



Greffe de rein d'un donneur vivant : bilan préparatoire et suivi du donneur

Y. Lebranchu

► To cite this version:

Y. Lebranchu. Greffe de rein d'un donneur vivant : bilan préparatoire et suivi du donneur. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, 2020, 204, pp.169 - 173. <10.1016/j.banm.2019.11.014>. <hal-03489327>

HAL Id: hal-03489327

<https://hal.science/hal-03489327v1>

Submitted on 7 Mar 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License

REVUE GÉNÉRALE

Greffe de rein d'un donneur vivant : bilan préparatoire et suivi du donneur*

Living donor's kidney transplantation

Yvon Lebranchu

Académie nationale de médecine

16 rue Bonaparte

75006 Paris

E-mail : yvon.lebranchu@med.univ-tours.fr

* Séance bi-académique Académie nationale de Chirurgie - Académie nationale de médecine du 22 octobre 2019

RESUME

La greffe de rein d'un donneur vivant représente les meilleures chances de survie à long terme du greffon (+ 15 % à 10 ans). Aussi doit-elle être évoquée en priorité chez tout patient insuffisant rénal chronique susceptible d'être transplanté. Si les bénéfices sont évidents pour le receveur, les risques chez le donneur doivent être identifiés afin de donner une information objective et transparente pour que le donneur prenne sa décision en toute conscience. Le bilan se fait en plusieurs étapes successives avec des examens de coût et de complexité progressivement croissants, ce qui explique sa durée (4 à 6 mois) et le fait qu'il n'aboutit à une greffe qu'une fois sur trois. Il explore d'une part la faisabilité de la greffe (absence de contre-indication médicale, immunologique ou chirurgicale), d'autre part les risques pour le donneur, essentiellement le risque à long terme d'insuffisance rénale terminale qui est très faible mais néanmoins majoré. D'après les recommandations internationales KDIGO, le débit de filtration glomérulaire mesuré (mDFG) doit être supérieur à 90 ml/mn/ 1,73 m², un mDFG inférieur à 60ml/mn/1,73 m² contre indiquant le prélèvement. Un mDFG intermédiaire doit être interprété en fonction de l'âge et de certains facteurs de risques. Il importe donc que le donneur soit régulièrement suivi sur le plan médical et psychologique après le prélèvement et que les données recueillies soient renseignées dans le logiciel Cristal de l'Agence de Biomédecine.

SUMMARY

A living donor's kidney transplantation is the best chance of a long-term graft survival (+15% 10 years later). Therefore it should be proposed as a priority to any patient suffering from chronic renal insufficiency. If living kidney donation is highly beneficial for the recipient, medical risks for the donor must be identified in order to give him objective, transparent information to help support a well informed decision making. A multi-step check-up is performed with more and more demanding costly and complex tests. Four to six months are required. Only one out of three grafts will then be achieved.

It is necessary to explore the feasibility of the graft (absence of medical, immunologic and surgical contraindications) and also the donor's risks, particularly the very low but nevertheless increased long-term risks of kidney failure. International KDIGO guidelines recommend accepting living donation when measured glomerular filtration rate (GFR) is at least over 90 ml/mn/1,73m² and to deny it for a GFR lower than 60 ml/mn/1,73m². For intermediate GFR values, eligibility has to be individually discussed depending on age and other risk factors. Donor's medical and psychologic outcomes should be performed and observed data must be transmitted to the French « Agence de Biomédecine » Cristal database.

Mots clés : Transplantation rénale ; Donneur vivant ; Débit de filtration glomérulaire ; Études de suivi

Key words: Kidney Transplantation ; Living Donors ; Glomerular Filtration Rate ; Follow-Up Studies

La greffe d'un rein de donneur vivant représente pour le receveur la meilleure chance de survie à long terme du greffon. Le bénéfice est d'environ 15 % à 10 ans [1]. Elle permet de choisir le moment de la greffe et de raccourcir le délai d'attente d'un greffon. Elle peut aussi permettre la réalisation d'une greffe préemptive évitant la dialyse et ainsi, chez le sujet jeune, le maintien d'une vie professionnelle et affective.

C'est pour toutes ces raisons qu'elle est réalisée partout dans le monde (environ 35 000 par an) et qu'elle doit être présentée en priorité chez tout insuffisant rénal chronique, particulièrement chez le sujet jeune, ce qui représente un changement de paradigme en France où, pendant longtemps, l'insuffisant rénal terminal se voyait proposer la prise en dialyse puis l'inscription sur liste d'attente de greffe à partir d'un donneur décédé. En effet seulement 13 % des 3567 greffes de rein réalisées en 2018 l'ont été à partir d'un donneur vivant.

