une survie diminuée du greffon. Selon la définition américaine, un donneur marginal est défini comme un donneur âgé de plus de 60 ans, ou un donneur dont la tranche d'âge est entre 50 et 59 ans, avec deux des trois critères que sont l'hypertension, le décès lié à un accident vasculaire cérébral ou une créatininémie supérieure à 1,5 mg/dl ou 133 $\mu\text{mol/l}$. L'étude réalisée par Pessione et al (Fig. 1) [1], à partir de données de l'Établissement français des greffes met en évidence le fait que l'âge du donneur n'est pas le seul facteur associé à la perte du greffon mais qu'il agit en lien avec certains facteurs de comorbidité vasculaire tels que hypertension artérielle, décès de cause vasculaire, créatininémie supérieure à 150 $\mu\text{mol/l}$.

Pour le calcul de ce risque de perte de greffon, certaines équipes américaines ont proposé le score DDS (*Deceased Donor Score*) qui prend en compte

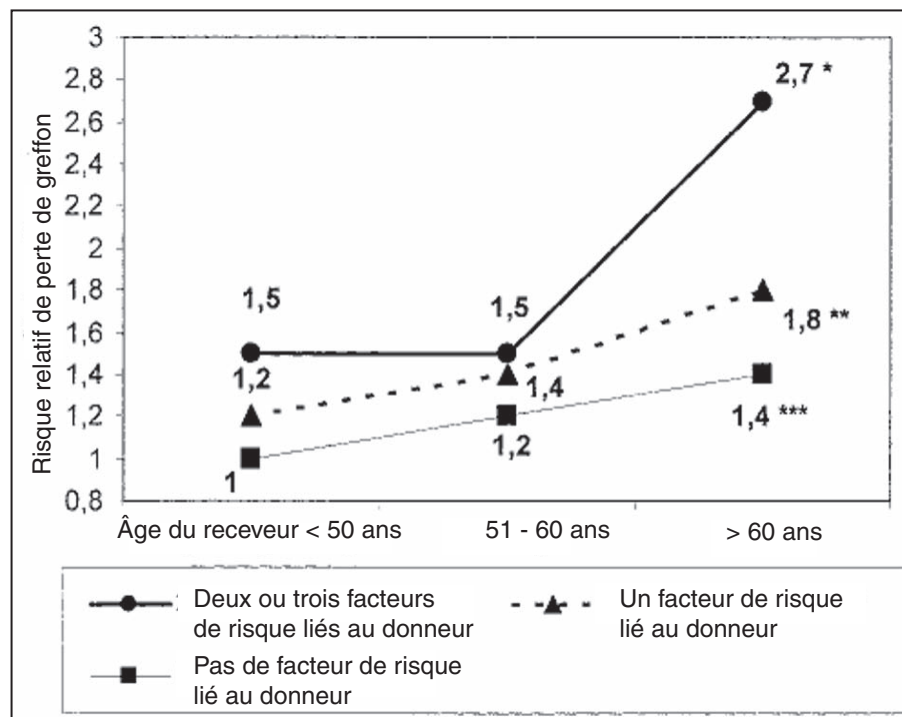
l'âge, l'hypertension, la clairance de la créatinine, le nombre de mismatches HLA, la cause du décès (Fig. 2).

La définition ECD et le score DDS sont bien corrélés avec la fonction rénale. Les patients greffés avec des donneurs à score élevés avaient, à six mois, un an et quatre ans, des résultats fonctionnels moins bons que les patients greffés avec un score plus faible.

Au total, on peut considérer qu'il existe une sorte de *continuum* entre le donneur idéal et le donneur à récuser. Ce *continuum* comporte un certain nombre de paramètres (l'âge, les antécédents cardio-vasculaires, la cause du décès et d'autres paramètres comme le résultat d'une biopsie pré-implantatoire) qu'il faut évaluer soigneusement pour prendre la décision d'utiliser ce greffon.

