

# 11

## Transplantation rénale : élargissement des critères de sélection des donneurs

Malgré une augmentation significative du nombre de prélèvements destinés à la transplantation rénale réalisée en France au cours des dernières années, il existe aujourd'hui, du fait de la prévalence élevée de la maladie rénale chronique, une situation préoccupante de pénurie de greffons. Alors que 2 911 transplantations rénales ont été réalisées en 2007 en France, 3 510 nouveaux patients ont été inscrits sur liste d'attente durant cette période et 6 491 patients étaient en attente d'une greffe rénale au 1<sup>er</sup> janvier 2008 (données de l'Agence de la biomédecine<sup>13</sup>). Dans les régions contribuant au Réseau épidémiologie et information en néphrologie (Rein), le taux d'incidence annuel (par million d'habitants) de l'insuffisance rénale chronique traitée, standardisé sur l'âge et le sexe, est passé de 128,2 en 2002 à 139 en 2005 ; le nombre de personnes admises en affection longue durée pour insuffisance rénale chronique (ALD19) a doublé entre 2000 et 2005. Cette augmentation est principalement liée aux nouveaux cas d'insuffisance rénale chronique survenant chez des individus de plus de 60 ans. En conséquence, 3,3 patients sont aujourd'hui candidats pour 1 greffon utilisable dans l'année<sup>14</sup> (données de l'Agence de la biomédecine 2007). Cette situation épidémiologique nécessite l'accroissement des sources potentielles de greffons et à ce titre le développement d'une recherche clinique active permettant l'évaluation et l'optimisation des différentes stratégies destinées à accroître leur nombre. Parmi ces stratégies figurent l'utilisation de greffons à critère élargi, en particulier provenant de donneurs dits « marginaux », le développement de la greffe à partir de donneurs vivants (ABO compatible et incompatible) et le développement du prélèvement chez le donneur à cœur arrêté. Nous présentons ici dans chacune de ces situations, les résultats issus des

13. Voir le bilan 2007 des activités de prélèvement et de greffe rénale en France à l'adresse suivante : [http://www.agence-biomedecine.fr/fr/rapport\\_2007](http://www.agence-biomedecine.fr/fr/rapport_2007)

14. Le nombre total de candidats pour un greffon utilisable dans l'année permet de mesurer l'évolution de la pénurie de greffon.

données de la littérature, les perspectives de développement de ces différentes stratégies ainsi que les objectifs de recherche destinés à mieux définir ou améliorer leurs indications et leurs résultats.

## **Donneurs à critères dits « élargis » ou donneurs dits « marginaux »**

L'utilisation des greffons provenant de donneurs à critères dits « élargis » répond à une double contrainte : la nécessité d'une part d'augmenter le pool de greffons disponibles et d'autre part l'évolution épidémiologique de l'âge et des caractéristiques des donneurs au cours des dernières années. En France, l'âge moyen des donneurs est passé de 37 ans en 1996 à 42,1 ans en 2001 (Eggers, 1988). En 2005, 26,8 % des donneurs étaient âgés de plus de 60 ans (Gridelli et Remuzzi, 2000). La proportion de donneurs de moins de 25 ans est en constante baisse alors que la proportion des donneurs de plus de 55 ans ne cesse d'augmenter du fait de l'augmentation des causes de décès d'origine vasculaire (qui représente actuellement plus de 50 % des causes de décès en état de mort encéphalique). Ces nouvelles caractéristiques épidémiologiques ont rapidement confronté les équipes de transplantation à des questions nouvelles : définition des critères d'acceptabilité ou de refus de ces organes, résultats et surtout définition des stratégies d'optimisation de la prise en charge des transplantations avec de tels donneurs.

### **Définition des donneurs aux critères élargis**

C'est à partir de données rétrospectives issues des grands registres nord-américains UNOS (*United Network for Organ Sharing*) que les premières définitions des greffons marginaux ont été établies. Ainsi en 2002, le groupe de Port (Nyberg et coll., 2003) a identifié 4 facteurs associés de façon significative et indépendante à une diminution de la survie des greffons : l'âge du donneur supérieur à 40 ans ou inférieur à 10 ans ; une fonction rénale définie par une créatinine supérieure à 150  $\mu\text{mol/l}$  ; une histoire d'hypertension artérielle ; un décès par accident vasculaire cérébral. Les donneurs aux critères élargis ont alors été définis en utilisant un modèle de régression de Cox comme tout donneur dont l'organe entraîne un risque relatif de perte du greffon supérieur à 1,7 par rapport à un rein idéal. Ces donneurs incluent donc tous les donneurs de 60 ans et plus et ceux de 50 à 59 ans avec au moins deux facteurs de risque associés parmi les trois suivants : un décès de cause cérébro-vasculaire, un antécédent d'hypertension artérielle et une créatinine supérieure à 150  $\mu\text{mol/l}$  lors du prélèvement. Cette définition (Hariharan et coll., 1997) est aujourd'hui la plus utilisée pour la définition des greffons provenant de donneurs marginaux. D'autres études ont par la

suite confirmé l'utilisation de ces facteurs pour définir les reins marginaux. En 2003, Nyberg a confirmé la corrélation entre l'âge du donneur, le décès de cause cérébro-vasculaire, la fonction rénale avant transplantation, l'histoire d'hypertension artérielle (HTA) et la fonction précoce du greffon (Nyberg et coll., 2003). En France, une étude réalisée à partir des données rétrospectives centralisées auprès de l'Agence de la biomédecine a également retrouvé par une analyse multivariée que les décès par accident vasculaire cérébral, l'histoire d'HTA et la créatinine > 150 µmol/l étaient associés de façon indépendante à une diminution de la survie du greffon (Pessione et coll., 2003). En France, environ 30 % des transplantations rénales sont réalisées à partir d'un donneur aux critères élargis définis selon les critères de Port et Nyberg (données de l'Agence de la biomédecine, 2007).

### Devenir du greffon après greffe de rein marginal

La transplantation rénale a démontré son intérêt en termes d'amélioration de la qualité et de la durée de vie des patients avec une diminution du taux de mortalité des insuffisants rénaux chroniques terminaux allant de 82 % à 42 % selon les sous-groupes par rapport aux autres techniques de prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale (Rosengard et coll., 2002). Ce bénéfice pour les patients greffés avec un rein marginal est néanmoins clairement inférieur à celui obtenu chez les patients greffés avec un rein standard. En effet, Pessione et coll. (2003) ont mis en évidence un taux annuel de mortalité de 100 pour 1 000 patients-années dans le cas d'une greffe à partir d'un donneur marginal contre 48 pour 1 000 patients-années en cas de greffe avec un rein standard. La survie des patients à 1 an et 5 ans est respectivement de 90,6 % et 69 % en cas de greffon marginal et de 94,5 % et 81,2 % avec un rein standard. Une autre équipe a confirmé ces résultats avec une survie des patients à 5 ans de 74 % en cas de rein marginal contre 80 % avec un greffon optimal (Metzger et coll., 2003). Cependant, la survie des patients greffés avec un rein marginal est meilleure que celle des patients sur liste d'attente restant en dialyse avec un gain d'espérance de vie moyen de l'ordre de 5 ans (Metzger et coll., 2003). Des travaux récents ont fortement suggéré que le risque cardiovasculaire d'un patient transplanté est susceptible d'être influencé en partie par l'âge du donneur (Delahousse et coll., 2008). Les mécanismes impliqués n'ont pas été clairement identifiés et ces résultats doivent être confirmés par d'autres études cliniques.