QUI PEUT ÊTRE DONNEUR ?

La possibilité de donner un rein, longtemps restreinte en France, a été progressivement élargie dans le cadre de la révision de la loi bioéthique.

Depuis 2011 peuvent être donneurs, le père, la mère, les enfants majeurs, les frères et sœurs, les grands-parents, les oncles et tantes, les cousins germains, mais aussi les conjoints et toute personne pouvant faire la preuve d'un lien affectif et durable depuis au moins 2 ans avec le receveur. Des dons croisés de personnes non apparentées sont possibles dans le cadre de protocoles mis en place par l'Agence de la biomédecine [2]. D'autre part la courbe de l'âge des donneurs potentiels ayant suivi celui des receveurs, l'âge n'est pas un frein au don.

LE BILAN S'ARTICULE AUTOUR DE DEUX AXES :

I / S'assurer de la faisabilité du prélèvement et de la greffe

II/ Identifier les risques pour les rendre très faibles et acceptables, afin de donner une information objective et transparente pour que le donneur prenne une décision en toute conscience.

Ce bilan se déroule en plusieurs étapes et comporte, outre plusieurs consultations auprès des équipes médicales et chirurgicales de transplantation, des consultations spécialisées (cardiologue, gynécologue, psychologue ou psychiatre, etc.), une formalisation par un passage devant un comité donneur vivant créé par la loi bioéthique du 6 août 2004 qui doit s'assurer de la transparence et de l'objectivité de l'information donnée ainsi que du respect de la balance « bénéfices/risques ». Le passage devant ce comité se fait après que le dossier complet ait été transmis à l'Agence de Biomédecine dans le logiciel Cristal. Enfin, la procédure de don doit être enregistrée auprès du Tribunal de Grande Instance. Le donneur est d'autre part averti de la possibilité d'arrêter à tout moment la procédure engagée, sans avoir à fournir de justification. Ces étapes, certes fastidieuses, témoignent d'une procédure transparente et permettent d'écarter tous soupçons de trafic, ce qui n'est malheureusement pas le cas de tous les pays dans le monde.

La neutralité financière est complète pour le donneur, l'établissement préleveur prenant en charge tous les frais impliqués par le prélèvement, y compris les coûts indirects (déplacements, hébergements, indemnisations des pertes de revenus, etc.).

I - ÉTUDE DE FAISABILITE DU PRÉLÈVEMENT

11. Absence de contre-indication médicale

L'étude des antécédents, l'examen clinique, le bilan biologique et viral, l'imagerie, les consultations spécialisées (gynécologiques, cardiologiques...) visent à s'assurer l'absence de contre-indication médicale au prélèvement (Fig 1).

Les principales contre-indications sont une atteinte rénale, un diabète de type 1 ou 2, un cancer récent (en dehors des cancers cutanés hors mélanome et des cancers in situ du col utérin), une sérologie positive vis à vis du HIV. En cas d'antécédents de cancers anciens, la possibilité d'un don pourra se discuter au cas par cas selon le type et l'ancienneté du cancer. Les donneurs positifs vis à vis de l'hépatite C doivent être traités avant d'envisager un don. Ceux positifs vis à vis de l'hépatite B (anti Hbc) doivent se soumettre à un bilan particulier et obtenir l'accord d'un comité d'expert dans le cadre des procédures dérogatoires mises en place par l'Agence de Biomédecine [2]. Une hypertension artérielle traitée et contrôlée par 1 ou 2 anti-hypertenseurs ainsi qu'un IMC > 30 kg/m², s'ils ne constituent pas une contre-indication absolue, sont des facteurs de risques à prendre en compte.

Enfin, la possibilité d'un don doit être nuancée en fonction de la pathologie ayant conduit à l'insuffisance rénale terminale du potentiel receveur. En effet, certaines pathologies génétiques (syndrome hémolytiques et urémiques atypiques par exemple) peuvent constituer une contre-indication.

