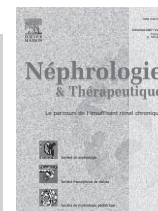




Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



Transplantation rénale à partir d'un donneur vivant

Living donor kidney transplantation

G. Blanco

*Service de Néphrologie, Immunologie Clinique, Transplantation, Hôtel Dieu, CHU Nantes,
30 bd Jean-Monnet, 44100 Nantes, France*

MOTS CLÉS

Transplantation rénale ;
Donneur vivant ;
Loi Bioéthique

Résumé La transplantation à partir d'un donneur vivant est la technique de transplantation rénale la plus ancienne. Elle représente une source de transplantations privilégiée qui n'est pas exploitée en France à son juste potentiel à l'inverse de nombreux pays occidentaux. Elle donne pourtant les meilleurs résultats en termes de survie de greffes, sans pour autant exposer le donneur à des risques inconsidérés sous réserve d'une parfaite sélection de ce dernier.

La Loi Bioéthique a évolué en 2004, structurant davantage son organisation et autorisant notamment à élargir l'éventail des donneurs aux cousins, oncles/tantes, conjoints etc. Les résultats récents montrent un effet significatif de ces mesures et de la prise de conscience générale du problème puisque les transplantations rénales donneur vivant ont amorcé leur essor en passant de 3,9 % en 1998 à près de 9 % en 2006.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Kidney transplantation;
Living donor;
"Bioethique" law

Abstract Living donor kidney transplantation is the oldest technique of transplantation, that may help to solve the problem of organ shortage. In France, its part is minor as opposed to numerous other occidental countries. However, this strategy of transplantation gives the best results regarding the graft survival, without imposing a high level of risk to the donor, providing a rigorous selection has been performed.

The French "Bioéthique" law has recently been revised, offering a better organization and allowing to extend the donor panel to cousins, uncles/aunts, spouses etc. Recent data prove that these changes are helping to improve the activity that rose from 3.9 % of transplantations in 1998 to 9 % in 2006.

© 2007 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

La transplantation « donneur-vivant » (TDV) pour les reins ou le foie, est une des solutions électives à la situation générale de pénurie d'organes. Si elle est en voie de développement et sophistication dans tous les pays, elle n'en demeure pas moins une pratique ancienne qui a permis de montrer sa faisabilité technique et surtout son succès possible dans des conditions particulières, telles que des greffes entre jumeaux vrais. Dans ce sens, les toutes pre-

mières xénotransplantations des années 1900 à partir d'animaux (porc ou chèvre) peuvent être considérées comme l'utilisation des premiers donneurs vivants mais surtout le premier vrai succès de la transplantation a été obtenu à partir des jumeaux du Brigham Hospital (Boston) en 1954.

L'arrivée d'une immunosuppression efficace avec la Ciclosporine A a permis l'essor très important de la transplantation, essentiellement à par-

Correspondance.

Adresse e-mail : gblancho@chu-nantes.fr

Transplantation rénale à partir d'un donneur vivant

tir de donneurs décédés, probablement au détriment de la TDV en particulier dans les pays latins dont la France et l'Espagne. En revanche, cette stratégie s'est développée considérablement dans d'autres sociétés notamment anglo-saxonnes et scandinaves.

Consciente de ce problème et de l'évolution des sociétés, la France a récemment révisé sa loi Bioéthique dont les résultats commencent à apparaître significativement.

Des besoins toujours aussi importants

Le dernier rapport de l'Agence de Biomédecine (ABM) recense bien le différentiel qui demeure entre la demande de 5 895 patients en attente de greffe rénale en 2006 pour un nombre de transplantations rénales autour de 2 600, bien que l'activité poursuive sa progression. (Fig. 1)

Les nouvelles dispositions de la loi Bioéthique

La loi Bioéthique a bénéficié d'une révision le 6 août 2004, complétée secondairement par le décret du 10 mai 2005. Les grandes lignes de cette évolution sont :

- Création de l'Agence de Biomédecine dont les missions sont de :
 - participer à l'élaboration de la réglementation et des bonnes pratiques dans les domaines de la greffe, la reproduction, l'embryologie et la génétique humaine.