Par définition, la plupart des données de la littérature confirment que la survie des greffons marginaux est inférieure à celle des reins considérés comme optimaux (Nyberg et coll., 2003). Selon les études de registre nord-américaines, la survie à long terme des greffons marginaux est inférieure de 5 à 15 % à celle des greffons dits optimaux (Chertow et coll., 1996 ; Wolfe et coll., 1999 ; Pessione et coll., 2003).

## **Optimisation des greffes à partir d'un donneur marginal**

Cette optimisation repose sur une double problématique : améliorer d'une part les stratégies d'évaluation des greffons marginaux et d'autre part réduire les facteurs d'agression vis-à-vis desquels un greffon marginal est plus sensible qu'un greffon optimal. Elle pose également la question de la pertinence des moyens de conservation actuellement disponibles.

### ***Sélection du donneur***

La plupart des scores utilisés pour définir les donneurs marginaux négligent les critères histologiques de l'organe transplanté tels qu'ils sont susceptibles d'être évalués par une évaluation préimplantatoire. Un score histologique simple (Remuzzi et coll., 2006) a été proposé et analyse trois compartiments (glomérulaire, tubulo-interstitiel et vasculaire) pour prédire la survie du greffon. L'étude de Remuzzi montre une meilleure survie à 36 mois des patients dont le greffon a été sélectionné à l'aide de biopsie mais des inconnues subsistent néanmoins quant à l'utilisation pratique de cette méthode : consensus sur le type de score à utiliser, problème logistique d'une analyse histologique d'urgence...

### ***Sélection du receveur***

Les reins provenant de donneurs marginaux présentent des lésions chroniques en particulier glomérulaires et tubulo-interstitielles susceptibles de réduire les performances du greffon. Il a donc été logiquement suggéré de proposer les greffons de donneurs âgés à des receveurs ayant de faibles besoins métaboliques (Cecka, 1999 ; Bodingbauer et coll., 2006). Une telle stratégie est d'autant plus justifiée que des résultats récents ont suggéré que les greffons provenant de donneurs âgés sont susceptibles d'induire une réponse allo-immune plus importante (Reutzel-Selke et coll., 2007). Il est néanmoins important de noter que les besoins métaboliques d'un receveur conditionnent davantage le succès de la greffe que l'âge et que des critères tels que l'appariement des surfaces corporelles entre donneur et receveur ont intérêt à être pris en compte pour éviter la survenue de lésions précoces d'hyperfiltration (Moreso et coll., 1998).

### ***Immunosuppression***

Les lésions histologiques présentes sur les greffons de donneurs marginaux sont susceptibles d'augmenter la sensibilité de ces derniers à la toxicité rénale des anticalcineurines (Suarez et coll., 1999). Une prévention de cette néphrotoxicité implique donc l'utilisation de protocoles d'immunosuppression sans utilisation ou avec une réduction ou un arrêt précoce de ce type d'immunosuppresseurs. Les résultats de ces protocoles sont présentés dans le chapitre consacré à l'immunosuppression. De manière plus spécifique, des protocoles d'immunosuppression sans anticalcineurines ont été utilisés chez le receveur bénéficiant d'une bigreffe de reins marginaux avec des résultats

montrant alternativement un avantage clair (Shaffer et coll., 2003 ; Furian et coll., 2007) ou une absence de bénéfice (Cruzado et coll., 2007) par rapport aux protocoles conventionnels. De nouveaux protocoles utilisant les agents inhibiteurs de la voie mTOR (sirolimus et everolimus) ou les agents bloquant la co-stimulation (belatacept) sont actuellement en cours d'études chez les patients transplantés avec un rein provenant d'un donneur marginal.

### **Préservation du greffon marginal**

Les greffons provenant de donneurs marginaux sont plus sensibles aux effets des lésions d'ischémie/reperfusion que les greffons provenant de reins considérés comme optimaux. Ceci est bien démontré par les résultats de l'ensemble des études qui mettent clairement en évidence une incidence accrue des reprises retardées de fonction de ce type de greffons (Shoskes et coll., 1998 ; Ojo et coll., 2001 ; Rosengard et coll., 2002).

Réduire les temps d'ischémie froide et optimiser les conditions de préservation d'un greffon marginal sont des objectifs primordiaux pour réduire les conséquences des lésions liées aux phénomènes d'ischémie et de reperfusion. Une réduction significative des temps d'ischémie est à la base du projet « *Eurotransplant senior program* » qui propose les greffons de donneurs âgés de plus de 65 ans à des receveurs eux-mêmes âgés de plus de 65 ans avec pour objectif de limiter la durée d'ischémie froide à environ 12 h. Un tel programme a permis une augmentation de 79 à 86 % de la survie des greffons à 1 an. Un autre progrès également significatif est lié à la possibilité récente de perfuser les reins avec une machine à perfusion pulsatile qui améliore les conditions de conservation de l'organe (Penfield et coll., 1999). Ces études ont montré que l'utilisation de la machine permettait de réduire le retard de reprise de fonction avec vraisemblablement un effet sur la survie du greffon. D'autres stratégies utilisent des agents protecteurs dans le but de protéger des lésions de reperfusion, comme les antioxydants de type superoxyde dismutase (Burdick et coll., 1997) ou les antagonistes des récepteurs du PAF (*Platelet Activating Factor*) (Suarez et coll., 1999).

### **Bigreffe**

La transplantation de deux greffons marginaux provenant du même donneur à un même receveur est une approche particulièrement intéressante. L'augmentation de la masse néphronique ainsi transplantée permet de compenser les performances jugées médiocres d'un greffon et qui n'aurait pas été proposé aux équipes de transplantation en simple greffe.

Les premiers résultats de bigreffe (Lu et coll., 1999 ; Andres et coll., 2000) sont encourageants avec une diminution de l'incidence de reprise retardée de fonction rénale, une meilleure fonction rénale et une meilleure survie du greffon par rapport aux donneurs du même âge avec simple greffe (Andres et

coll., 2000). Des résultats à plus long terme confirment la valeur de cette stratégie mais avec une forte incidence de non reprise de fonction rénale primaire (Tan et coll., 2004). Dans une étude rétrospective, l'UNOS a comparé 403 doubles greffes (âge moyen du donneur de 60,8 ans) avec 11 033 simples greffes. Le devenir est le même que les simple greffes à partir de donneurs de plus de 55 ans (Tan et coll., 2004).