12. Analyse de la compatibilité des groupes sanguins et HLA du donneur et du receveur

Il faut théoriquement respecter les règles de la transfusion sanguine car les antigènes A et/ou B des groupes sanguins sont exprimés au niveau de l'endothélium du greffon et peuvent être la cible d'un rejet vasculaire hyper aigu. Néanmoins, les possibilités de désensibilisation vis à vis des anticorps anti-A ou anti-B (échanges plasmatiques, immuno-absorption, anticorps anti CD20) ont rendu depuis quelques années ces règles moins drastiques.

Il faut réaliser un typage HLA H, B, DR, DQ, mais aussi C et DP, du receveur et du ou des donneurs potentiels. En effet, les greffes de donneurs vivants HLA identiques donnent de meilleurs résultats à long terme avec une immunosuppression réduite. Or chaque frère ou sœur vivant a une chance sur quatre d'être HLA identique.

Si l'identité des groupes HLA n'est pas nécessaire en transplantation d'organes, il faut surtout réaliser la recherche d'anticorps dirigés contre les antigènes HLA du donneur par technique sensible type luminex permettant d'identifier les spécificités des anticorps et d'en mesurer l'intensité de fluorescence (MFI : mean fluorescence intensity). De plus des travaux récents ont permis de mieux caractériser les anticorps les plus pathogènes, en particulier ceux qui fixent le complément [3]. L'existence d'anticorps anti-HLA anti-donneur, en particulier s'ils fixent le complément, contre indique théoriquement le prélèvement et la greffe en raison du risque majeur de survenue d'un rejet aigu médié par les anticorps et de perte du greffon, même si au cas par cas peuvent se discuter une désensibilisation dont les résultats sont pour l'instant aléatoires ou un traitement préventif par anti-CD20 et ou anti C5 lorsque la MFI des anticorps anti-donneur est faible.

Cette recherche d'anticorps par technique sensible doit être complétée par la réalisation d'un cross match par technique sensible : lymphocytotoxicité (LCT)) dépendant du complément sur lymphocytes T et B séparés, cytométrie en flux. Le cross match doit être négatif, même si seul un cross match positif dû à des anti-HLA de lymphocytes T, à isotype IgG est une contre-indication absolue à la greffe (cross match T IgG).

Les autres cas (cross match B positif en LCT ou en cytométrie, cross match positif avec un ou plusieurs sérums anciens ...) doivent faire l'objet de réflexions approfondies en raison d'un risque accru de rejet médié par anticorps, conduisant à une information précise du donneur avant toute prise de décision.

13. Les aspects chirurgicaux, en particulier la recherche de variantes anatomiques (artères ou veines multiples) ont fait l'objet d'une présentation par le professeur Benoît Barrou lors de la séance bi-académique du 22 octobre 2019 à l'Académie nationale de médecine.

II – IDENTIFICATION DES RISQUES POUR LE DONNEUR

Si les risques à court terme sont essentiellement péri-opératoires et traités par ailleurs, **les risques à long terme sont dominés par l'insuffisance rénale terminale [4].**

En effet, la néphrectomie entraîne une diminution de 50 % du débit de filtration glomérulaire (DFG) suivie d'une compensation par hyper-filtration due à une hypertrophie glomérulaire et une hyper-perfusion. Le DFG du donneur un an après le prélèvement est environ 70 % du DFG initial [5,6], ce qui correspond à une perte de 25 à 40 ml/mn/1,73 m².

Comme, de façon physiologique, le DFG diminue d'environ 10ml/mn/1,73 m² à partir de l'âge de 40 ans, on comprend que si le DFG est trop bas au moment du prélèvement, il existe un risque d'insuffisance rénale terminale, particulièrement chez le sujet jeune.

Les recommandations internationales établies en 2017 (KDIGO : Kidney Diseases Improving Global Outcomes) proposent d'autoriser le prélèvement si le DFG est supérieur à 90 ml/mn/1,73 m², de le refuser si le DFG est inférieur à 60 ml/mn/1,73 m² [7].

Entre 60 et 90 la décision dépendra de l'âge du donneur, de la faisabilité anatomique de la greffe, de l'intérêt pour le receveur et de la motivation du donneur.

Il est donc important de connaître le DFG qui peut être estimé ou mesuré. Les KDIGO recommandent d'utiliser le DFG estimé (eDFG) par la formule CKD-EPI (Chronic Kidney Diseases – Epidemiology Collaboration). Il s'agit d'une évaluation simple, utilisable partout dans le monde car cette formule ne tient compte que de la créatininémie, du sexe et de la race noire ou non.

