



HAL
open science

Donneurs très âgés en transplantation rénale : jusqu'où peut-on aller ?

Mehdi Maanaoui, François Provôt, Marc Hazzan

► To cite this version:

Mehdi Maanaoui, François Provôt, Marc Hazzan. Donneurs très âgés en transplantation rénale : jusqu'où peut-on aller ?. *Néphrologie & Thérapeutique*, 2020, 16, pp.408 - 413. 10.1016/j.nephro.2020.06.002 . hal-03492650

HAL Id: hal-03492650

<https://hal.science/hal-03492650v1>

Submitted on 15 Dec 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 Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Donneurs très âgés en transplantation rénale : jusqu'où peut-on aller ?
Very-old deceased donors in kidney transplantation: How far can we go?

Mehdi Maanaoui^{a,*}, François Provôt^a, Marc Hazzan^a

^a University of Lille, CHRU Lille, Nephrology Department, 59000 Lille, France

^b University of Lille, Inserm U1190, Translational Research for Diabetes, 59000 Lille, France

*** Auteur correspondant**

E-mail : mehdi.maanaoui@gmail.com

1 Résumé

2 Afin de pallier le déficit en organes, la transplantation à partir de donneurs très âgés,
3 notamment de plus de 70 ans, est de plus en plus fréquente. Comparativement aux États-
4 Unis, où ces greffons représentent 5 % de la population des donneurs, la France se
5 démarque par une utilisation croissante de ces reins, jusqu'à dépasser 20 %. Cependant,
6 le vieillissement rénal s'accompagne d'une glomérulosclérose, d'une fibrose interstitielle et
7 d'une néphroangiosclérose, associées à une diminution progressive du débit de filtration
8 glomérulaire. Les greffons rénaux issus de donneurs âgés sont ainsi plus immunogènes et
9 sensibles aux lésions d'ischémie-reperfusion, et le pronostic de ces greffes est inférieur
10 aux transplantations réalisées à l'aide de reins optimaux. Toutefois, il a été montré que
11 l'attribution de ces reins issus de donneurs âgés à des receveurs âgés permet d'en
12 améliorer la survie comparativement à la prise en charge en dialyse. Peu de données sur
13 les facteurs pronostiques de ces greffons ont été décrites dans la littérature, tandis que
14 diverses stratégies ont été évaluées pour en améliorer le pronostic, telles que l'utilisation
15 de la machine de perfusion hypothermique, la biopsie pré-implantatoire, la bi-greffe ou
16 l'épargne en anticalcineurines.

17
18 **Mots-clés** : donneur d'organe ; transplantation rénale ; vieillissement

19 **Abstract**

20
21 In order to increase the pool of organ donors, kidney transplantation from very old-donors,
22 notably aged more than 70, is increasing. Compared to the United States, where the use
23 of these grafts does not reach 5%, in France it reaches over 20%. Kidney aging is
24 determined by a progressive glomerulosclerosis, interstitial fibrosis, and nephrosclerosis,
25 responsible of a linear decrease of glomerular filtration rate with time. Aging in kidney
26 transplantation goes along also with an increased immunogenicity and risk of ischemia-
27 reperfusion injuries. Hence, the prognosis of these transplantations is worse than those
28 from younger donors, even though it remains better than dialysis. Data is lacking on risk
29 factors of graft loss in this specific population. Hypothermic perfusion machine, pre-
30 implantation kidney biopsy, dual kidney transplantation and immunosuppressive strategies
31 have been evaluated to improve the long-term prognosis of these grafts.

32
33 **Keywords**: aging; kidney transplantation; organ donor

34 35 Abréviations

37	ABM	Agence de biomédecine
38	ATP	adénosine triphosphate
39	DAMPS	<i>Damage-Associated Molecular Patterns</i>
40	DFG	débit de filtration glomérulaire
41	ECD	<i>Expanded Criteria Donor</i>
42	ESP	<i>Eurotransplant Senior Program</i>
43	KDRI	<i>Kidney Donor Risk Index</i>
44	KDPI	<i>Kidney Donor Profile Index</i>
45	MAPK	<i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
46	OPTN/UNOS	<i>Organ Procurement and Transplantation Network</i>
47	REIN	Réseau épidémiologique et information en néphrologie
48	RFG	reprise retardée de fonction de greffon
49	SCD	<i>Standard Criteria Donor</i>

50 51 Évolution de l'âge des donneurs : une réponse partielle à la pénurie

52 L'analyse du dernier rapport annuel de l'Agence de biomédecine (ABM) en 2017 met en
53 évidence une augmentation du nombre de patients inscrits sur liste d'attente plus
54 importante que celle du nombre de transplantations rénales réalisées en regard [1]. Ceci
55 s'explique principalement par l'incidence croissante de la maladie rénale chronique et
56 l'élargissement des indications de transplantation, en particulier aux receveurs âgés. Afin
57 de pallier cet écart, les indications de prélèvements ont également été élargies à des
58 donneurs de plus en plus âgés, expliquant que leur âge moyen, en France, a augmenté de
59 48,9 ans en 2006 à 54,2 ans en 2017 [1]. La part de donneurs de plus de 70 ans est
60 passée de la même manière de 13,3 à 19,8 % sur la même période. Comparativement, les
61 données du registre *Organ Procurement and Transplantation Network/United Network for*
62 *Organ Sharing* (OPTN/UNOS) aux USA retrouvent une proportion de donneurs âgés de
63 plus de 65 ans de seulement 4,9 % [2].