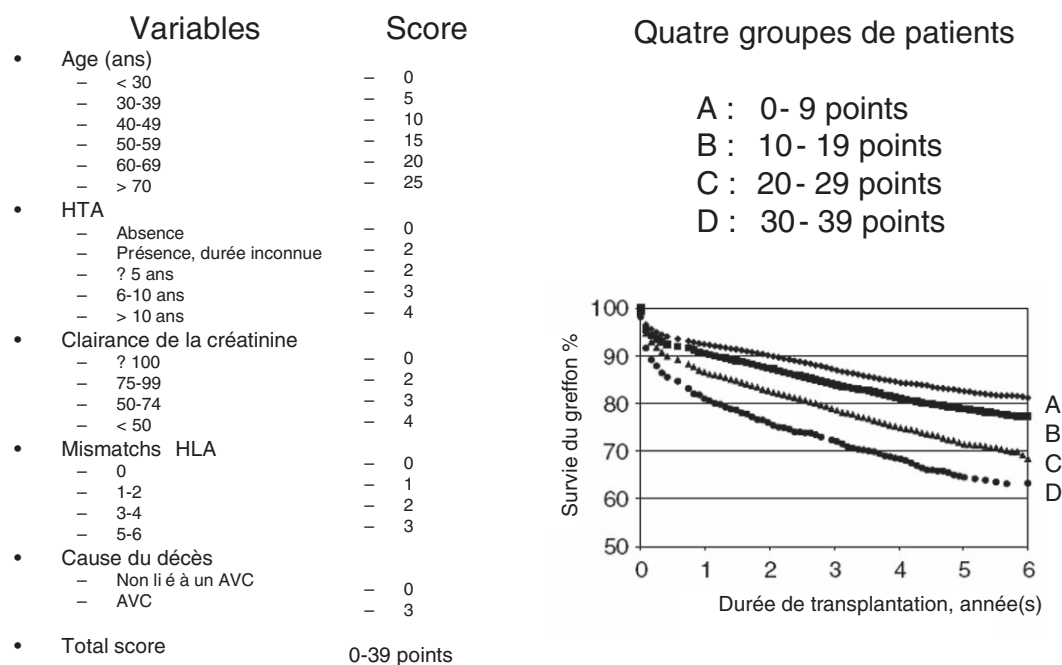
L'épidémiologie

Entre 2000 et 2005, l'âge moyen du donneur est passé de 41 ans à 49 ans. (rapport 2006 de l'Agence de biomédecine). Depuis 2002, une nouvelle catégorie de donneurs est apparue : les donneurs de plus de 75 ans, cependant que baissait le nombre de



Données françaises (EfG)
N = 7209

Figure 1. Évolution du taux de perte de greffons dans les différents groupes d'âge en présence ou non de facteurs de comorbidités vasculaires du donneur.



Nyberg et al, Am J Transplant 2003; 3:715-721

Figure 2. Proposition d'un score pour le donneur décédé corrélé avec le risque de perte du greffon.

donneurs pédiatriques. Les causes de décès des donneurs prélevés en France ont évolué : les principales causes de décès et de mort encéphalique sont les causes vasculaires alors que les causes liées à la traumatologie ont diminué. L'augmentation du nombre de prélèvements observée au cours des dernières années peut s'expliquer par le recours à des donneurs plus âgés, ayant un peu plus de facteurs de risque.

Si l'on utilise le critère américain du donneur ECD, un patient sur trois prélevé actuellement en France est un donneur marginal (Fig. 3).

L'exemple espagnol est intéressant : l'Espagne a un taux de prélèvement qui la place très largement en tête des différents pays (données 2004 sur le site de l'ONT¹). Cette amélioration des prélèvements provient en partie d'une large augmentation du nombre de prélèvements chez les donneurs de plus de 60 ans, entre 1993 et 2004. Ainsi, alors que la pyramide d'âge de la population espagnole connaît son sommet entre 25 et 35 ans, le taux de prélèvement le plus important se fait dans une tranche d'âge supérieure.