- suivre, évaluer et contrôler les activités médicales et biologiques dans ces domaines ;
- l'ABM est tenue informée, préalablement à sa réalisation, de tout prélèvement d'organes à des fins thérapeutiques sur personne vivante.
- Élargissement du cercle des donneurs au-delà du simple cercle des parents, frères et sœurs, aux conjoints, enfants, grands parents, oncles et tantes, cousins germains, conjoint du père ou de la mère, enfin toute personne apportant la preuve d'une vie commune d'au moins deux ans avec le receveur.
- Consentement devant le président du Tribunal de Grande Instance.
- Un comité d'experts (5 membres) informe le donneur des risques courus et des conséquences éventuelles. Le comité délivre une autorisation.
- Obligation d'information des insuffisants rénaux chroniques évoluant vers le stade terminal sur la TDV.
- Registre de suivi des donneurs.
- Prise en charge de la totalité des frais du don de rein.

Évolution de la transplantation rénale donneur-vivant en France (Fig. 2 et 3)

Bien que toujours très minoritaire, cette pratique augmente de façon significative notamment grâce aux nouvelles dispositions législatives (par exemple les greffes entre époux passent d'un niveau confidentiel de 3 en 2000 à 39 en 2005) (Fig. 2). Ainsi, l'activité double quasiment de 1998 à 2005 en passant de 3,9 à 7,7 % des transplanta-

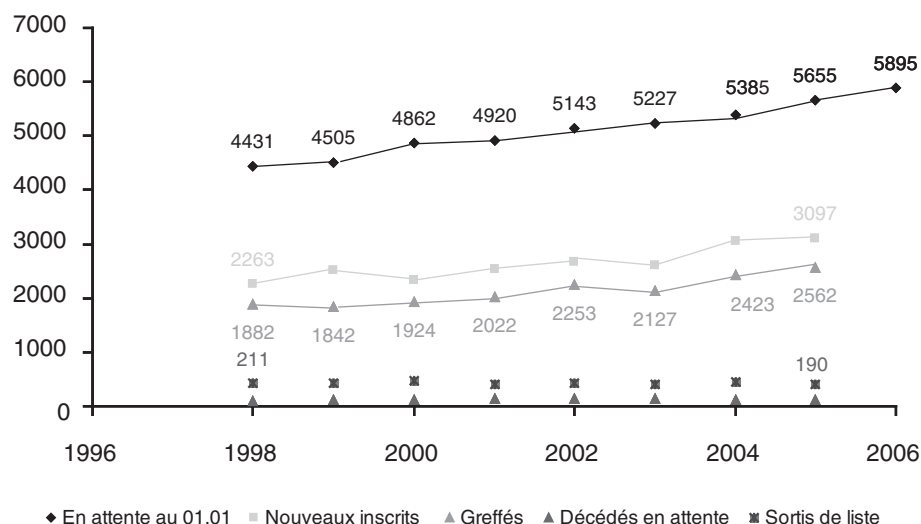


Figure 1. L'offre et la demande de greffons rénaux en France.

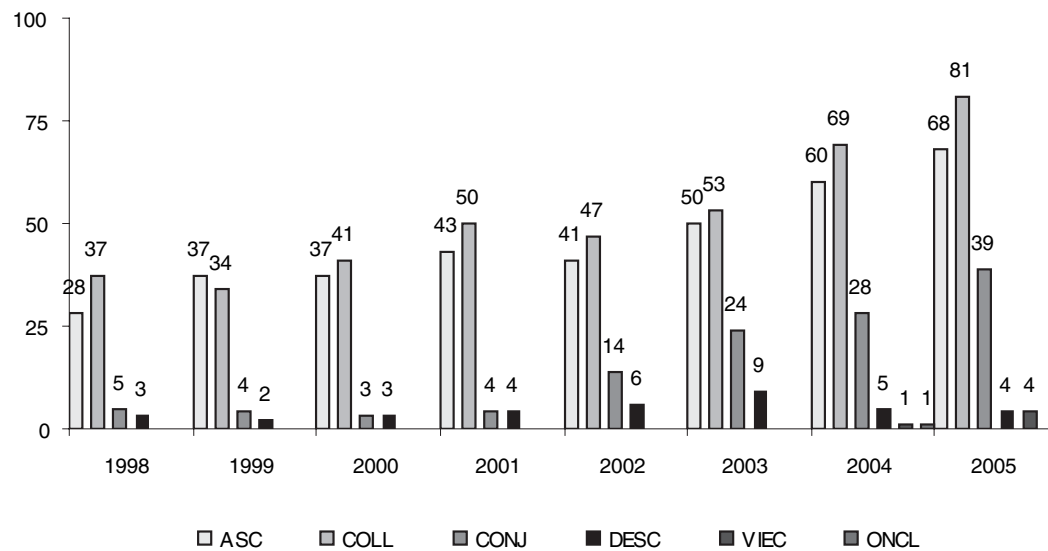


Figure 2. Évolution des liens entre le donneur et le receveur d'un rein de donneur vivant.