Il reste cependant à définir les critères justifiant une simple ou une double greffe pour comparer les bénéfices et effets secondaires de chaque stratégie. Remuzzi et coll. (1999), dans une étude prospective, ont comparé l'intérêt de critères cliniques (âge du donneur supérieur à 60 ans, diabète ou HTA chez le donneur, protéinurie supérieure à 3 g/24 h) ou de critères histologiques pour définir la meilleure stratégie d'utilisation d'un greffon marginal (simple greffe, bigreffe ou refus). La survie des greffons en cas de double greffe après évaluation histologique était équivalente à la survie des greffons en cas de simple greffe avec donneurs plus jeunes. Les critères histologiques semblent donc être plus appropriés que les critères cliniques et pourraient être plus largement utilisés pour définir l'indication de greffe (simple ou bigreffe).

En résumé, l'utilisation de greffons provenant de donneurs marginaux répond donc à un besoin et offre une source aujourd'hui incontournable de greffons. L'optimisation de la prise en charge de tels donneurs implique évidemment la mise en place d'une logistique et d'axes de recherche spécifiques. Ils ont pour objectifs d'améliorer les conditions de préservation en menant des politiques de réduction systématique des temps d'ischémie froide, en diffusant l'utilisation des machines de perfusion pour l'évaluation et l'amélioration des performances de l'organe transplanté, en précisant la place de l'histologie pour l'indication des types de greffe (simple ou bigreffe) et bien évidemment en développant des protocoles d'immunosuppression adaptés aux receveurs de ce type de greffon, en partenariat avec l'industrie. Une évaluation de l'alloréactivité est également indispensable pour préciser le risque immunologique d'un patient receveur d'un greffon marginal.

## Donneurs vivants

Marginale en France jusqu'à la révision des lois de bioéthique (août 2004), la transplantation réalisée à partir de donneurs vivants (TDV) connaît en France un développement significatif depuis cette période, en particulier par la transplantation à partir de donneurs génétiquement non apparentés mais liés affectivement. Ces donneurs sont déjà utilisés dans d'autres pays, en particulier aux États-Unis où leur profil a considérablement changé depuis la publication de Terasaki et coll. en 1995, rapportant les excellents résultats de la transplantation entre conjoints. C'est ce type de TDV et plus encore

les transplantations réalisées à partir d'un donneur vivant non apparenté autre que le conjoint qui ont le plus progressé ces dernières années. Elles représentaient respectivement, dans le registre UNOS, 11,6 et 20,9 % du nombre total des TDV nord-américaines en 2004. Dans la même période, le pourcentage des TDV à partir des donneurs classiques a diminué de façon particulièrement marquée pour les donneurs parentaux et les membres de la fratrie.

Les publications rapportant l'expérience de TDV de différents pays, qu'elles soient monocentriques ou proviennent de l'analyse d'un registre national, montrent toutes que la survie du greffon rénal issu d'un donneur vivant est significativement meilleure que celle du greffon de donneur décédé. En France, la survie du greffon issu d'un donneur vivant est de 90 % à cinq ans et de 80 % à dix ans, *versus* respectivement 80 et 63 % pour la transplantation à partir d'un donneur décédé (rapport 2006 de l'Agence de la biomédecine). Les données 2007 du registre nord-américain UNOS sont elles aussi très en faveur de la TDV : 97,3 % de survie de greffon à un an et 80,2 % à cinq ans *versus* respectivement 90 et 67,5 % pour les transplantations d'origine cadavérique. Par ailleurs, sur une série de 2 500 TDV réalisées de 1960 à nos jours, l'équipe de Minneapolis rapporte une meilleure survie du greffon rénal, qui persiste après exclusion des décès, ainsi qu'une survie du patient significativement supérieure à celle des greffes de donneur décédé (Matas et coll., 2001). La survie du greffon progresse régulièrement à chaque décennie, passant de 50 % à huit ans chez les patients transplantés dans les années 1960, à 80 % pour les greffes effectuées après 1990. La TDV à partir d'un membre de la fratrie HLA-identique est toujours celle qui donne les meilleurs résultats et la différence dans la survie du greffon est statistiquement significative par rapport aux autres donneurs vivants (Matas et coll., 2001). Il n'existe, en revanche, aucune différence significative entre les TDV réalisées à partir de ces autres donneurs (donneur parental, de la fratrie non HLA-identique, conjoint, donneur non apparenté autre) qui ont toutes une survie significativement supérieure à celle des greffes de donneur décédé. Terasaki et coll. (1995) ont montré dans la première publication de l'UNOS sur les résultats de la transplantation entre conjoints, que lorsqu'on analyse la survie du greffon en fonction des principaux paramètres qui la déterminent, compatibilité HLA et démarrage du greffon, la courbe de survie à trois ans est superposable à celle de la meilleure des transplantations cadavériques, c'est-à-dire où il n'existe aucune incompatibilité HLA et où le démarrage de la diurèse est immédiate (Terasaki et coll., 1995). Les raisons qui expliquent de tels résultats sont multiples.

### Qualité du greffon

Le donneur vivant est une personne en bonne santé, ayant une fonction rénale normale, ne présentant aucun marqueur de néphropathie, indemne

de toute maladie cardiovasculaire. À l'inverse, le donneur décédé est de plus en plus souvent un donneur âgé (en 2005, 26,9 % des donneurs avaient plus de 60 ans), ayant les caractéristiques du donneur marginal (décédé d'un accident vasculaire cérébral (AVC) et/ou présentant une HTA, une cardiopathie, une maladie vasculaire périphérique, une créatininémie supérieure ou égale à 150 µmol/l). Les organes des donneurs marginaux sont généralement attribués à des receveurs âgés, mais la pénurie actuelle fait qu'il devient courant que des receveurs de moins de 50 ans en deviennent aussi destinataires. Le registre de l'UNOS a analysé la survie du greffon en fonction de la « qualité » du donneur, marginal, non marginal ou vivant et montre que les meilleurs résultats sont obtenus par la TDV<sup>15</sup>.

### **Absence de mort encéphalique**

L'un des avantages majeurs de la transplantation rénale à partir d'un donneur vivant est d'éviter les conséquences pour le greffon de la mort encéphalique. En effet, la mort encéphalique s'accompagne d'une défaillance hémodynamique aiguë multifactorielle dont les mécanismes sont dominés par une réaction inflammatoire liée aux phénomènes d'ischémie/reperfusion faisant suite à l'orage neurovégétatif et cytokinique et à un diabète insipide presque constant. Le diabète insipide est à l'origine d'une diurèse hypotonique, massive, inappropriée. Il peut aboutir, outre l'hypovolémie, à des désordres métaboliques sévères, tels que l'hyper-osmolarité, l'hypernatrémie, l'hypokaliémie, l'hypermagnésémie, l'hypophosphorémie, l'hypocalcémie.