Justification

Quelle est la justification à réaliser des greffes à partir de reins marginaux ? Rendons-nous service au patient avec ce type de transplantation ?

La première étude, réalisée par Ojo, basée sur le registre de l'USTRS, portant sur des patients greffés entre 1992 et 1997, montrait un bénéfice

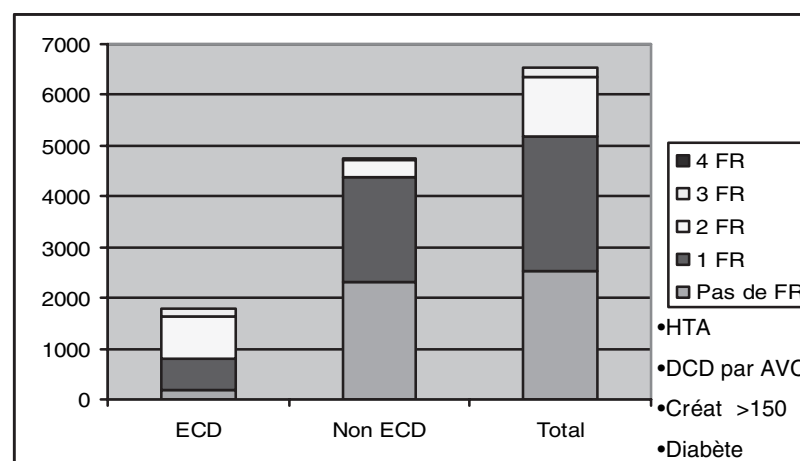
significatif en termes de survie de greffon à 5 ans pour les patients greffés avec un donneur « optimal » versus ceux greffés avec un donneur marginal. Toutefois, pendant cette même période de 5 ans, la mortalité des patients greffés avec un greffon marginal était de 14 %, alors qu'elle était de 60 % pour les patients restant en liste. Une greffe avec un greffon marginal est liée à une surmortalité post-opératoire d'environ 200 jours (versus 100 jours pour un greffon optimal) par rapport à la courbe de survie du patient restant en liste. Toutefois, passé cette phase plus importante de mortalité post-opératoire, le patient greffé avec le rein d'un donneur marginal commence à accumuler des années de vie supplémentaires, avec une augmentation de l'espérance de vie de 5 ans pour un greffon marginal, contre 13 ans pour un donneur optimal (Fig. 4).

Le problème se pose alors pour le patient de choisir d'accepter un rein marginal ou de rester en liste jusqu'à obtenir un greffon optimal.

Un article plus récent [2], utilisait des critères plus « stringents » pour évaluer le bénéfice réel d'un patient à accepter une greffe à partir d'un donneur marginal. Ainsi, les auteurs comparaient le risque de mortalité entre une greffe avec un donneur marginal versus un traitement standard, le traitement standard étant défini comme une greffe avec un donneur optimal ou alors le fait de rester en attente.

Cette étude concluait cependant que le risque de mortalité avec un donneur marginal était diminué de 17 % contre un traitement standard, et de 60 % quand la comparaison était faite versus la situation d'attente sur liste.

