

La transplantation rénale

Nouvelles perspectives pour le donneur et le receveur d'âge gériatrique

La transplantation rénale est le moyen de suppléance de choix lors d'insuffisance rénale chronique terminale en comparaison avec la dialyse en terme de morbidimortalité (1, 2), et s'associe à un gain significatif de qualité de vie (3). Le bénéfice sur la mortalité se confirme également dans la population d'âge gériatrique (i. e. >65 ans). En effet, le risque de décéder au-delà de 5 ans en liste d'attente augmente avec l'âge (53% des patients en liste âgés de 65–69 ans et 57% des patients >70 ans) (4).

Le monde de la transplantation rénale fait face à deux problématiques. D'une part le nombre de patients et leur temps sur la liste d'attente pour une transplantation rénale en provenance d'un donneur décédé s'allongent en raison d'une meilleure prise en charge de leurs comorbidités et du manque de donneurs, respectivement ; d'autre part, l'allongement de l'espérance de vie et le vieillissement en bonne santé (5) nous conduisent à modifier nos critères d'acceptation des donneurs décédés et vivants ainsi que notre estimation du rapport risque-bénéfice pour le receveur âgé.

Sélection d'un donneur décédé

Lors d'une transplantation rénale en provenance d'un donneur décédé, l'âge du donneur (i.e. > 50 ans) influence la survie du greffon (6). Toutefois, devant le vieillissement de la population générale et afin d'éviter la non utilisation de potentiels greffons en provenance de donneurs de plus de 60 ans, une meilleure stratification du risque s'est imposée.

Tout d'abord, les données (1995–2000) du registre de greffe aux Etats-Unis ont retrouvé (6) que 14.8% des donneurs répondaient aux critères définissant le donneur décédé à critères élargies (DCE) (tab. 1). Ces critères ont permis d'identifier une population de donneurs peu sélectionnés en raison d'un risque plus élevé de perte du greffon (risque relatif (RR) de 1.7 en comparaison aux greffons en provenance de donneurs standards; i.e. 10–39 ans). Ce risque relatif augmenté a été depuis considéré comme acceptable considérant la surmortalité des receveurs en liste d'attente versus transplantation d'un greffon DCE. Une étude (7) a confirmé une moins bonne survie des greffons en provenance de DCE de plus de 70 ans par rapport aux DCE entre 50 et 69 ans (RR ajusté de perte du greffon 1.37; 95% intervalle de confiance (IC) 1.19–1.58 et RR de perte du greffon censurée pour le décès 1.32; 95% IC 1.09–1.61). En Europe actuellement, 30–45% des donneurs décédés sont à critères élargis.

Par ailleurs, la transplantation des deux reins d'un DCE chez un même receveur (bigreffe; BG) permet *de facto* d'augmenter la masse néphronique. Les comparaisons (8) entre les survies de 41 receveurs ayant eu une BG provenant d'un DCE et celles de 179 receveurs ayant reçu un rein unique (RU) provenant d'un DCE ont montré une meilleure survie du greffon des BG vs RU à 1 an (100% vs 94%) et à 5 ans (80% vs 78%; $P < 0.001$).



Dr Yassine Boutatou
Genève



Dr Karine Hadaya
Genève

Enfin, l'intérêt de l'utilisation de reins en provenance de DCE a été largement confirmé dans une étude (9) prospective de cohorte portant sur 4 centres français de transplantation ayant inclus 6891 patients (2763 de la cohorte principale, 4128 de la cohorte de validation). Sur les 2763 transplantations effectuées, 916 (33.2%) provenaient de DCE. À 7 ans, la diminution de survie des greffons provenant de DCE en comparaison avec celle des greffons de donneurs standards (SCD; 80% vs 88%, $P < 0.001$), était surtout le fait des patients ayant un anticorps anti-donneur (AAD) le jour de la transplantation (44% vs 85%, $P < 0.001$). Après un ajustement pour différents critères du donneur et du receveur, les principaux déterminants de la perte du greffon ont été: l'allocation d'un rein DCE (RR 1.84 (95% IC 1.5 to 2.3); $P < 0.001$), la présence d'un AAD circulant le jour de la transplantation (3.00 (2.3 to 3.9); $P < 0.001$), et le temps d'ischémie froide prolongée (> 12 h; 1.53 (1.1 to 2.1); $P = 0.011$). Cette étude confirme qu'une sélection rigoureuse des receveurs (pas d'AAD, temps d'ischémie froide court) est associée à une excellente survie à 7 ans des greffons rénaux en provenance de DCE.