Le passage en mort encéphalique a été décrit comme un orage hormonal et cytokinique, entraînant à la fois une ischémie tissulaire et le développement d'une réaction inflammatoire au niveau des organes ischémiques. Le greffon rénal est également soumis aux lésions induites par sa conservation et sa reperfusion, où intervient la durée de l'ischémie froide. Cet état inflammatoire va retarder le démarrage du greffon, créer un microenvironnement favorable à l'éclosion du rejet aigu et laisser des lésions de fibrose cicatricielle. Les effets délétères de l'ischémie froide prolongée et du retard au démarrage du greffon sur sa survie à long terme sont bien connus en transplantation cadavérique.

### **Caractère programmé de la greffe**

Une chirurgie programmée a des avantages certains chez des patients âgés et/ou présentant des facteurs de risque anesthésiques, qu'il est possible de mieux préparer à l'intervention.

## Bénéfice d'une greffe préemptive

Dans le contexte de pénurie d'organes actuelle, il est rare que les transplantations réalisées sans dialyse préalable ne soient pas des TDV.

Des publications émanant de l'UNOS ont été les premières à signaler que les patients recevant un organe de donneur cadavérique sans passer par la dialyse avaient une survie du greffon significativement meilleure que celle des patients transplantés après dialyse (respectivement 78 et 58 % à quatre ans, 63 et 29 % à dix ans) (Meier-Kriesche et Kaplan, 2002). La survie du greffon était d'autant plus basse que la dialyse avait été longue. Une étude de l'Agence de la biomédecine, comparant la survie du greffon de patients hémodialysés, en dialyse péritonéale ou non dialysés avant la greffe (transplantation cadavérique), arrive aux mêmes conclusions (Chalem et coll., 2005). Le paramètre absence ou durée de la dialyse avant la greffe est souvent cité parmi les facteurs déterminant la survie du greffon. Ce paramètre a été spécifiquement étudié chez des receveurs d'une TDV (Mange et coll., 2001) pour lesquels le risque de perte du greffon, si la TDV est réalisée sans période de dialyse préalable, est réduit de 52 % dans la première année postgreffe, puis de 82 à 86 % dans les années suivantes. Le risque de rejet aigu augmenterait de façon linéaire avec la durée de la dialyse.

## Compatibilité HLA

Il est important de répéter que, hormis la TDV HLA-identique, les TDV issues des autres types de donneurs vivants aboutissent toutes à des résultats similaires, ce qui signifie que la compatibilité HLA ne joue pas de rôle significatif. Plus encore, dans les TDV entre conjoints ou issus de donneurs vivants non apparentés, il n'existe aucune différence dans la survie du greffon ni dans la demie-vie des greffons si les patients sont analysés selon la compatibilité HLA, alors que cette compatibilité a un rôle majeur dans les greffes de donneur décédé (Terasaki et coll., 1995). Là encore, les receveurs d'un greffon de donneur vivant ayant cinq ou six incompatibilités avec leur donneur ont une survie du greffon et une demi-vie du greffon similaire à celle des receveurs d'un greffon cadavérique HLA-identique (Terasaki et coll., 1995).

Un certain nombre d'études signalent en revanche que le nombre de rejets aigus augmente avec le nombre d'incompatibilités HLA (Pena de la Vega et coll., 2004).

## Rejet aigu

Comme en transplantation à partir de donneur cadavérique, le rejet aigu en TDV est retrouvé, dans la grande majorité des publications, comme influençant

très significativement la survie du greffon à long terme mais pas à court terme (Fuller et coll., 2004). Une étude japonaise, ayant analysé 1 100 TDV, a chiffré la différence de survie du greffon à 20 % à dix ans entre patients n'ayant pas présenté d'épisode de rejet aigu et ceux ayant présenté au moins un épisode (Toma et coll., 2001). Dans cette étude comme dans la plupart des études nord-américaines, la fréquence du rejet aigu en TDV est au mieux superposable (14 % des patients) et souvent plus élevée (30 à 50 %) que celle que nous connaissons en France en transplantation cadavérique (< 15 %). L'âge moins élevé des donneurs et des receveurs, l'absence de mort encéphalique et la faible incidence des reprises retardées de fonction du greffon expliquent néanmoins pourquoi les survies des greffons restent meilleures que celles observées à partir de donneur cadavérique.

### **Reprise retardée de fonction**

Le retard au démarrage du greffon est rare dans les TDV (< 10 %) (Gjertson et Cecka, 2000). Cependant, lorsqu'il est présent, il constitue un déterminant significatif de la survie à un an du greffon. L'étude de Minneapolis précédemment citée en fait même le seul et unique facteur de la survie du greffon à un an (Matas et coll., 2001).

### **Immunisation anti-HLA pré-greffe**

Plusieurs études ont retrouvé un effet de l'immunisation anti-HLA pré-greffe (taux d'anticorps supérieur à 30 %) (Bunnapradist et coll., 2003), du nombre de grossesses et de transfusions sanguines sur le devenir de la greffe (Foss et coll., 1998). C'est le cas particulièrement dans le contexte de greffes entre époux et de donneur non apparenté. Suivant les études, le sexe féminin du receveur a ou non une influence défavorable significative sur le devenir de la greffe, ce qui peut être expliqué par la présence d'une immunisation ignorée de la receveuse vis-à-vis des antigènes HLA de son donneur, lorsqu'il s'agit de son conjoint ou d'un de ses enfants (Gjertson et Cecka, 2000). À l'heure actuelle, il peut être évité de transplanter dans cette situation où le risque de rejet vasculaire et de perte du greffon est grand, grâce aux nouvelles techniques très sensibles de recherche des anticorps anti-HLA et à la pratique du *crossmatch* (contrôle de compatibilité) lymphocytaire en cytométrie de flux, plus sensible que la lymphocytotoxicité classique. L'utilisation de ces tests est recommandée par l'Agence de la biomédecine.

### **Âge du donneur**

L'âge du donneur est un paramètre qui doit nous intéresser, car en autorisant le conjoint ou les grands-parents à être donneurs, la loi de bioéthique

nous donne l'occasion d'avoir une proposition de don de personnes âgées de 60-65 ans, voire plus. La littérature est unanime sur le fait que la survie du greffon est significativement diminuée lorsque le donneur est âgé de plus de 50 ans dans certaines études (Terasaki et coll., 1995), 55 ans, 60 ans ou 65 ans dans d'autres (Matas et coll., 2001 ; Toma et coll., 2001 ; Gill et coll., 2006). Cependant, la survie du greffon de donneur vivant âgé est toujours supérieure à celle du rein d'un donneur décédé de même âge (Terasaki et coll., 1995). Il a été montré que le débit de filtration glomérulaire du greffon d'un donneur vivant âgé ( $\geq 50$  ans) est inférieur à celui du greffon d'un donneur jeune ( $94 \pm 12$  versus  $108 \pm 17$  ml/min), mais que l'hypertrophie compensatrice après la néphrectomie est du même ordre dans les deux catégories d'âge (Pena de la Vega et coll., 2004). À 12 et 24 mois post-greffe, il existe une corrélation inverse entre le niveau du débit de filtration glomérulaire du receveur et l'âge du donneur (Pena de la Vega et coll., 2004).