Le DFG peut être aussi mesuré (mDFG) par décroissance sanguine d'éléments éliminés par le rein (Chrome 51, Inuline ou surtout Iohexol...). Or il existe des différences entre mDFG et eDFG. Si l'on utilise la barre conseillée par les KDIGO de 90 ml/mn/1,73 m², il existe 26,1 % de mal classifiés d'après un travail français ayant étudié 2733 donneurs [8].

Aussi, est-il recommandé en France d'utiliser le mDFG et de tenir compte de l'âge du donneur pour les valeurs limites, un mDFG à 80 ml/mn/1,73 m² n'ayant pas la même signification pronostique de la fonction rénale après prélèvement chez un potentiel donneur de 40 ans (contre-indication) ou de 70 ans (prélèvement réalisable). De plus une scintigraphie permet de s'assurer que la fonction des 2 reins est équilibrée.

En tenant compte de ces précautions, **existe-t-il un risque réel d'insuffisance rénale terminale chez le donneur ?** Cette question légitime a fait l'objet de nombreux débats dans la littérature récente et n'est pas réellement tranchée car toutes les études pèchent par un manque de suivi exhaustif à long terme des donneurs et des problèmes méthodologiques des groupes contrôles.

Schématiquement on peut dire que le risque n'est pas supérieur à celui de la population générale comme l'a montré Ibrahim en 2009 dans une grande cohorte de 3 698 donneurs vivants ayant eu un prélèvement de 1963 à 2007 à l'Université du Minnesota [9].

Néanmoins, si cette opinion a prévalu jusqu'à très récemment, il faut considérer que la population des donneurs est une population en très bonne santé et doit être comparée à une population générale elle aussi en très bonne santé (sans diabète, HTA non contrôlée...). C'est ce qui a été fait dans 2 études récentes publiées en 2014, une norvégienne [10] et une américaine [11].

Dans les deux études le nombre d'insuffisances rénales terminales est plus important à 15 ans chez les donneurs : 0,47 % vs 0,07 % [10] et 0,30 % vs 0,039 % [11]. Aussi doit-on considérer actuellement que ce risque est très faible mais majoré, particulièrement dans des populations à risques (afro-américains, obèses, pré-diabétiques, sujets jeunes), ce qui a conduit certaines équipes à élaborer des modèles prédictifs [12].

En fait, l'analyse des causes précises d'insuffisance rénale terminale dans la cohorte des donneurs suivis à très long terme, (jusqu'à 40 ans) de l'Université de Minnesota, montre que **dans la majorité des cas, la survenue de l'insuffisance rénale terminale n'est pas due à un déclin progressif de la fonction rénale du greffon, mais à une maladie intercurrente** du greffon qui aurait affecté les deux reins, à court terme des glomérulonéphrites, à long terme, un diabète ou une hypertension artérielle, dont l'évolution est peut-être plus rapide sur un rein unique [13]. Cela souligne **la nécessité de suivre à long terme le donneur sur le plan médical et psychologique.**

Une consultation annuelle auprès d'un néphrologue est proposée en France et les données recueillies sont renseignées dans le logiciel Cristal de l'Agence de Biomédecine.

En dehors du risque faible de l'insuffisance rénale terminale existe-t-il d'autres risques à long terme chez le donneur ? Cela a fait l'objet de plusieurs revues récentes [14].

Il en ressort que la mortalité et les risques d'événements cardiovasculaires ne sont pas majorés, pas plus que l'incidence d'insuffisance rénale aiguë, de calculs nécessitant une intervention chirurgicale, de saignements intestinaux ou de fractures. Par contre, une étude montre une incidence légèrement augmentée de goutte et, chez les jeunes femmes, un risque accru d'hypertension gestationnelle ou d'éclampsie [14].

En conclusion, il importe :

- d'évoquer la possibilité de greffe à partir d'un donneur vivant chez tout insuffisant rénal chronique susceptible d'être greffé en en détaillant les avantages pour le receveur mais aussi les risques pour le donneur.
- d'identifier les risques chez le donneur pour les rendre très faibles.
- de donner une information claire, objective et transparente.
- d'éviter le prélèvement en cas d'anticorps anti-HLA du donneur, en particulier s'ils fixent le complément.
- de mesurer le DFG et de tenir compte de l'âge du donneur.
- de suivre le donneur sur le plan médical et psychologique.