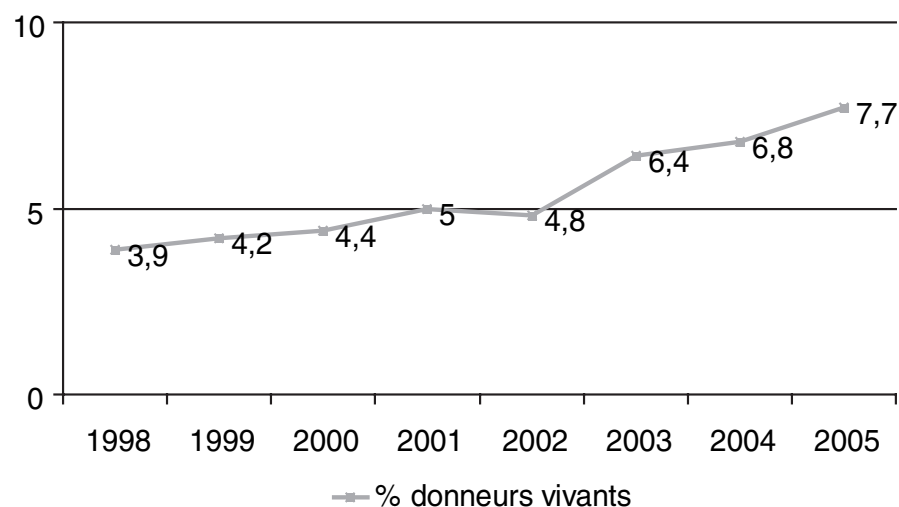


Figure 3. Évolution de la greffe à partir de donneurs vivants.

tions rénales. Il n'en demeure pas moins qu'au niveau international, nous restons en queue de peloton par rapport à d'autres pays tels que : États-Unis 40 %, Suisse 34 %, Scandinavie 33 %, Royaume Uni/Irlande 27 %, Allemagne 19 % (Fig. 3).

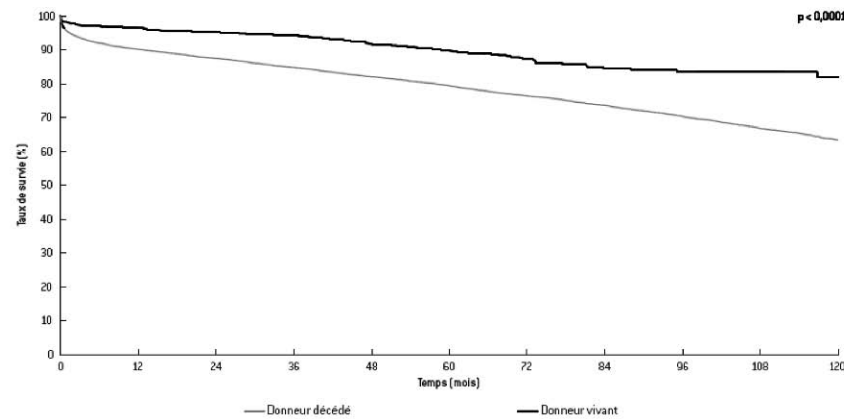
Les résultats de survie sont très en faveur de la transplantation rénale donneur-vivant (Fig. 4 et 5)

Le rapport 2005 de l'ABM met parfaitement en évidence ce fait. Dès la première année de greffe, les survies de greffon apparaissent meilleures à 96 %

en donneur vivant contre 90,1 % en donneur décédé puis 89,9 % contre 79,4 % à 5 ans, enfin 81,9 % contre 63,4 % à 10 ans. Des résultats comparables bien que sensiblement inférieurs sont rapportés aussi aux États-Unis.

Pour obtenir de tels résultats, l'indication doit être bien posée. Quelles sont les contre-indications à la transplantation rénale pour un donneur vivant ?