64 **Vieillesse et transplantation rénale**

65 **Vieillesse rénal physiologique et pathologique**

66 Lors de l'embryogenèse, le rein se constitue et le nombre de néphrons augmente, jusqu'à
67 une période proche de la naissance où l'augmentation s'arrête [3]. Ce capital s'amenuise
68 au cours du temps, sans régénération possible. D'un point de vue structurel, on constate
69 chez des sujets sains un vieillissement rénal physiologique, se traduisant par une
70 néphrosclérose d'aggravation progressive [4]. La néphrosclérose est définie
71 histologiquement comme l'association de plus de deux critères parmi les suivants :

- 72 • glomérulosclérose ;
- 73 • atrophie tubulaire ;
- 74 • fibrose interstitielle ;
- 75 • artériosclérose.

76 Rule et al. ont décrit, sur une cohorte de 1221 donneurs vivants, une prévalence de
77 néphrosclérose de 2,7 % pour une population de 18-29 ans, contre 73 % pour une
78 population dite saine de 70-77 ans [5]. Plus spécifiquement, Denic et al., lors d'une étude
79 réalisée chez 1638 donneurs vivants, évaluent le nombre moyen de glomérules, pour une
80 tranche d'âge de 18 à 29 ans, à environ 1 million par rein et par individu, avec un
81 pourcentage de glomérules sclérotiques estimé à 1,7 % [6]. Comparativement, chez les
82 donneurs de 70 à 75 ans, le nombre de glomérules était évalué à 750 000, avec une
83 proportion de 27 % de glomérulosclérose. Ainsi, près de 50 % du capital néphronique a
84 été perdu au-delà de 70 ans. Ce déclin structurel s'accompagne également d'un déclin
85 fonctionnel naturel caractérisé par une décroissance continue du débit de filtration
86 glomérulaire selon une pente qui varie entre -0,65 et -0,9 mL/min par an à partir de 40 ans
87 [7-9]. De plus, l'âge s'accompagne également d'un vieillissement pathologique, secondaire
88 à une prévalence plus élevée de comorbidités, pouvant altérer la fonction rénale, telles
89 que le diabète, l'hypertension artérielle, ou l'usage de traitements potentiellement
90 néphrotoxiques (anti-inflammatoires, antihypertenseurs, chimiothérapie...) [10].

91 **Particularités des greffons rénaux âgés**

92 La première difficulté concerne la sensibilité aux lésions d'ischémie-perfusion. La
93 transplantation d'organes, qu'elle soit réalisée à partir d'un donneur décédé de mort
94 encéphalique ou à la suite d'un arrêt cardio-circulatoire, entraîne des lésions d'ischémie-
95 reperfusion ayant des conséquences délétères à court et long termes, et celles-ci sont
96 d'autant plus sévères que le donneur est âgé [11]. Kusaka et al. ont ainsi démontré que
97 des reins de souris âgées, soumis à une ischémie-reperfusion, présentaient des lésions
98 histologiques rénales plus sévères, associées à des lésions mitochondriales et une
99 production de radicaux oxygénés plus importantes après l'ischémie [12]. L'âge est en effet
100 associé à une dysfonction mitochondriale, possiblement liée à une diminution du nombre
101
102
103

104 d'enzymes dans la chaîne de transport d'électrons mitochondriale et des lésions de l'ADN
105 mitochondrial [13]. La capacité à maintenir des quantités d'ATP suffisantes est altérée et
106 la déplétion en adénosine triphosphate (ATP) durant la phase ischémique induit une
107 rupture de l'homéostasie cellulaire et active les voies de l'apoptose, expliquant alors la
108 susceptibilité de ces organes à l'ischémie. De plus, l'âge entraîne une diminution des
109 capacités de régénération rénale, notamment en raison d'une diminution des capacités de
110 prolifération des cellules tubulaires après agression [14].

111 La deuxième difficulté est représentée par l'immunogénicité intrinsèque des organes âgés.
112 Le vieillissement est associé à une sénescence du système immunitaire, tandis que
113 s'installe concomitamment un état pro-inflammatoire systémique sous le concept
114 « *d'inflammaging* » [15]. Le rein âgé présente, à l'état basal, des stigmates d'inflammation
115 chronique, caractérisés notamment par des taux plus élevés de radicaux oxygénés,
116 augmentant également lors de la phase de reperfusion, qui activent les voies des Mitogen-
117 *Activated Protein Kinase* (MAPK) et la voie du NF κ B, conduisant à l'apoptose et à la
118 sécrétion de cytokines pro-inflammatoires. Par ailleurs, la sénescence cellulaire liée à
119 l'âge est responsable d'une sécrétion de cytokines pro-inflammatoires en cas de lésions
120 induites de l'ADN [13]. Elle est également associée à une réduction des capacités
121 phagocytaires des cellules dendritiques présentatrices d'antigène, responsable d'une
122 diminution de la clairance des cellules apoptotiques induites par l'ischémie-reperfusion.
123 Les cellules apoptotiques relarguent des *Damage-Associated Molecular Patterns*
124 (DAMPs) qui stimulent l'immunité innée, favorisant à leur tour un état pro-inflammatoire
125 propice au développement d'une réponse alloimmune acquise.

126 Dans un modèle expérimental, Reutzel-Selke et al. ont évalué l'effet de l'âge du donneur
127 sur la réponse immunitaire [16]. Des reins de rats d'âge avancé (18 mois) ou de jeunes
128 rats (3 mois) ont été transplantés à de jeunes rats (3 mois). La réponse immune chez les
129 rats transplantés avec des reins âgés est caractérisée par une augmentation
130 significativement plus importante de la sécrétion d'interféron gamma, et du nombre de
131 cellules T alloréactives. Dans une étude rétrospective incluant 514 transplantations de
132 reins issus de donneurs décédés, De Fijter et al. ont mis en évidence qu'un âge du
133 donneur supérieur à 50 ans était un facteur de risque significatif de survenue d'un rejet
134 aigu (RR = 1,53 ; IC 95 % 1,19-1,98) [17]. Ces données sont à contrebalancer cependant
135 avec la réponse immunitaire du receveur. En effet, le vieillissement du receveur est lui
136 responsable d'une immuno-sénescence, qui se traduit par une susceptibilité accrue aux
137 infections, aux cancers et une efficacité vaccinale moindre [18]. Elle est également
138 associée avec une diminution du risque de rejet après transplantation [19,20], justifiant les
139 stratégies d'allocation des greffons de donneurs âgés vers les receveurs âgés.