### Âge du receveur

L'âge du receveur supérieur ou égal à 55 ans a été trouvé dans une analyse multivariée de l'UNOS comme un facteur indépendant de perte du greffon de donneur vivant (Delahousse et coll., 2008). Dans l'étude de Minneapolis (Matas et coll., 2001), les facteurs d'échec à long terme pour les patients ayant un greffon fonctionnel à un an post-greffe sont un tabagisme actif au moment de la transplantation et la présence d'une pathologie vasculaire avant la greffe. Il est intéressant de souligner que ces paramètres sont également ceux déterminant la survie du patient et du greffon chez les patients âgés recevant un greffon cadavérique. Il n'empêche que la TDV chez un receveur âgé est une option parfaitement valable, qui doit être envisagée comme chez les patients plus jeunes. Les données de l'UNOS vont dans ce sens : la survie du patient ayant reçu un transplant d'un donneur vivant est supérieure à celle des patients de même âge transplantés avec un rein de donneur décédé, qu'il soit marginal ou non. Ainsi, les patients de 50 à 64 ans recevant une TDV ont une survie supérieure à celle des patients de 35 à 49 ans recevant un rein marginal et superposable à celle des 35-49 ans recevant un rein non marginal.

La TDV est donc la transplantation qui donne les meilleurs résultats, toujours supérieurs à ceux de la transplantation à partir d'un donneur décédé, même lorsque celle-ci est la transplantation idéale et rare dans la pratique quotidienne, d'un greffon HLA-identique et dont le démarrage est immédiat. Ce constat est à replacer dans le contexte actuel de pénurie d'organes où les donneurs sont de plus en plus âgés et la qualité des greffons de plus en plus limite. Bénéficiaire d'une TDV signifie pour les patients une transplantation qui dure longtemps et dans de bonnes conditions de fonction rénale et la TDV devrait donc toujours être la première option envisagée. La TDV représente également une situation idéale pour les stratégies

d'immuno-intervention visant à induire une tolérance spécifique du donneur aux alloantigènes du donneur. L'évaluation à long terme du devenir des donneurs par la mise en place de registres nationaux est également impérative.

Concernant le donneur, et même s'il n'existe pas par définition de risque nul de morbi-mortalité dans la procédure de don, il ressort de la littérature que ce risque est extrêmement faible (Hourmant, 2008). La mortalité per- et péri-opératoire a été estimée à 0,03 % et le risque de complications graves, nécessitant ou ne nécessitant pas de reprise chirurgicale, entre 0,3 et 1 %. À long terme, la survie de ces donneurs, qui ont été sélectionnés sur des critères cliniques (absence d'hypertension artérielle, de diabète, de dyslipidémie...) est même supérieure à celle de la population générale de même âge. La fonction rénale post-don atteint 75 % de la fonction pré-don et dérive avec l'âge, mais guère plus, comme chez toute personne possédant ses deux reins. Même si des protéinuries significatives (> 1 gr/j) chez 3 % des donneurs et des cas d'insuffisance rénale terminale ont été rapportés, le risque rénal reste lui aussi très faible.

## **Donneurs vivants ABO incompatibles**

Jusqu'à présent, les donneurs candidats à une greffe de type TDV devaient être ABO compatibles avec le receveur, ce qui entraînait inéluctablement une réduction importante du nombre de transplantations réalisées en particulier pour les greffes entre individus non appariés génétiquement. Cependant, la transplantation à partir de donneurs ABO incompatibles est de pratique courante et ancienne dans d'autres pays, en particulier le Japon et les États-Unis.

Au Japon (Tanabe et coll., 1998 ; Aikawa et coll., 2004), les résultats à long terme ont été publiés récemment, dans un article comparant 441 cas de transplantations ABO incompatibles réalisées entre 1989 et 2001 à 1 055 cas de transplantations ABO compatibles réalisées à la même époque (Takahashi et coll., 2004). Ces 441 cas représentent 89 % de toutes les transplantations ABO incompatibles faites au Japon pendant cette période. Les survies des patients et des greffons n'étaient pas significativement différentes 9 ans après la greffe (84 et 89 % pour les patients ABO incompatibles et compatibles respectivement, 59 et 57 % pour les greffons), même s'il y avait une tendance à une survie du greffon à 1 an inférieure dans le groupe ABO incompatible. Ces résultats étaient obtenus avec un traitement immunosuppresseur relativement lourd comprenant notamment des échanges plasmatiques et une splénectomie systématique au moment de la transplantation. Malgré cela, les complications infectieuses ou tumorales n'étaient pas différentes de la population contrôle.

De même, un groupe belge a réalisé entre 1982 et 1989, 39 transplantations ABO-incompatibles avec d'excellents résultats, en pratiquant également une splénectomie du receveur (Squifflet et coll., 2004).

Du fait de la pénurie d'organes, de tels programmes de transplantations ABO incompatibles ont été lancés dans les 5 dernières années aux États-Unis. L'immunosuppression n'est pas différente de celle reçue par des sujets à haut risque en transplantation, à l'exception de la splénectomie initiale. Les résultats à moyen terme sont également comparables à ceux des transplantations ABO compatibles (Gloor et coll., 2003).

La nécessité de la splénectomie a été récemment remise en cause, notamment grâce à l'utilisation d'un nouvel agent immunosuppresseur ciblant de manière spécifique les populations lymphocytaires B : l'anticorps anti-CD20 (Rituximab). Ceci a permis d'obtenir dans la population traitée un excellent profil de tolérance et de bien cerner les effets secondaires de ce produit. L'utilisation de cet anticorps a conduit à la réalisation de transplantations ABO incompatibles sans splénectomie, avec des succès tout à fait comparables aux greffes avec splénectomie systématique (Gloor et coll., 2005). Un protocole national visant à évaluer les résultats de la greffe ABO incompatible avec donneur vivant est actuellement en cours en France.

## Prélèvement à cœur arrêté

Le prélèvement d'organes sur des donneurs à cœur arrêté n'est pas nouveau puisque historiquement, les premières greffes et notamment, la première greffe de cœur du professeur Barnard (Le Cap 1967) ont été faites à partir de donneurs de ce type. Entre 1970 et 1990, ce type de prélèvement est resté confiné à certaines équipes européennes ou à des pays n'ayant pas accès au prélèvement sur des sujets en état de mort encéphalique, comme le Japon. Les premiers résultats publiés montraient que les greffons rénaux issus de ce type de donneurs donnaient de moins bons résultats que ceux provenant de donneurs en état de mort encéphalique (Casavilla et coll., 1995 ; Balupuri et coll., 2000) avec notamment un plus grand nombre de non-fonction primaire et de reprise retardée de fonction des greffons. Ces résultats se sont nettement améliorés et de nombreux pays ont développé des programmes de prélèvement sur donneurs à cœur arrêté. Cette technique est donc à reconsidérer sous l'angle de la faisabilité, des résultats et de leurs conséquences éthiques et juridiques.