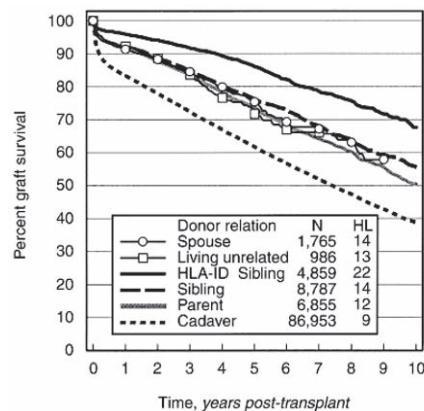
Liées au receveur : les néphropathies pouvant récidiver : hyalinose segmentaire et focale, syn-



| Origine du greffon | Effectif | Survie à 1 an | Survie à 5 ans | Survie à 8 ans | Survie à 10 ans | Médiane de survie en mois |
|--------------------|----------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Donneur décédé | 21 771 | 90,1 % (89,7 %-90,5 %) | 79,4 % (78,8 %-80 %) | 70,3 % (69,4 %-71,1 %) | 63,4 % (62,3 %-64,4 %) | NO |
| Donneur vivant | 1 044 | 96,4 % (95,2 %-97,5 %) | 89,9 % (87,6 %-92,2 %) | 83,4 % (79,8 %-87 %) | 81,9 % (77,4 %-86,4 %) | NO |

NO : Non observée, () Intervalle de confiance à 95 %

Figure 4. Les résultats de survies en France.



Gjertson et al, Kidney Int 2000

| SURVIE GREFFONS | 1 an | 5 ans |
|-----------------|------|-------|
| Donneur vivant | 95% | 80,2% |
| Donneur décédé | 89% | 66,7% |

UNOS: United Network for Organ Sharing Kidney Registry

Figure 5. Les résultats de survies aux USA.

drome urémique et hémolytique, glomérulo-néphrite pariéto-proliférative, hyperoxalurie de type I...

Liées au donneur : Multikystose, plus de trois artères rénales, histoire familiale de polykystose rénale, prise de médicaments néphrotoxiques, dysplasie artérielle fibromusculaire bilatérale, HTA non contrôlée, pathologies cardio-vasculaires, diabète, insuffisance respiratoire, cancer, toxicomanie, infections non contrôlées, positivité des sérologies VIH, VHC ou antigénémie HbS.

Le bilan du donneur

La Société internationale de transplantation (SIT) a édicté des recommandations à l'occasion d'un forum appelé *Forum d'Amsterdam*. L'hypertension artérielle doit être avérée par MAPA et contre-indique le prélèvement si la pression artérielle est > 140/90 mmHg, cependant une HTA isolée et facilement contrôlée est acceptable.

La fonction rénale est encore évaluée selon la clairance de créatinine (ClCr) mesurée ou calculée selon

Cockcroft. La technique isotopique au Chrome-EDTA ou à l'inuline est recommandée. Une ClCr < 80 ml/min ou > 2DS par rapport à l'âge, le sexe et la surface corporelle ramenée à 1,73m² sont des contre-indications au don. Cependant une ClCr de 65-70 ml/min peut être discutée en fonction de l'âge.

Au niveau urinaire, une protéinurie > 0,3 g/24 h est une contre-indication alors qu'une micro-albuminurie peut se discuter en fonction de la recherche étiologique. Une hématurie d'origine haute est également une contre-indication.

Le diabète est bien entendu une contre-indication mais la prudence doit être de mise chez le patient à risque : antécédent familial d'un diabète de type 2, indice de masse corporelle (IMC) > 30 kg/m², antécédent de diabète gestationnel ou d'éthylisme.

L'obésité dans un contexte d'IMC > 35 est une contre-indication jusqu'à un amaigrissement significatif (IMC > 30 kg/m²).

Tout cancer non traité est une contre-indication à l'exception de cancers cutanés de bas grade. Le don est possible lorsque le cancer est curable sans risque de transmission au receveur.

Évolution des techniques opératoires

Jusqu'à peu, la technique de référence était la chirurgie ouverte avec un abord par lombotomie ou antérieure à la pointe de la 12^e côte. Depuis le développement de la chirurgie mini-invasive, de plus en plus d'équipes chirurgicales optent pour la laparoscopie plus ou moins assistée par la main et offrant un bien meilleur confort post-opératoire pour le donneur et permettant une hospitalisation plus courte. Cette technique s'accompagne cependant d'un temps d'ischémie chaude légèrement plus long (de l'ordre de 5 minutes contre 2 minutes en chirurgie ouverte) induisant éventuellement des reprises de fonction légèrement retardées.

Les risques pour le donneur

Une large étude du groupe de Minneapolis [1] a recensé 10 828 néphrectomies réalisées dans 234 centres des États-Unis de 1999 à 2001. 52,3 % des actes étaient effectués en chirurgie ouverte, 20,7 % en laparoscopie (LS) assistée par la main et 27 % par LS non assistée. Deux décès ont été recensés soit un risque de 0,02 %. Les reprises chirurgicales ont été de 0,4 % en chirurgie ouverte, 1 % en LS assistée, 0,8 % en LS non assistée, essentiellement pour des hémorragies, occlusions intestinales, plaies digestives, hernies...