Sélection du donneur vivant

Pour autant que vieillissement rime avec santé conservée, un donneur vivant (DV) > 65 ans peut être évalué. La sélection d'un DV âgé nécessite un bilan approfondi visant particulièrement à exclure une tumeur latente et à s'assurer du bon état cardiovasculaire (tab.2). La fonction rénale est évaluée chez tous les potentiels DVs par une mesure des fonctions relatives de chaque rein et une mesure de la clearance (isotopique ou à l'inuline). Un débit de filtration glomérulaire (DFG) < 80 ml/min/1.73 m², habituellement non acceptée chez des donneurs plus jeunes, ne devrait pas contre indiquer un DV > 65 ans, si la clearance estimée de la créatinine est évaluée entre 30 et 60 ml/min/1.73 m² à 80 ans. En effet, le DGF estimé d'un DV d'âge gériatrique va fréquemment être < 60 ml/min/1.73 m² après le don mettant le DV en stade 3 de maladie rénale chronique. Néanmoins, cette estimation du DFG par les formules usuelles n'est probablement pas adéquate chez

TAB. 1 Définitions	
Donneur à critères élargis (DCE)	Donneurs ≥60 ans ou âgés de 50 à 59 ans avec deux critères parmi : décès d'un accident vasculaire cérébral, hypertension artérielle, créatinine supérieure à 1.5 mg/dL (132.6 µmol/L)
Anticorps anti-donneur spécifique (AAD)	Anticorps développé par le receveur contre le système HLA du donneur en cause dans les mécanismes physiopathologique du rejet humoral aigu. Des données récentes indiquent également une contribution possible à une artériosclérose accélérée des vaisseaux indépendamment des facteurs de risque cardiovasculaire classiques*.
Temps d'ischémie froide†	Intervalle de temps durant lequel l'organe est conservé dans un liquide froid, entre le prélèvement et la transplantation.

† : Site de l'Office fédéral de la Santé Publique (<http://www.bag.admin.ch/transplantation>); * d'après (15)

nants de la mortalité du donneur à 3 mois. La mortalité à 3 mois était de 3 pour 10000 pour les donneurs entre 18 et 39 ans et de 6.6 pour 10000 pour ceux de >60 ans. A titre indicatif, la mortalité associée à une cholécystectomie et à une néphrectomie chez des patients âgés de plus de 60 ans est de 18 pour 10000 et de 260 pour 10000, respectivement.

Sélection du receveur d'âge gériatrique

Il n'y a actuellement plus de limite supérieure d'âge pour qu'un patient entreprenne un bilan prégreffe (tab. 1). L'âge étant toutefois un facteur de risque *per se*, il est nécessaire d'effectuer un bilan extensif des différentes comorbidités évaluées. Principalement, il s'agit de rechercher et de traiter de manière curative une tumeur ou une infection latente et de s'assurer du bon état cardiovasculaire. Une survie estimée de minimum 2 ans lors d'un don vivant et de 6 ans pour une transplantation en provenance d'un donneur décédé (temps d'attente en liste de 4 ans en moyenne) est une condition indispensable à débiter un bilan prégreffe rénale chez un patient d'âge gériatrique.