## Identification des donneurs potentiels

Il s'agit de sujets en arrêt cardiaque irréversible. Ces donneurs ont été classés en cinq catégories clairement identifiées (classification dite de Maastricht)

(tableau 11.I). En France, seules les catégories I, II et IV ont été retenues. La classification décrit des situations cliniques différentes. La catégorie III est de fait assimilable à un arrêt de soins et correspond aux donneurs à cœur arrêté dits « contrôlés ». Les catégories I et II posent le problème de l'ischémie chaude acceptable et le problème du moment du recueil auprès de la famille de la non opposition du donneur. Sur le plan du prélèvement, les catégories I et II sont plus délicates en termes d'organisation, puisqu'il s'agit de situations difficiles à contrôler (donneurs à cœur arrêté dits « non contrôlés ») et qui dépendent largement des conditions de prise en charge par les transports d'urgence (Sanchez-Fructuoso et coll., 2000).

**Tableau 11.I : Classification des donneurs à cœur arrêté (Van Raemdonck et coll., 2004)**

Catégories	Critères
I	Arrêt cardiaque constaté en dehors de tout secours médical ou paramédical et s'avérant immédiatement ou secondairement irréversible
II	Arrêt cardiaque survenu en présence de secours, dont la réanimation après massage cardiaque et respiration artificielle s'avère vouée à l'échec
III	Arrêt cardiaque irréversible survenu après arrêt programmé des soins
IV	Arrêt cardiaque irréversible survenant au cours d'un état de mort encéphalique primitive, pendant sa prise en charge en réanimation
V	Équivalent du groupe II, mais survenant en intra-hospitalier

En France, seuls les donneurs des catégories I, II et IV peuvent être prélevés.

### Devenir du greffon après greffe de rein de donneur à cœur arrêté

La non-fonction primaire ou absence durable et définitive de fonction du greffon est en rapport avec des lésions histologiques de nécrose corticale, stade ultime et non réversible de la nécrose tubulaire aiguë et principalement liée à la durée d'ischémie chaude (> 30 min). D'après les données récentes de la littérature, son incidence est de l'ordre de 4 à 6 % pour les donneurs à cœur arrêté et s'avère désormais comparable à celle observée pour les donneurs à cœur battant (Cho et coll., 1998 ; Metcalfe et coll., 2001 ; Weber et coll., 2002 ; Cooper et coll., 2004 ; Sanchez-Fructuoso et coll., 2006). Le taux de reprise retardée de fonction du greffon, définie par la nécessité d'au moins une séance de dialyse dans la première semaine de la greffe, est habituellement un facteur prédictif de la survie des greffons rénaux indépendamment d'altérations (Shoske et Cecka, 1998). Son incidence reste significativement plus importante, de 50 à 100 %, en cas de donneur prélevé à cœur arrêté, *versus* 20 à 60 % en cas de prélèvement sur donneurs à cœur battant. Du point de vue histologique, sa survenue correspond principalement à des lésions de nécrose tubulaire aiguë, comme l'ont démontré

Gok et ses collaborateurs sur des biopsies faites au moment du déclampage de l'artère du greffon (Gok et coll., 2002). Les auteurs retrouvent la présence plus fréquente dans le groupe « donneurs à cœur arrêté » que dans le groupe « donneurs à cœur battant » de lésions de nécrose tubulaire aiguë (96,8 *versus* 61,1 %,  $p < 0,005$ ) et de débris nécrotiques tubulaires (83,3 *versus* 11,1 %,  $p < 0,0001$ ). Cette différence significative est due principalement aux effets délétères de l'ischémie chaude, indépendamment d'autres facteurs bien identifiés en cas de donneurs en mort encéphalique comme la durée d'ischémie froide, l'âge ou le terrain vasculaire du donneur ou les lésions dites d'ischémie/reperfusion lors du déclampage. En deuxième lieu, plusieurs groupes (Brook et coll., 2003 ; Gagandeep et coll., 2006 ; Sanchez-Fructuoso et coll., 2006) ont comparé la survie des greffons rénaux ayant présenté un retard de fonction et constatent que les greffons du groupe « donneurs à cœur arrêté » ont une meilleure survie que ceux issus de donneurs en mort encéphalique. Dans leur étude, Brook et coll. (2003) décrivent une survie du greffon à trois ans de 84 % *versus* 73 % ( $p < 0,05$ ) et à six ans de 84 % *versus* 62 % ( $p < 0,05$ ). Parmi les hypothèses émises pour expliquer le meilleur pronostic concernant le retard de fonction du greffon, en cas de donneurs à cœur arrêté, Takada et coll. (1998) évoquent les effets à long terme sur le greffon des profondes perturbations hémodynamiques, inflammatoires et métaboliques secondaires à la libération massive de cytokines pro-inflammatoires, lors du passage en mort encéphalique (Takada et coll., 1998). Cet « orage cytokinique » est responsable de lésions considérées potentiellement tout aussi sévères que celles engendrées par l'ischémie chaude. Il faut rester vigilant sur les facteurs de confusion potentiels dans la comparaison des deux populations, les greffons issus de donneurs à cœur arrêté sont plus jeunes, ont une ischémie froide plus courte et reçoivent plus souvent une induction par des agents lymphodépétants permettant une introduction différée des anticalcineurines.

Toutes les publications font état de taux de survie des greffons à un, cinq et dix ans identiques et de fonctions des greffons comparables (Metcalf et coll., 2001 ; Gok et coll., 2002 ; Weber et coll., 2002 ; Chapman et coll., 2006 ; Sanchez-Fructuoso et coll., 2006), que le donneur décédé soit en mort encéphalique ou à cœur arrêté. Gagandeep et coll. (2006), dans leur analyse du registre UNOS, ont comparé le devenir des 75 875 greffons prélevés sur donneurs en mort encéphalique et des 2 136 greffons prélevés sur donneurs à cœur arrêté aux États-Unis entre janvier 1995 et décembre 2004 (Gagandeep et coll., 2006). Les auteurs concluent que l'utilisation d'un greffon rénal prélevé sur un donneur à cœur arrêté n'est pas un facteur de risque de perte du greffon après ajustement sur les facteurs de confusion habituels comme l'âge du receveur, le taux d'anticorps anti-HLA, la durée en liste d'attente, l'âge du donneur ou encore l'ischémie froide. Ces bons résultats s'expliquent par une meilleure sélection des donneurs et des receveurs, le respect des délais d'ischémie chaude et froide et l'apparition d'innovations thérapeutiques importantes dans la prise en charge du donneur et de ses

organes (Gagandeep et coll., 2006). La sélection des donneurs est une étape capitale pour le succès de la greffe à partir d'un donneur à cœur arrêté. Il s'agit de limiter l'accumulation de facteurs de risque, désormais bien identifiés, tels que la présence de lésions de glomérulosclérose et de fibrose, mais aussi d'antécédents cardiovasculaires dont la fréquence augmente proportionnellement avec l'âge chez le donneur. Pour répondre à ces exigences, le protocole médical rédigé par le comité de pilotage sous l'égide de l'Agence de la biomédecine exclut les donneurs de plus de 55 ans, présentant des facteurs de risque vasculaires et décédés des suites d'un AVC.