140

141 **Stratégies d'attribution des reins issus de donneurs âgés**

142

143 **États-Unis : du « donneur à critère étendu » à l'attribution par un score continu**

144 La notion de donneur à critères étendus (ECD pour *Expanded Criteria Donors*) est
145 apparue en 2002 [21,22]. Les ECD correspondaient à des donneurs décédés de plus de
146 60 ans, ou à des donneurs décédés de plus de 50 ans présentant au moins deux des
147 critères suivants :

- 148 • créatininémie supérieure à 15 mg/L ;
- 149 • hypertension artérielle ;
- 150 • décès secondaire à un AVC.

151 Comparativement aux transplantations rénales réalisées à l'aide de donneurs optimaux,
152 les transplantations effectuées à partir de donneurs ECD présentaient un risque d'échec
153 augmenté de 70 % [21]. Les reins issus de donneurs à critères étendus étaient attribués
154 préférentiellement à des receveurs âgés, ou présentant des comorbidités importantes,
155 dont l'espérance de vie restante était plus courte.

156 Après plus de quinze années de recul, la plupart des études ont confirmé que le pronostic
157 des transplantations réalisées à l'aide de reins ECD était effectivement inférieur [23].
158 Cependant, la frontière entre reins optimaux et ECD n'est pas toujours aussi nette. Collins
159 et al., au sein d'une cohorte de 4029 transplantations rénales, ont comparé quatre groupes
160 selon les critères suivants [24] :

- 161 • donneurs de moins de 50 ans (groupe de référence) ;
- 162 • donneurs entre 50 et 60 ans à critères standard ;
- 163 • donneurs entre 50 et 60 ans à critères étendus ;
- 164 • donneurs de plus de 60 ans.

165 Par rapport au groupe référence, tous les autres groupes, y compris le groupe des
166 donneurs âgés de 50 à 60 ans considérés comme optimaux, présentaient une survie du
167 greffon ou du patient inférieure. Toutefois, le moins bon pronostic correspondait au groupe
168 des donneurs de plus de 60 ans, suggérant un rôle important de l'âge du donneur.

169 De telles données suggèrent toutefois que la dichotomie entre reins standard ou à critères
170 étendus ne permet pas une classification claire de la qualité du greffon. Ainsi, tous les
171 donneurs de plus de 60 ans sont systématiquement considérés comme ECD, quel que
172 soit leur niveau de comorbidité, et sans tenir compte de l'hétérogénéité de l'effet de l'âge
173 sur la fonction rénale. Par ailleurs, au sein du groupe ECD, le pronostic diffère selon le
174 nombre de comorbidités, comme le montre le risque relatif d'échec de greffe qui varie
175 dans les extrêmes de 1,74 pour un donneur de plus de 50 ans avec une créatinine
176 supérieure à 1,5 mg/dL avec hypertension artérielle, décédé de cause non vasculaire, à
177 2,69 pour un donneur de plus de 60 ans, hypertendu, avec une créatininémie supérieure à
178 1,5 mg/dL, décédé de cause vasculaire [21]. Enfin, certains donneurs sont considérés
179 comme optimaux du fait de leur âge inférieur à 50 ans, alors qu'ils présentent des
180 comorbidités sévères. Ces différentes critiques ont conduit à la nécessité de développer
181 un score continu permettant d'estimer plus précisément la qualité du greffon. Ainsi est
182 apparu le *Kidney Disease Profile Index* (KDPI) [25], dérivé du *Kidney Disease Risk Index*
183 développé par Rao et al. en 2009 [26], à partir des données de registre incluant
184 69 440 greffes réalisées aux USA entre 1995 et 2005. La qualité du greffon est
185 inversement proportionnelle au KDPI qui peut varier entre 1 et 100 %. À titre d'exemple,
186 un KDPI à 5 signifie que le greffon est de qualité supérieure à 95 % des greffons prélevés
187 chez des donneurs décédés. À l'inverse, un KDPI à 90 correspond à un rein classé parmi
188 les 10 % des greffons de plus mauvaise qualité. Ce score prend en compte dix facteurs
189 indépendants du donneur au moment du prélèvement : âge, taille, poids, ethnologie,
190 antécédents de diabète ou d'hypertension artérielle, créatinine sérique, sérologie
191 hépatite C positive, donneur décédé à cœur arrêté, cause du décès. L'âge représente un
192 facteur prépondérant dans la mesure où chaque année additionnelle après 50 ans est
193 associée à une augmentation du risque d'échec de greffe à 5 ans de 1 % [25].

194 Du seul fait de leur âge, les donneurs de plus de 70 ans ont d'emblée un KDPI supérieur à
195 85. L'analyse du registre UNOS/OPTN montre que 50 % de ces reins sont récusés [27] et
196 ce chiffre atteint 62 % pour un KDPI supérieur à 90 [28]. Le KDPI a eu pour effet
197 d'augmenter le taux de refus de 42 % pour les reins antérieurement classés ECD dont le
198 KDPI était supérieur à 85 [29]. Pour autant, les transplantations réalisées à partir de
199 greffon de ce type ont des résultats tout à fait acceptables, et le pronostic des patients
200 transplantés dans ces conditions demeure supérieur à ceux restés en dialyse [30].
201 Toutefois, plus le KDPI augmente, plus le bénéfice s'atténue et il demeure incertain pour
202 les greffons dont le KDPI est très élevé, supérieur à 95 %.