Politique de santé et "age matching"

Compte tenu du bénéfice rapporté de la transplantation rénale en provenance d'un DCE vers un donneur de plus de 40 ans (7), certains pays ont décidé d'instaurer un programme de concordance d'âge entre le donneur et le receveur ("age matching"). Eurotransplant est responsable de l'allocation des organes pour l'Autriche, l'Allemagne, la Hongrie, le Benelux et la Slovénie. Depuis janvier 1999, le programme *Eurotransplant Senior Program* (ESP) y a été implémenté. L'allocation d'un rein en provenance d'un donneur >65 ans vers un receveur >65 ans se fait indépendamment

TAB. 2 Check liste pour l'évaluation d'un potentiel receveur de rein		Points pertinents pour l'évaluation du patient âgé	
Anamnèse et examen clinique	Diagnostic néphrologique et évaluation du risque de récurrence sur le greffon	Evaluation extensive	
	Infections présentes et précédentes		
	Vaccination		
	Cancer		
	Risque cardiovasculaire		
	Maladie pulmonaire ou gastro-intestinal		
	Système uro-génital		
	Aspects psycho-sociaux <ul style="list-style-type: none"> • Consultation de psychiatrie • Consultation de neuropsychologie • +/- imagerie cérébrale si nécessaire 		Evaluation de la qualité de vie actuelle Dépistage de troubles cognitifs (<i>Mini Mental State Examination</i>)
	Evaluation chirurgicale		
	Evaluation anesthésique		
Laboratoires et examens radiologiques	Sérologies virales	Consultation en urologie	
	Fonction hépatique		
	Bilan phosphocalcique		
	Radiographie de thorax		
	Electrocardiogramme		
	Echocardiographie transthoracique		
	Scintigraphie myocardique		
	Echo-doppler des membres inférieurs		
Antigène spécifique de la prostate			
Investigations immunologiques	Mammographie, ultrason mammaire et frottis du col utérin		
	Groupe ABO et génotype HLA		
	Recherche d'anticorps anti HLA		

une personne âgée se retrouvant avec un rein unique «normal». Les données actuellement à disposition sont rassurantes quant au risque de progression vers l'insuffisance rénale terminale (12, 13). En Suisse, le registre des DVs qui suit de manière longitudinale depuis 1993 la fonction du rein résiduel n'a rapporté aucun cas de DV évoluant vers l'insuffisance rénale terminale. Par ailleurs, le DV le plus âgé avait 79 ans.

En terme de mortalité périopératoire, une cohorte (13) de 80 347 DV entre 1994 et 2004 retrouvait que l'âge était l'un des détermi-

nants de la mortalité du donneur à 3 mois. Les données de survie du patient et du greffon ont été comparées (14) entre l'ESP et le registre américain (*United States Renal Data System*) et semblent encourager la transplantation de reins en provenance de DCE chez les patients ≥60 ans. Ce bénéfice est plus marqué avec des survies patient et greffon supérieures chez les patients âgés recevant un rein DCE dans l'année suivant leur mise en liste en comparaison aux patients ayant reçu un rein non DCE plus de 3 ans après leur mise en liste.

Conclusion

Un âge de plus de 65 ans n'est plus considéré un critère d'exclusion en transplantation rénale: ni pour procéder à un prélèvement sur un donneur décédé ou vivant, ni pour en faire bénéficier le receveur. L'utilisation de reins en provenance de donneurs à critères élargis, que sont tous les donneurs >65 ans, permet d'augmenter le réservoir de donneurs décédés, mais nécessite une sélection

des receveurs afin de minimiser les risques immunologiques et de retard de reprise de fonction qui, en association avec les risques métabolique et vasculaire propres au rein du sujet âgé, en diminueraient la survie. Un DFG estimé < 60 ml/min/1.73 m² en post don n'est pas associé à un risque de progression vers une insuffisance rénale chronique terminale. Par ailleurs, il n'y a pas de limite supérieure d'âge pour recevoir une transplantation rénale.

Les gériatres peuvent ainsi rassurer leurs patients quant à leur capacité potentielle à être des donneurs de reins et à recevoir une transplantation rénale s'ils présentaient une insuffisance rénale terminale.