### **Durée d'ischémie froide et chaude : un problème majeur**

Dans le cas des donneurs à cœur arrêté dits « non contrôlés » (hors catégories III et V de Maastricht), il est souvent difficile de respecter les délais établis d'ischémie chaude. Les lésions entraînées et corrélées au temps d'ischémie chaude secondaire à l'asystolie sont pourtant un élément limitant pour l'utilisation de greffons rénaux issus de donneurs à cœur arrêté avec une survie à un an des greffons rénaux qui passe de 82-85 % à 66 % quand l'ischémie chaude dépasse 30 min (Teraoka et coll., 2004). Le délai d'ischémie chaude varie d'une étude à l'autre, en moyenne entre 30 et 45 min pour les donneurs dits non contrôlés, mais il est probable que son impact dépende également de la présence d'autres facteurs de risque liés au donneur comme l'âge ou les antécédents cardiovasculaires. Au même titre, la durée d'ischémie froide représente un facteur pronostique et logistique majeur. Gonzalez-Segura et coll. (1998) ont démontré que pour une ischémie chaude fixe à 45 min, la survie des greffons à cinq ans est nettement altérée pour une ischémie froide supérieure à 22 heures (Gonzales-Segura et coll., 1998). Dans l'objectif de ne pas perdre du temps en régulation de l'attribution des organes et risquer d'allonger l'ischémie froide, les greffons prélevés sur donneurs à cœur arrêté sont exclus de la proposition aux catégories prioritaires et proposés d'abord à l'échelon local. À partir des expériences internationales, un certain nombre de recommandations sur les délais d'ischémie tolérables en regard du bénéfice/risque attendu sur la fonction du greffon ont été émises (Antoine et coll., 2008) :

- la durée d'asystolie complète sans massage cardiaque et ventilation inférieure à 30 min ;
- le temps entre le début de l'arrêt cardiaque, son traitement, la « période d'observation », le transfert avec reprise des manœuvres et la mise en place des moyens de préservation des organes inférieur à 120 min (150 min en cas d'utilisation d'une planche à masser, conseillée pour optimiser la qualité du massage cardiaque) ;
- le temps entre le début des manœuvres de préservation des organes et le prélèvement inférieur à 180 min ;
- la réalisation de la greffe en urgence à toute heure du jour ou de la nuit pour obtenir une durée d'ischémie froide inférieure à 18 heures.

## Sélection du receveur

Les critères de sélection des receveurs sont fondés sur la réduction des facteurs de risque connus en transplantation rénale, comme l'âge, l'immunisation anti-HLA ou la présence d'une artériopathie.

Le choix d'un patient non immunisé, en attente d'une première greffe a pour but de cibler une population à moindre risque de rejet, de permettre de ne pas attendre le résultat du *crossmatch* et ainsi, de diminuer potentiellement la durée d'ischémie froide. Le critère d'âge a été posé arbitrairement à cette étape initiale du protocole à 60 ans, l'âge du receveur apparaissant dans certaines études comme un facteur de mauvais pronostic pour la survie du greffon (Teraoka et coll., 2004). Les receveurs âgés bénéficient déjà d'une amélioration d'accès à la greffe par l'adéquation à l'âge appliqué dans le score d'attribution des greffons rénaux et par le programme national « Bigreffe ». De plus, le protocole prévoit une induction par agents lympho-déplétants permettant l'introduction différée d'anticalcineurine, stratégie immunosuppressive discutée chez le receveur âgé.

## Innovations thérapeutiques décisives dans l'amélioration des résultats des greffes à partir de donneur à cœur arrêté

La technique de préservation des organes sur un donneur à cœur arrêté peut être réalisée soit par voie inguinale ou fémorale en service de réanimation, soit par voie aortique au bloc opératoire. L'utilisation de la sonde de Gillot est la technique de référence et correspond à la mise en place, par artériotomie, d'un cathéter à double ballonnet triple lumière, après la déclaration du décès et sous massage cardiaque. Le refroidissement des reins est assuré par la perfusion d'un liquide de conservation de quatrième génération.

Depuis peu, la circulation extracorporelle (CEC) apparaît comme une alternative potentielle à la perfusion et au refroidissement des reins par la sonde de Gillot. Cette technique permet la recirculation dans tout le corps du sang du sujet décédé, oxygéné régulièrement et maintenu à une température choisie. L'abord chirurgical pour la canulation des vaisseaux est sensiblement le même que pour une sonde de Gillot, mais les téguments restent colorés grâce à la circulation sanguine. La CEC peut être maintenue le temps nécessaire pour recueillir le témoignage des proches, en sachant que certaines équipes utilisent une CEC hypothermique et partielle (ballonnet d'occlusion aortique sous diaphragmatique) limitant le délai imparti à environ trois heures (Valero et coll., 2000 ; Sanchez-Fructuoso et coll., 2006). Valero et coll. (2000) ont comparé le taux de non-fonction primaire, de non-reprise immédiate de fonction et la survie à un et cinq ans des greffons rénaux préservés selon trois techniques de préservation : perfusion et refroidissement par sonde de Gillot, CEC hypothermique (15–20°C) et CEC normothermique (37°C). Les auteurs constatent une baisse significative des

taux de non-fonction primaire et de retard de reprise de fonction du greffon pour les reins perfusés en CEC normothermique en comparaison des deux autres techniques, alors que le délai d'ischémie chaude est significativement plus court en cas de préservation par sonde de Gillot. Ces résultats sont encourageants, mais il s'agit d'une étude non randomisée avec des petits effectifs pour les groupes sous CEC et l'apport de la CEC nécessite d'être étudié sur une plus grande cohorte.

Enfin, au vu des résultats récents de la littérature, l'utilisation d'une machine à perfusion a été exigée comme mode de conservation des greffons rénaux. Ces machines assurent une perfusion des reins de façon pulsatile ou continue avec 500 ml d'une solution réfrigérée adaptée maintenue entre 5 et 10°C en circuit clos. Ces machines existent depuis plusieurs années, mais se sont nettement perfectionnées dans les modalités de canulation de l'artère, dans le contrôle de la pression de perfusion des reins et surtout dans les possibilités d'y associer des tests de viabilité des greffons. Selon Balupuri et coll. (2000), cette technique de préservation constitue un facteur indépendant de diminution du retard de fonction du greffon (Balupuri et coll., 2000) grâce à la diminution de la vasoconstriction intrarénale, l'amélioration de la perfusion du cortex rénal, l'expulsion de microthrombi du cortex rénal et de la microcirculation médullaire, le maintien du pH intracellulaire, la diminution de l'œdème tissulaire, l'apport de substrats métaboliques et l'élimination des produits du catabolisme (Gok et coll., 2002). Dans deux publications récentes exploitant les données de deux registres américains, l'UNOS (Matsuoka et coll., 2006) et le SRTR (*Scientific Registry of Transplant Recipients*) (Schold et coll., 2005), focalisées sur les donneurs dits « marginaux » comprenant des donneurs à cœur arrêté, l'utilisation de la machine à perfusion permet de réduire significativement le taux de retard de fonction du greffon rénal. La survie du greffon reste comparable, malgré la présence plus importante de facteurs de risque d'altération de la survie du greffon dans le sous-groupe des greffons « perfusés ».