203

204 **En Europe : l'Eurotransplant Senior Program**

205 Le programme Eurotransplant fut fondé en 1967 afin de créer des modalités d'attribution
206 permettant l'échange de greffons entre plusieurs pays européens, afin d'optimiser la
207 compatibilité HLA et l'accès à la transplantation [31]. En 1999, l'*Eurotransplant Senior*

208 *Program* est mis en place en raison de l'augmentation croissante de donneurs et de
209 receveurs âgés. L'attribution est alors réalisée selon le principe « old for old », appariant
210 donneurs et receveurs de plus de 65 ans, et s'effectue localement afin de minimiser la
211 durée d'ischémie froide, sans tenir compte des compatibilités HLA. Les données à cinq
212 ans confirment une réduction significative du temps d'ischémie froide pour les reins âgés
213 inclus dans ce programme (11,9h contre 17,8h pour les greffons non inclus ; $p < 0,001$),
214 tandis que le nombre d'incompatibilités HLA est plus élevé (4,2 contre 2,8 ; $p < 0,001$)
215 [32]. En termes de pronostic, les reins intégrés dans le programme ESP présentent
216 significativement moins de retard de fonctionnement, une meilleure fonction rénale. En
217 revanche, la survie du greffon n'était pas significativement améliorée et on observait une
218 incidence plus élevée de rejets aigus et d'événements cardiovasculaires, faisant discuter
219 le bénéfice du programme.

220 221 **En France**

222 L'attribution d'un greffon rénal est réalisée, après avoir tenu compte des priorités, à l'aide
223 du score REIN qui combine des paramètres géographiques et intrinsèques au receveur.
224 Ce score a été modifié en 2014 pour l'appariement selon l'âge [33]. Pour les propositions
225 d'un donneur plus âgé vers un receveur plus jeune, la différence maximale tolérée est de
226 20 ans, sachant qu'il existe un effet délétère de l'âge du donneur, notamment au-delà de
227 60 ans [1].

228 229 **Bénéfice pour le patient**

230 Le bénéfice pour le patient d'être transplanté à l'aide d'un greffon âgé et/ou issu d'un
231 donneur présentant d'importantes comorbidités doit être mis en balance avec la poursuite
232 de la dialyse. Dans un travail récent portant sur une grande cohorte, Lloveras et al. ont
233 montré que les patients transplantés à l'aide de reins prélevés chez des donneurs de plus
234 de 65 ans avaient un risque de décès 2,7 fois moindre comparativement aux candidats
235 restés en dialyse [34]. Le bénéfice de la transplantation apparaissait au-delà de la
236 première année et demeurait significatif jusqu'à 10 ans, ce qui est en cohérence avec
237 plusieurs études antérieures [35,36].

238 239 **Pronostic des transplantations réalisées à partir d'un rein de donneur âgé**

240 La plupart des études portant sur cette question sont monocentriques et rétrospectives
241 [37-44]. Elles sont résumées dans le *Tableau 1*. La plus importante d'entre elles a analysé
242 une cohorte de 601 receveurs transplantés à l'aide d'un greffon de plus de 70 ans, mettant
243 en évidence une survie significativement inférieure comparativement à un groupe de
244 8979 receveurs d'un greffon issus d'un donneur de 50 à 69 ans [37]. Globalement,
245 l'ensemble de ces études confirme un risque de mortalité et de perte de greffon plus
246 important pour les patients ayant reçu un greffon de plus de 70 ans [23].

247 Les facteurs de risque d'échec de ces greffes réalisées à l'aide de donneurs très âgés ont
248 été peu étudiés (*Tableau 2*). On retrouve en particulier le nombre d'incompatibilités HLA-
249 DR [38]. En revanche, l'effet de l'âge du donneur au-delà de 60 ans apparaît moins
250 évident. Giessing et al. ont évalué le pronostic d'une cohorte de patients transplantés de
251 reins issus de donneurs de plus de 75 ans ($n = 18$) sans comorbidités et ayant un DFG
252 avant prélèvement supérieur à 80 mL/min [45]. Cette cohorte présentait une survie
253 similaire à un groupe de receveurs de plus de 65 ans ($n = 73$) transplantés à l'aide de
254 donneurs âgés de 65 à 74 ans et à un groupe de receveurs de plus de 60 ans ($n = 30$)
255 ayant reçu un greffon à critères standard.

256 Dans notre expérience, chez les donneurs de plus de 70 ans, un pic de créatininémie
257 supérieur à 90 $\mu\text{mol/L}$ et/ou un épisode d'anurie lors du prélèvement constituent un facteur
258 indépendant d'échec de greffe ou de mortalité [46].

259

260 **Le cas du donneur vivant**

261 Dans le cadre du donneur vivant, Englum et al. présentent l'une des plus larges cohortes
262 traitant du sujet, avec 250 827 greffes issues de la base de données de l'UNOS [47], dont
263 224 donneurs de plus de 70 ans. Les greffes issues de donneurs vivants de plus de
264 70 ans présentaient significativement une augmentation du risque de perte du greffon par
265 rapport à une population de donneurs plus jeunes ou des greffes issues de donneurs
266 décédés à critères standard. Berger et al. ont également comparé le pronostic de greffes
267 issues de donneurs vivants âgés de plus de 70 ans (n = 219) à des greffes issues de
268 donneurs vivants âgés entre 50 et 59 ans (n = 639), matchées pour l'âge du receveur,
269 l'ethnie, l'hypertension artérielle, le temps passé en dialyse, la présence d'une assurance
270 et l'immunisation [48]. Ils observaient une augmentation du risque de perte du greffon
271 (SHR 1,62 ; IC 95 % 1,16-2,28 ; $p = 0,005$), sans différence significative en termes de
272 survie globale du receveur.