Messages à retenir

- ◆ La population vieillissant, l'évaluation du donneur vivant et du receveur d'âge gériatrique a fait l'objet d'études récentes permettant de stratifier le risque pour le donneur et le receveur
- ◆ Les reins en provenance d'un donneur décédé âgé (i.e. >65 ans) qui répond aux critères de donneurs à critères élargis peuvent être utilisés en réduisant les risques immunologiques (anticorps antidonneur) et périchirurgicaux (temps d'ischémie froide) associés
- ◆ Les données actuelles en termes de survie de fonction du rein résiduel du donneur vivant sont rassurantes
- ◆ Les receveurs >65 ans ont un bénéfice notable en terme de morbi-mortalité mais nécessite une évaluation extensive en particulier chez les patients à risque de maladie cardiovasculaire et oncologique

Dr Yassine Bouatou^{1,2}

Dr Karine Hadaya^{1,3}

¹ Service de Néphrologie

² Service de Pharmacologie et Toxicologie Cliniques

³ Service de Transplantation

Hôpitaux Universitaires de Genève

Rue Gabrielle Perret-Gentil 4, 1205 Genève

karine.hadaya@hcuge.ch

+ **Conflit d'intérêts:** Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Références:

1. Knoll GA. Is kidney transplantation for everyone? The example of the older dialysis patient. Clin J Am Soc Nephrol 2009;4(12):2040-4
2. Wolfe RA et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. N Engl J Med 1999;341(23):1725-30
3. Purnell TS et al. Comparison of life participation activities among adults treated by hemodialysis, peritoneal dialysis, and kidney transplantation: a systematic review. Am J Kidney Dis 2013;62(5):953-73
4. Schold J et al. Half of kidney transplant candidates who are older than 60 years now placed on the waiting list will die before receiving a deceased-donor transplant. Clin J Am Soc Nephrol 2009;4(7):1239-45
5. Crimmins EM. Lifespan and Healthspan: Past, Present, and Promise. Gerontologist 2015;55(6):901-11
6. Port FK et al. Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors. Transplant 2002;74:1281-6
7. Chavalitdhamrong D et al. Patient and graft outcomes from deceased kidney donors age 70 years and older: an analysis of the Organ Procurement Transplant Network/United Network of Organ Sharing database. Transplant 2008;85(11):1573-9
8. Lucarelli G et al. Extended criteria donor kidney transplantation: comparative outcome analysis between single versus double kidney transplantation at 5 years. Transplant Proc 2010;42(4):1104-7
9. Aubert O et al. Long term outcomes of transplantation using kidneys from expanded criteria donors: prospective, population based cohort study. BMJ. 2015;351:h3557
10. Fuggle SV et al. Kidney Advisory Group of NHS Blood and Transplant. Factors affecting graft and patient survival after live donor kidney transplantation in the UK. Transplant 2010;89(6):694-701
11. Rapport d'activité Swisstransplant, 2014
12. Hourmant M et al. Donation from old living donors: how safe is it? Nephrol Dial Transplant 2013;28(8):2010-4
13. Segev DL et al. Perioperative and long term survival following live kidney donation. JAMA 2010;303:959-66
14. Rose C et al. A Lifetime of Allograft Function with Kidneys from Older Donors. J Am Soc Nephrol 2015;26(10):2483-93
15. Loupy A et al. Determinants and Outcomes of Accelerated Arteriosclerosis: Major Impact of Circulating Antibodies. Circ Res 2015;117(5):470-82

ANNONCE PRÉLIMINAIRE

Vol. 5 – No 2 mars 2016

Qu'est-ce qu'il y aura dans le prochain numéro ?

FORMATION CONTINUE ➔ Ostéoporose

FORUM MÉDICAL

- Diabète de type 2 : Quel médicament pour quel patient ?
- NACO – interactions médicamenteuses et utilisations particulières
- Borréliose
- Diagnostic de la maladie d'Alzheimer
- Transplantation des selles