Références

- [1] Agence de biomédecine. Rapport médical et scientifique, 2018.
- [2] Thuong M. Prélèvement et greffe rénale à partir de donneur vivant. *Nephrol Ther* 2010;6:138-1447
- [3] Bouguegneau A, Loheac C, Aubert O et al. Complement-activating donor-specific anti-HLA antibodies and solid organ transplant survival: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2018;25;15:e1002572
- [4] Lentine KL, Lam NN, Segev DL. Risks of living kidney donation. Current State of knowledge on outcomes important to donors. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14:597-608
- [5] Chen JHC, Hughes P, Noodroffe C, Ferrari P. Pre and post donation kidney function in donors of a kidney paired donation with unique criteria for donor glomerular filtration rate. A longitudinal cohort analysis. *Transpl Int* 2019; 32:291-299
- [6] Kasiske BL, Anderson-Haag T, Israni AK et al. A prospective controlled study of living kidney donors. Three-year follow-up. *Am J Kidney Dis* 2015;66:114-124
- [7] Lentine KL, Kasiske SL, Levey AS et al. KDIGO clinical practice guideline on the evaluation and care of living kidney donors. *Transplantation* 2017; 101(suppl1):S1-S109
- [8] Gaillard F, Courebaisse M, Kamar N et al. Impact of estimation versus direct measurement of predonation glomerular filtration rate on the eligibility of potential living kidney donors. *Kidney Int* 2019;95:896-904
- [9] Ibrahim HN, Foley R, Than L et al. Long-term consequences of kidney donation. *New Engl J Med* 2009;360:459-469
- [10] Mjoen G, Hallan S, Hartmann A et al. Long-term risks for kidney donors. *Kidney Int* 2014;86:162-167
- [11] Muzaale AD, Massie AB, Wang MC et al. Risk of end-stage renal disease following live kidney donation. *JAMA* 2014;311:579-586
- [12] Massie AB, Muzaale AD, Luo XD et al. Quantifying postdonation risk of ESRD in living kidney donors. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:2749-2755

- [13] Matas AJ, Berglund DM, Vock DM, Ibrahim HN. Causes and timing of end-stage renal disease after living kidney donation. Am J Transplant 2018;18:1140-1150
- [14] Lam NN. Long term medical risks to the living kidney donor .Nat Rev Nephrol 2015;11:411-419

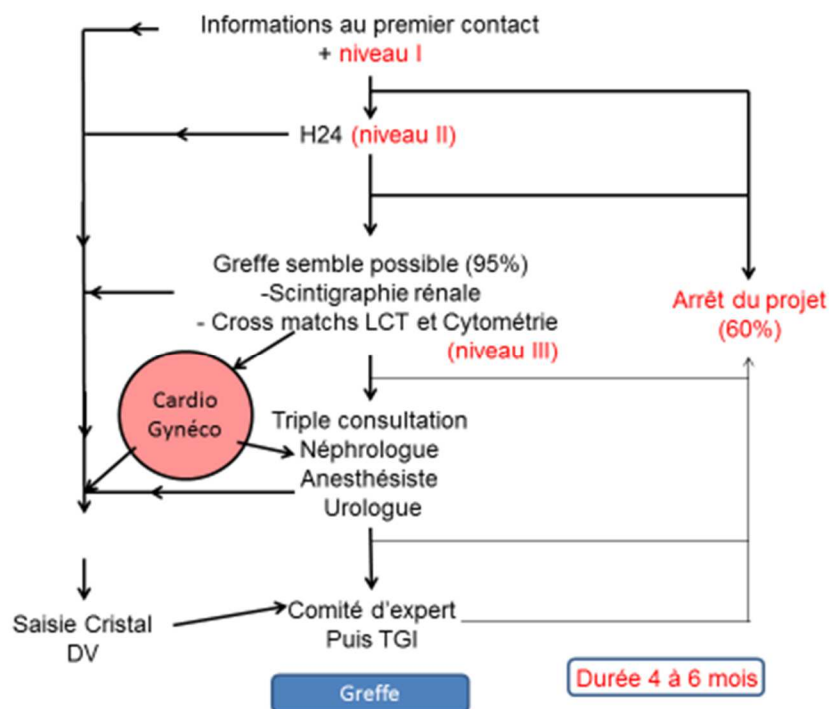


Figure 1 Bilan donneur vivant: niveau I (groupe sanguins, fonction rénale, NFS, radiographie thoracique, échographie abdominale.)- niveau II (typage HLA, mesure du DFG, angioscanner rénal, consultation psycho)- niveau III (crossmath, scintigraphie rénale)