273

274 **Stratégies de prise en charge**

275

276 **Machine de perfusion hypothermique**

277 Afin de limiter les conséquences délétères de l'ischémie-reperfusion auxquelles sont
278 particulièrement sensibles les reins issus de donneurs âgés, l'usage de la perfusion
279 hypothermique représente une avancée importante. L'approche initiale pour préserver les
280 organes était la conservation statique afin de limiter le métabolisme cellulaire et les lésions
281 induites par l'ischémie-reperfusion. Moers et al. ont rapporté en 2009 l'impact de la
282 machine de perfusion hypothermique par rapport à la conservation statique [49]. Le
283 rationnel repose sur le fait que maintenir un flux sur l'endothélium rénal permet d'améliorer
284 la micro-circulation de l'organe et de limiter les lésions d'ischémie. Les reins étaient
285 répartis par paires du même donneur, avec un rein mis sur machine et un rein mis en
286 conservation statique, pour deux receveurs différents. Les résultats montrent alors une
287 réduction de la survenue d'un retard de reprise de fonctionnement du greffon, ainsi qu'une
288 amélioration de la survie à 1 an des reins mis sur machine. Treckmann et al. montrent
289 également qu'en cas de survenue d'un retard de reprise de fonctionnement du greffon, la
290 survie est meilleure si le rein avait été mis sur machine [50]. Les reins issus de donneurs
291 âgés, et présentant au préalable un réseau micro-vasculaire altéré, devraient alors
292 bénéficier d'autant plus de la machine de perfusion. Concernant l'utilisation de la machine
293 de perfusion chez le donneur âgé, deux méta-analyses [23,51] ont confirmé le bénéfice
294 par rapport à la conservation statique tant sur la reprise immédiate de fonction que sur la
295 survie des greffons à 1 et 3 ans.

296

297 **Biopsie préimplantatoire**

298 Plusieurs auteurs ont étudié l'intérêt de réaliser une biopsie préimplantatoire dans le but
299 de mieux rationaliser ces greffons. Dès 1999, Remuzzi et al. ont défini un score
300 histologique semi-quantitatif préimplantatoire basé sur les quatre paramètres suivants
301 [52] :

- 302 • pourcentage de sclérose glomérulaire ;
- 303 • degré d'atrophie tubulaire ;
- 304 • pourcentage de fibrose interstitielle ;
- 305 • sévérité des lésions vasculaires.

306 Chaque paramètre était gradé de 0 à 3. Si le score total est inférieur ou égal à 3, le rein
307 peut être utilisé seul, si le score est entre 4 et 6, il est préférable d'effectuer une bi-greffe,
308 et si le score est supérieur ou égal à 7, le rein ne doit pas être transplanté. Depuis, plus de
309 quinze scores semi-quantitatifs ont été développés. Dans une revue de la littérature
310 récente, Wang et al. soulignent toutefois que ces scores demeurent difficiles à utiliser en
311 pratique courante et mettent l'accent sur différents biais liés à des imprécisions

312 méthodologiques (études rétrospectives, populations hétérogènes, facteurs confondants
313 rarement ajustés), ou à la diversité de techniques de biopsies ou d'analyses des
314 échantillons (interprétation en urgence par des anatomopathologistes non spécialisés en
315 histologie rénale par exemple) [53].

316

317 **Bi-greffe ou monogreffe ?**

318 Le concept de bi-greffe rénale repose sur l'idée d'apporter un capital néphronique suffisant
319 en transplantant simultanément 2 reins dont le capital néphronique individuel apparaît
320 insuffisant. La faisabilité de la bi-greffe a été démontrée en 1996 par Johnson et al. dans
321 une série de 9 patients [54]. Plusieurs autres études ont été publiées depuis, mais la
322 plupart sont monocentriques et de faible échantillonnage [55]. Par ailleurs, les procédures
323 d'attribution et les groupes contrôles sont hétérogènes.

324 L'une des plus grandes cohortes a comparé 625 bi-greffes, 7686 greffes issues de
325 donneurs à critères étendus et 6044 greffes issues de donneurs standard [56]. Les survies
326 à 1 an étaient similaires entre les bi-greffes et les greffes issues de donneurs à critères
327 étendus, mais la mortalité à 1 an était plus importante dans le groupe bi-greffes par
328 rapport au groupe de donneurs à critères standard. Toutefois, dans une autre étude
329 portant uniquement sur des donneurs à critères étendus, la survie à 5 ans des bi-greffes
330 était supérieure à celle des monogreffes [57]. Gallinat et al. constatent également un
331 bénéfice de la bi-greffe dans une étude monocentrique retrospective incluant
332 52 transplantations rénales à partir de donneurs de plus de 75 ans (41 mono-greffes et
333 11 bi-greffes) [44]. De même, Tanriover et al. retrouvent une meilleure survie greffon en
334 cas de bi-greffe lorsque le KDPI est supérieur à 90 [28].

335

336 **Faut-il une immunosuppression spécifique ?**

337 Compte tenu de la toxicité vasculaire des anticalcineurines, leur utilisation chez des
338 receveurs de greffons âgés présentant préalablement des lésions de néphro-
339 angiosclérose peut être problématique [58]. Il a ainsi été proposé d'en diminuer la
340 posologie [59], d'utiliser une stratégie d'introduction retardée [59], voire de ne pas les
341 utiliser sous couvert de mycophénolate mofétil [60] et/ou d'inhibiteurs de mTOR [61].
342 Aucune de ces stratégies n'a montré de supériorité par rapport à une utilisation
343 conventionnelle des anticalcineurines. De plus, l'absence totale d'anticalcineurine a été
344 associée à une incidence des rejets aigus significativement plus élevée.

345 Plus récemment, l'étude BENEFIT-EXT évaluant le bélatacept dans une stratégie sans
346 anticalcineurines chez les receveurs d'un greffon à critères étendus a montré une
347 amélioration significative de la fonction rénale, sans toutefois mettre en évidence de
348 bénéfice sur la survie à 7 ans [62].