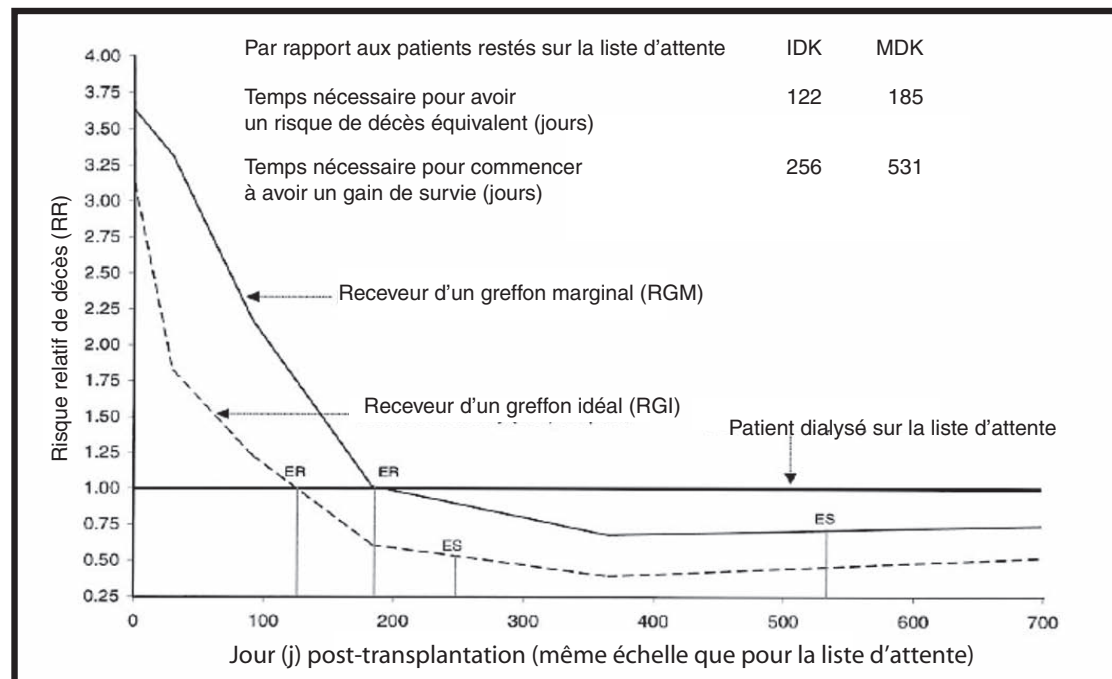
Cependant, cette étude montrait aussi une hétérogénéité de la population de patients en attente



Agence de la biomédecine, Rapport 2006

Figure 3. Les donneurs marginaux représentent 30 % des prélèvements réalisés en France en 2006.

1. <http://www.ont.msc.es>



Ojo et al, J Am Soc Nephrol 2001; 12: 589-597

Figure 4. Comparaison du risque de décès dans deux groupes de receveurs par rapport au risque de rester sur la liste d'attente.

sur la liste : l'intérêt d'accepter un greffon marginal dépendant de facteurs divers liés au receveur : son âge (plus ou moins de 40 ans), le fait d'être ou non diabétique, d'appartenir ou non à la communauté hispanique...

Cette étude proposait en conclusion un algorithme possible d'aide à la décision d'accepter un greffon marginal (Fig. 5).

Évaluation

Le principal problème de ces reins marginaux est de les évaluer correctement. Le score DDS peut y aider, ainsi que d'autres paramètres, comme une évaluation histologique basée sur une biopsie pré-greffe. Un score histologique simple [3] a été proposé et analyse trois compartiments, glomérulaire, tubulo-interstitiel et vasculaire, pour prédire la survie du greffon. L'étude de Remuzzi montre une meilleure survie à 36 mois des patients dont le greffon a été sélectionné à l'aide de cette biopsie pré-greffe mais des inconnues subsistent néanmoins par rapport à l'utilisation de cette biopsie pré-greffe : consensus sur le type de score à utiliser, problème logistique d'une analyse histologique en urgence...

Un progrès significatif est actuellement la possibilité de perfuser les reins avec une machine à

perfusion pulsatile qui améliore les conditions de conservation de l'organe. Plusieurs études ont montré que l'utilisation de la machine permettait de réduire le retard de reprise de fonction (RRF) avec probablement un effet sur la survie du greffon. La machine permet également de réaliser une surveillance *ex vivo* de l'organe, à la fois sur des critères de pression et biochimiques.

Cette machine à perfusion est totalement indispensable pour les greffons prélevés chez un donneur à cœur arrêté.