Évolution au long cours des donneurs

L'UNOS (*United Network for Organ Sharing*) en 2002 a recensé, sur un pool de 50 000 donneurs, 56 patients inscrits sur une liste d'attente de transplantation rénale, soit 0,1 %. Les causes d'insuffisance rénale (IR) de ces patients étaient pour 40 % une néphro-angiosclérose, 17 % une glomérulosclérose, 13 % des glomérulonéphrites chroniques, l'insuffisance rénale survenant en moyenne 15 ans après le don (2 à 32 ans) [2]. Ce travail cependant sous-estimait probablement l'incidence de l'IR car il ne tenait compte que des patients inscrits sur liste d'attente. Ramcharan et al [3] ont recensé 773 donneurs de 1963 à 1979 et ont réussi à recueillir des informations sur 464 individus (60 %) : 84 étaient décédés et sur les 380 vivants, 3 étaient en IR chronique et 2 étaient transplantés, par ailleurs chez les autres patients, 36 % présentaient une HTA et 11 % avaient une protéinurie dans des proportions tout à fait identiques à la population générale du même âge.

Garg et al [4] ont récemment effectué une méta-analyse de 48 études relatives à 5 048 donneurs avec une moyenne de 7 ans de recul (1 à 25 ans). Le niveau moyen de protéinurie était de 154 mg/24 h et le DFG de 86 ml/min : 12 % avaient un DFG entre 30 et 60 ml/min et 0,2 % inférieur à 30 ml/min. La diminution initiale de DFG n'était pas associée à une perte de fonction ultérieure. Enfin deux études récentes ont étudié les facteurs influençant l'évolution des transplantations. Issa et al [5] sur une série de 248 TDV a identifié comme facteurs de risque de moins bonne fonction rénale un DFG < 110 ml/min, un âge du donneur > 45 ans, un cholestérol total > 2 g/l, une PAS > 120 mmHg chez le donneur. De leur côté, Oien et al [6] ont identifié, sur une cohorte prospective de 739 TDV réalisées en Norvège, qu'un âge du donneur > 65 ans, un âge du receveur < 50 ans, une incompatibilité HLA DR, et un donneur féminin augmentaient le risque de rejet aigu précoce.

Du travail en France...

Bien que les données récentes de l'ABM nous montrent une amélioration significative de l'activité de TDV, il n'en demeure pas moins que nous sommes loin de nos voisins actifs dans ce domaine et avons encore beaucoup de chemin à parcourir. Les facteurs expliquant la situation particulière de la France sont nombreux et complexes et ne peuvent faire l'objet de ce traité. Il est clair que la prise en charge d'une TDV est une combinaison d'actions

et informations incluant tous les acteurs de santé et familiaux au milieu duquel le néphrologue référent est certainement un personnage central, pouvant très tôt alerter et informer les familles, soulageant ainsi le poids de la recherche d'un donneur qu'on ne peut faire porter au seul patient.

Remerciements à l'Agence de Biomédecine pour l'utilisation de ses rapports 2005 et 2006

Recommandation du fascicule « *Transplantation à partir d'un donneur vivant* » de la commission de Transplantation de la Société de néphrologie

Références

- [1] Matas AJ, Bartlett ST, Leichtman AB, Delmonico FL. Morbidity and mortality after living kidney donation, 1999-2001: survey of United States transplant centers. *Am J Transplant* 2003;3:830-4.
- [2] Ellison MD, McBride MA, Taranto SE, Delmonico FL, Kauffman HM. Living kidney donors in need of kidney transplants: a report from the organ procurement and transplantation network. *Transplantation* 2002;74:1349-51.
- [3] Ramcharan, T, Matas AJ. Long-term (20-37 years) follow-up of living kidney donors. *Am J Transplant* 2002;2:959-64.
- [4] Garg AX, Muirhead N, Knoll G, Yang RC, Prasad GV, Thiesen-Philbrook H, et al. Proteinuria and reduced kidney function in living kidney donors: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Kidney Int* 2006;70:1801-10. Epub 2006 Sept 27.
- [5] Issa N, Stephany B, Fatica R, Nurko S, Krishnamurthi V, Goldfarb DA, et al. Donor factors influencing graft outcomes in live donor kidney transplantation. *Transplantation* 2007;83:593-9.
- [6] Øien CM, Reisaeter AV, Leivestad T, Dekker FW, Line PD, Os I. Living donor kidney transplantation: the effects of donor age and gender on short- and long-term outcomes. *Transplantation* 2007;83:600-6.