349

350 **Conclusion**

351 Le vieillissement de la population des donneurs et des receveurs est devenu une réalité
352 quotidienne en pratique clinique. Dans ce contexte, il semble indispensable de mieux
353 préciser les facteurs pronostiques associés aux greffons rénaux prélevés chez des
354 donneurs très âgés afin d'en optimiser l'utilisation et de déterminer les receveurs qui
355 peuvent tirer un réel bénéfice de ce type de transplantation.

356

357

358 **Conflit d'intérêt : Aucun**

359

360 **Références**

361 [1] Agence de Biomédecine. Rapport annuel de 2017. [www.agence-
362 biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport-annuel-2017.pdf](http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport-annuel-2017.pdf)

363 [2] Tullius SG, Rabb H. Improving the supply and quality of deceased-donor organs for

364 transplantation. Ingelfinger JR, ed. *N Eng J Med*. 2018;378:1920-9.

365 [3] Little MH. Improving our resolution of kidney morphogenesis across time and space.

366 *Curr Opin Genet Dev*. 2015;32:135-43.

367 [4] Rule AD, Amer H, Cornell LD, Taler SJ, Cosio FG, Kremers WK, et al. The association

368 between age and nephrosclerosis on renal biopsy among healthy adults. *Ann Intern Med*.

369 2010;152:561-7.

370 [5] Rule AD, Cornell LD, Poggio ED. Senile nephrosclerosis – Does it explain the decline

371 in glomerular filtration rate with aging? *Nephron Physiol*. 2011;119:6-11.

372 [6] Denic A, Lieske JC, Chakkera HA, Poggio ED, Alexander MP, Singh P, et al. The

373 substantial loss of nephrons in healthy human kidneys with aging. *J Am Soc Nephrol*.

374 2017;28:313-20.

375 [7] Cohen E, Nardi Y, Krause I, Goldberg E, Milo G, Garty M, et al. A longitudinal

376 assessment of the natural rate of decline in renal function with age. *J Nephrol*.

377 2014;27:635-41.

378 [8] Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal

379 function with age. *J Am Geriatr Soc*. 1985;33:278-85.

380 [9] Hommos MS, Glassock RJ, Rule AD. Structural and functional changes in human

381 kidneys with healthy aging. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:2838-44.

382 [10] Zhou XJ, Rakheja D, Yu X, Saxena R, Vaziri ND, Silva FG. The aging kidney. *Kidney*

383 *Int*. 2008;74:710-20.

384 [11] Sarkar D, Fisher PB. Molecular mechanisms of aging-associated inflammation.

385 *Cancer Lett*. 2006;236:13-23.

386 [12] Kusaka J, Koga H, Hagiwara S, Hasegawa A, Kudo K, Noguchi T. Age-dependent

387 responses to renal ischemia-reperfusion injury. *J Surg Res*. 2012;172:153-8.

388 [13] Slegtenhorst BR, Dor FJMF, Elkhail A, Rodriguez H, Yang X, Edtinger K, et al.

389 Mechanisms and consequences of injury and repair in older organ transplants:

390 Transplantation. 2014;97:1091-9.

391 [14] Schmitt R, Cantley LG. The impact of aging on kidney repair. *Am J Physiol Renal*

392 *Physiol*. 2008;294:1265-72.

393 [15] Schmitt R, Melk A. Molecular mechanisms of renal aging. *Kidney Int*. 2017;92:569-79.

394 [16] Reutzel-Selke A, Filatenkov A, Jurisch A, Denecke C, Martins PNA, Pascher A, et al.

395 Grafts from elderly donors elicit a stronger immune response in the early period

396 posttransplantation: A study in a rat model. *Transplant Proc*. 2005;37:382-3.

397 [17] de Fijter JW, Mallat MJ, Doxiadis II, Ringers J, Rosendaal FR, Claas FH, et al.

398 Increased immunogenicity and cause of graft loss of old donor kidneys. *J Am Soc Nephrol*.

399 2001;12:1538-46.

400 [18] Noble J, Jouve T, Malvezzi P, Süsal C, Rostaing L. Transplantation of marginal

401 organs: Immunological aspects and therapeutic perspectives in kidney transplantation.

402 *Front Immunol*. 2020;10:3142.

403 [19] Tullius SG, Milford E. Kidney allocation and the aging immune response. *N Engl J*

404 *Med*. 2011;364:1369-70.

405 [20] Arns W, Citterio F, Campistol JM. “Old-for-old”--new strategies for renal

406 transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;22:336-41.

407 [21] Metzger RA, Delmonico FL, Feng S, Port FK, Wynn JJ, Merion RM. Expanded criteria

408 donors for kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2003;3:114-25.

409 [22] Lee APK, Abramowicz D. Is the kidney donor risk index a step forward in the

410 assessment of deceased donor kidney quality? *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:1285-90.

411 [23] Pérez-Sáez MJ, Montero N, Redondo-Pachón D, Crespo M, Pascual J. Strategies for

412 an expanded use of kidneys from elderly donors. *Transplantation*. 2017;101:727-45.

413 [24] Collins MG, Chang SH, Russ GR, McDonald SP. Outcomes of transplantation using

414 kidneys from donors meeting expanded criteria in Australia and New Zealand, 1991 to

415 2005. *Transplantation*. 2009;87:1201-9.