Optimisation

Le greffon une fois évalué, il reste à l'optimiser. Les pistes pourraient être :

- un score admis par tous et qui soit renseigné et disponible au moment de la proposition dans Cristal, la base de données de l'Agence de la Biomédecine ;
- la possibilité de recourir dans certains cas à une biopsie au moment du prélèvement ;
- la simplification de la régulation de ces organes, en attribuant le rein marginal sur un critère de proximité, afin de gagner en délai d'ischémie ;

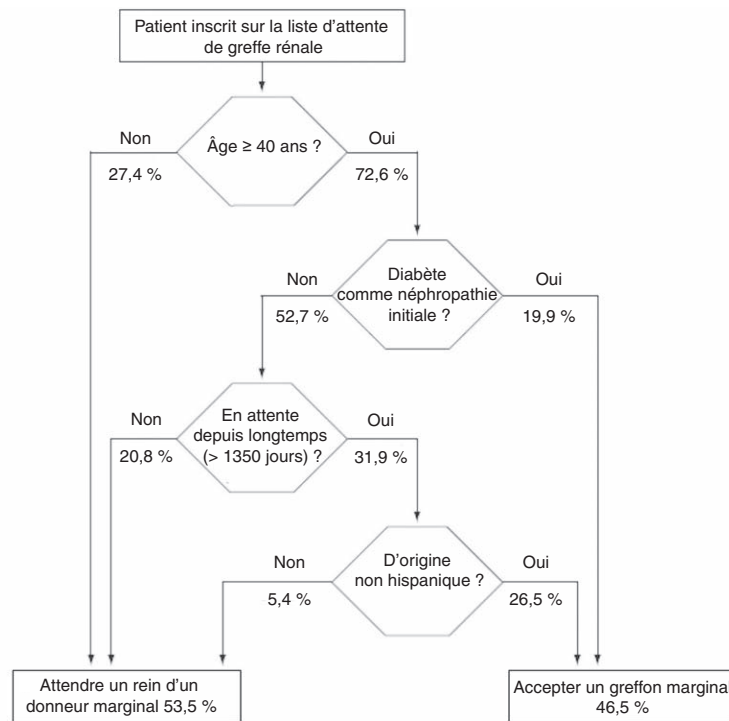


Figure 5. Exemple d'algorithme d'aide au choix d'un rein marginal [2].

- l'amélioration des conditions de perfusion, notamment avec l'utilisation de la machine à perfusion ;
- la sélection de receveur à faible risque immunologique, qui pourrait permettre une greffe sans attendre les résultats du cross-match, et certainement une adaptation du traitement immunosuppresseur chez ce patient greffé à partir d'un rein marginal.

La clé de l'optimisation du greffon marginal est de donner la priorité à la réduction de la durée d'ischémie. Le programme « old for old » d'Eurotransplant montre que la survie des greffons de reins marginaux greffés à des patients âgés, avec une durée d'ischémie d'environ 8 à 10 heures, donnait des résultats identiques à ceux d'une population contrôlée.

En conclusion, le greffon dit « marginal » ne l'est plus en termes quantitatifs, puisqu'il s'agit d'un

greffon sur trois prélevés actuellement. Une bonne sélection et optimisation permet de le proposer avec de bons résultats à un patient dûment informé.

Références

- [1] Pessione F, Cohen S, Durand D, Hourmant M, Kessler M, Legendre C et al. Multivariate analysis of donor risk factors for graft survival in kidney transplantation. *Transplantation* 2003;75:361-7.
- [2] Merion RM, Ashby VB, Wolfe RA, Distant DA, Hulbert-Shearon TE, Metzger RA et al. Deceased-donor characteristics and the survival benefit of kidney transplantation. *JAMA* 2006;294:2726-33.
- [3] Remuzzi G, Cravedi P, Perna A, Dimitrov BD, Turturro M, Locatelli G, et al. Long-term outcome of renal transplantation from older donors. *N Engl J Med* 2006;354: 343-52.