- 416 [25] Hazzan M, Frimat M, Glowacki F, Lionet A, Provot F, Noël C. Nouveaux scores en
417 transplantation rénale : comment peut-on les utiliser ? *Nephrol Ther.* 2017;13:S131-6.
- 418 [26] Rao PS, Schaubel DE, Guidinger MK, Andreoni KA, Wolfe RA, Merion RM, et al. A
419 comprehensive risk quantification score for deceased donor kidneys: The kidney donor
420 risk index. *Transplantation.* 2009;88:231-6.
- 421 [27] Reese PP, Harhay MN, Abt PL, Levine MH, Halpern SD. New solutions to reduce
422 discard of kidneys donated for transplantation. *JASN.* 2016;27:973-80.
- 423 [28] Tanriover B, Mohan S, Cohen DJ, Radhakrishnan J, Nickolas TL, Stone PW, et al.
424 Kidneys at higher risk of discard: Expanding the role of dual kidney transplantation: Dual
425 Kidney Transplantation in the United States. *Am J Transplant.* 2014;14:404-15.
- 426 [29] Bae S, Massie AB, Luo X, Anjum S, Desai NM, Segev DL. Changes in discard rate
427 after the introduction of the kidney donor profile index (KDPI). *Am J Transplant.*
428 2016;16:2202-7.
- 429 [30] Massie AB, Luo X, Chow EKH, Alejo JL, Desai NM, Segev DL. Survival benefit of
430 primary deceased donor transplantation with high-KDPI kidneys: Benefit of transplantation
431 with high-KDPI kidneys. *Am J Transplant.* 2014;14:2310-6.
- 432 [31] Smits JMA, Persijn GG, van Houwelingen HC, Claas FHJ, Frei U. Evaluation of the
433 Eurotransplant Senior Program. The results of the first year. *Am J Transplant.* 2002;2:664-
434 70.
- 435 [32] Frei U, Noeldeke J, Machold-Fabrizii V, Arbogast H, Margreiter R, Fricke L, et al.
436 Prospective age-matching in elderly kidney transplant recipients—A 5-year analysis of the
437 Eurotransplant Senior Program. *Am J Transplant.* 2007;0:071105081616014.
- 438 [33] Agence de Biomédecine. Procédures d'application des règles de répartition et
439 d'attribution des greffons prélevés sur personne décédée. Octobre 2014.
- 440 [34] Lloveras J, Arcos E, Comas J, Crespo M, Pascual J. A paired survival analysis
441 comparing hemodialysis and kidney transplantation from deceased elderly donors older
442 than 65 years. *Transplantation.* 2015;99:991-6.
- 443 [35] Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesche H, Okechukwu CN, Wolfe RA, Leichtman AB, et
444 al. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other
445 recipients and wait-listed transplant candidates. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:589-97.
- 446 [36] Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison
447 of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and
448 recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 1999;341:1725-30.
- 449 [37] Chavalitdhamrong D, Gill J, Takemoto S, Madhira BR, Cho YW, Shah T, et al. Patient
450 and graft outcomes from deceased kidney donors age 70 years and older: An analysis of
451 the organ procurement transplant network/united network of organ sharing database:
452 *Transplantation.* 2008;85:1573-9.
- 453 [38] Galeano C, Marcén R, Jimenez S, Rodríguez AF, Sosa H, Villafruela JJ, et al.
454 Utilization of elderly kidney donors (>70 years) does not affect graft survival in the medium
455 term. *Transplant Proc.* 2010;42:3935-7.
- 456 [39] Machado S, Figueiredo N, Neves M, Macário F, Alves R, Mota A, et al. Kidney
457 transplantation using donors over 70 years old: Are the criteria for organ allocation too
458 expanded? *Transplant Proc.* 2012;44:2289-92.
- 459 [40] Marconi L, Figueiredo A, Campos L, Nunes P, Roseiro A, Parada B, et al. Renal
460 transplantation with donors older than 70 years: Does age matter? *Transplant Proc.*
461 2013;45:1251-4.
- 462 [41] Collini A, Kalmar P, Dharmo A, Ruggieri G, Carmellini M. Renal transplant from very
463 old donors: How far can we go? *Transplantation.* 2009;87:1830-6.
- 464 [42] Foss A, Heldal K, Scott H, Foss S, Leivestad T, Jørgensen PF, et al. Kidneys from
465 deceased donors more than 75 years perform acceptably after transplantation.
466 *Transplantation.* 2009;87:1437-41.
- 467 [43] Gavela E, Pallardó LM, Ávila A, Sancho A, Beltrán S, Kanter J, et al. Renal allografts

468 from donors older than 70 years are useful for single transplantation. *Transplant Proc.*
469 2009;41:2047-9.

470 [44] Gallinat A, Feldkamp T, Schaffer R, Radünz S, Treckmann JW, Minor T, et al. Single-
471 center experience with kidney transplantation using deceased donors older than 75 years.
472 *Transplantation.* 2011;92:76-81.

473 [45] Giessing M, Fuller TF, Friedersdorff F, Deger S, Wille A, Neumayer HH, et al.
474 Outcomes of transplanting deceased-donor kidneys between elderly donors and
475 recipients. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:37-40.

476 [46] Maanaoui M, Hazzan M, Provôt F. Improving the supply and quality of deceased-
477 donor organs for transplantation. *N Engl J Med.* 2018;379:692.

478 [47] Englum BR, Schechter MA, Irish WD, Ravindra KV, Vikraman DS, Sanoff SL, et al.
479 Outcomes in kidney transplant recipients from older living donors. *Transplantation.*
480 2015;99:309-15.

481 [48] Berger JC, Muzaale AD, James N, Hoque M, Wang JMG, Montgomery RA, et al.
482 Living kidney donors ages 70 and older: Recipient and donor outcomes. *Clin J Am Soc*
483 *Nephrol.* 2011;6:2887-93.

484 [49] Moers C, Smits JM, Maathuis MHJ, Treckmann J, van Gelder F, Napieralski BP, et al.
485 Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *N Eng J*
486 *Med.* 2009;360:7-19.

487 [50] Treckmann J, Moers C, Smits JM, Gallinat A, Maathuis MHJ, van Kasterop-Kutz M, et
488 al. Machine perfusion versus cold storage for preservation of kidneys from expanded
489 criteria donors after brain death: Machine perfusion for ECD kidneys. *Transplant Int.*
490 2011;24:548-54.

491 [51] Jiao B, Liu S, Liu H, Cheng D, Cheng Y, Liu Y. Hypothermic machine perfusion
492 reduces delayed graft function and improves one-year graft survival of kidneys from
493 expanded criteria donors: a meta-analysis. *PLoS ONE.* 2013;8:e81826.

494 [52] Remuzzi G, Grinyò J, Ruggenenti P, Beatini M, Cole EH, Milford EL, et al. Early
495 experience with dual kidney transplantation in adults using expanded donor criteria.
496 Double Kidney Transplant Group (DKG). *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:2591-8.

497 [53] Wang CJ, Wetmore JB, Crary GS, Kasiske BL. The donor kidney biopsy and its
498 implications in predicting graft outcomes: A systematic review: Deceased donor kidney
499 biopsy. *Am J Transplant.* 2015;15:1903-14.

500 [54] Johnson LB, Kno PC, Dafoe DC, Schweitzer EJ, Alfrey EJ, Klassen DK, et al. Double
501 adult renal allografts: a technique for expansion of the cadaveric kidney donor pool.
502 *Surgery.* 1996;120:580;583-4.

503 [55] Snanoudj R, Timsit MO, Rabant M, Tinel C, Lazareth H, Lamhaut L, et al. Dual kidney
504 transplantation: Is it worth it? *Transplantation.* 2017;101:488-97.

505 [56] Gill J, Cho YW, Danovitch GM, Wilkinson A, Lipshutz G, Pham PT, et al. Outcomes of
506 dual adult kidney transplants in the United States: an analysis of the OPTN/UNOS
507 database. *Transplantation.* 2008;85:62-8.

508 [57] Lucarelli G, Bettocchi C, Battaglia M, Impedovo SV, Vavallo A, Grandaliano G, et al.
509 Extended criteria donor kidney transplantation: Comparative outcome analysis between
510 single versus double kidney transplantation at 5 years. *Transplant Proc.* 2010;42:1104-7.

511 [58] Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Eng J Med.*
512 2004;351:2715-29.

513 [59] Andrés A, Marcén R, Valdés F, Plumed JS, Solà R, Errasti P, et al. A randomized trial
514 of basiliximab with three different patterns of cyclosporine A initiation in renal transplant
515 from expanded criteria donors and at high risk of delayed graft function. *Clin Transplant.*
516 2009;23:23-32.

517 [60] Guba M, Rentsch M, Wimmer CD, Uemueksuez A, Illner WD, Schönermarck U, et al.
518 Calcineurin-inhibitor avoidance in elderly renal allograft recipients using ATG and
519 basiliximab combined with mycophenolate mofetil. *Transpl Int.* 2008;21:637-45.

520 [61] Durrbach A, Rostaing L, Tricot L, Ouali N, Wolf P, Pouteil-Noble C, et al. Prospective
 521 comparison of the use of sirolimus and cyclosporine in recipients of a kidney from an
 522 expanded criteria donor. Transplantation. 2008;85:486-90.

523 [62] Florman S, Becker T, Bresnahan B, Chevaile-Ramos A, Carvalho D, Grannas G, et al.
 524 Efficacy and safety outcomes of extended criteria donor kidneys by subtype: Subgroup
 525 analysis of BENEFIT-EXT at 7 years after transplant. Am J Transplant. 2017;17:180-90.

526

527

528

529

530

531

532

533 **Tableau descriptif des différentes cohortes étudiant le pronostic des greffes issues**
 534 **de donneurs très âgés**

Tableau 1.

Premier auteur	Âge minimum des donneur s	Nombre de patients	Survie censurée pour les décès		Survie censurée les décès		non pour	Survie patient	
			1 an	5 ans	1 an	5 ans		1 an	5 ans
Chavalitdhamrong, 2008 [37]	70	601	87	67	78	44	86	58	
Galeano, 2010 [38]	70	70	81	70	ND	ND	90	86	
Machado, 2012 [39]	70	60	96	80	83	77	83	80	
Marconi, 2012 [40]	70	82	87	ND	ND	ND	91	ND	
Collini, 2009 [41]	75	38	ND	ND	73	ND	81	ND	
Foss, 2009 [42]	75	54	87	83	77	59	81	59	
Gavela, 2009 [43]	70	53	ND	ND	88	70	93	88	
Gallinat, 2011 [44]	75	52	ND	ND	73	53	88	64	

ND : non déterminé

535

536

537

538

539

540

541

542

543

544

545

546

547

548

549

550

551
552
553
554
555
556
557
558

Tableau 2.
Facteurs de risque d'échec de greffe ou de décès lors des greffes issues de donneurs très âgés

Premier auteur	Âge minimum des donneurs	Nombre de patients	Facteurs de risque	
			Survie du greffon	Survie patient
Chavalitdhamrong, 2008 [37]	70	601	Ethnie du receveur (noire), retransplantation, temps en dialyse supérieure à 5 ans, diabète chez le receveur	ND
Galeano, 2010 [38]	70	70	HLA-DR, RFG	Âge du receveur, temps en dialyse, créatinine à 3 mois
Machado, 2012 [39]	70	60	ND	ND
Marconi, 2012 [40]	70	82	RFG, rejet aigu	ND
Collini, 2009 [41]	75	38	ND	ND
Foss, 2009 [42]	75	54	ND	ND
Gavela, 2009 [43]	70	53	ND	ND
Gallinat, 2011 [44]	75	52	Bi-greffe	Temps d'hospitalisation, induction par basiliximab

RFG : retard de reprise de fonctionnement de greffon ; ND : non déterminé

559
560