**En conclusion**, le prélèvement sur cœur arrêté représente une source considérable de greffons supplémentaires avec des résultats globaux satisfaisants dans la mesure où l'infrastructure technique et logistique est optimale. Il est donc clair que ce type de prélèvement doit être encouragé dans le futur. Les moyens techniques (CEC, machines de perfusion) et logistiques indispensables doivent être mis à la disposition des différentes équipes de transplantation pour le développement de cette pratique. L'évaluation des résultats sur le plan national est également indispensable.

Il existe donc de nombreuses stratégies pour élargir le nombre de greffons. Les résultats rapportés par des équipes internationales indiquent clairement que certaines de ces stratégies comme la greffe ABO incompatible, le prélèvement à cœur arrêté ou le donneur vivant ont tout intérêt à se développer

rapidement en France. Leur développement implique une évaluation rigoureuse des résultats obtenus notamment par la conduite d'une recherche clinique concertée.

## BIBLIOGRAPHIE

AIKAWA A, OHARA T, ARAI K, HADANO T, KAWAMURA T, et coll. Clinical outcome and accommodation in ABO incompatible kidney transplantation. *Clin Transpl* 2004, **23** : 135-142

ANDRES A, MORALES JM, HERRERO JC, PRAGA M, MORALES E, et coll. Double versus single renal allografts from aged donors. *Transplantation* 2000, **69** : 2060-2066

ANTOINE C, BRUN F, TENAILLON A, LOTY B. Organ procurement and transplantation from non-heart-beating donors. *Nephrol Ther* 2008, **4** : 5-14. Epub 2007 Oct 24

BALUPURI S, VUCKLEY P, SNOWDEN C, MUSTAFA M, SEN B, et coll. The trouble with kidneys derived from the non-heartbeating donor: a single center 10-year experience. *Transplantation* 2000, **69** : 842-846

BODINGBAUER M, PAKRAH B, STEININGER R, BERLAKOVICH G, ROCKENSCHAUB S, et coll. The advantage of allocating kidneys from old cadaveric donors to old recipients: a single-center experience. *Clin Transplant* 2006, **20** : 471-475

BROOK NR, WHITE SA, WALLER JR, VEITCH PS, NICHOLSON ML. Non-heart beating donor kidneys with delayed graft function have superior graft survival compared with conventional heart-beating donor kidneys that develop delayed graft function. *Am J Transplant* 2003, **3** : 614-618

BUNNAPRADIST S, DASWANI A, TAKEMOTO S. Graft survival following living-donor renal transplantation: a comparison of tacrolimus and cyclosporine microemulsion with mycophenolate mofetil and steroids. *Transplantation* 2003, **76** : 10-15

BURDICK JF, ROSENDALE JD, MCBRIDE MA, KAUFFMAN HM, BENNETT LE. National impact of pulsatile perfusion on cadaveric kidney transplantation. *Transplantation* 1997, **64** : 1730-1733

CASAVILLA A, RAMIREZ C, SHAPIRO R, NGHIEM D, MIRACLE K, et coll. Experience with liver and kidney allografts from non-heart-beating donors. *Transplantation* 1995, **59** : 197-203

CECKA JM. Results of more than 1000 recent living-unrelated donor transplants in the United States. *Transplant Proc* 1999, **31** : 234

CHALEM Y, RYCKELYNCK JP, TUPPIN P, VERGER C, CHAUVE S, GLOTZ D. Access to and outcome of renal transplantation according to treatment modality of end-stage renal disease in France. *Kidney Int* 2005, **67** : 1454-1459

CHAPMAN J, BOCK A, DUSSOL B, FRITSCH L, KLIEM V, et coll. Follow-up after renal transplantation with organs from donors after cardiac death. *Transpl Int* 2006, **19** : 715-719

CHERTOW GM, MILFORD EL, MACKENZIE HS, BRENNER BM. Antigen-independent determinants of cadaveric kidney transplant failure. *JAMA* 1996, **276** : 1732

CHO YW, TERASAKI PI, CECKA JM, GJERTSON DW. The new transplantation of kidneys from donors whose hearts have stopped beating. *N Engl J Med* 1998, **338** : 221-225

COOPER JT, CHIN LT, KRIEGER NR. Donation after cardiac death: the University of Wisconsin experience with renal transplantation. *Am J Transplant* 2004, **4** : 1490-1494

CRUZADO JM, BESTARD O, RIERA L, TORRAS J, GIL-VERNET S, et coll. Immunosuppression for dual kidney transplantation with marginal organs: the old is better yet. *Am J Transplant* 2007, **4** : 639-644

DELAHOUSSE M, CHAIGNON M, MESNARD L, BOUTOUYRIE P, SAFAR ME, et coll. Aortic stiffness of kidney transplant recipients correlates with donor age. *J Am Soc Nephrol* 2008, **19** : 798-805

EGGERS PW. Effect of transplantation on the Medicare end-stage renal disease program. *N Engl J Med* 1988, **318** : 223-229

FOSS A, LEIVESTAD T, BREKKE I, FAUCHALD P, BENTDAL O, et coll. Unrelated living donors in 141 kidney transplantations. *Transplantation* 1998, **66** : 49-52

FULLER FT, FENG S, BRENNAN TV, TOMLANOVICH S, BOSTROM A, FREIS CE. Increased rejection in living unrelated versus living related kidney transplants does not affect short-term function and graft survival. *Transplantation* 2004, **78** : 1030-1035

FURIAN L, BALDAN N, MARGANI L, EKSER B, SILVESTRE B, et coll. Calcineurin inhibitor-free immunosuppression in dual kidney transplantation from elderly donors. *Clin Transplant* 2007, **21** : 57-62

GAGANDEEP S, MATSUOKA L, MATEO R, CHO YW, GENYK Y, et coll. Expanding the donor kidney pool: utility of renal allografts procured in a setting of uncontrolled cardiac death. *Am J Transplant* 2006, **6** : 1682-1688

GJERTSON DW, CECKA JM. Living unrelated donor kidney transplantation. *Kidney Int* 2000, **55** : 491-499

GILL JS, GILL J, ROSE C, ZALUNARDO N, LANDSBERG D. The older living kidney donor: Part of the solution to the organ shortage. *Transplantation* 2006, **82** : 1662-1666

GLOOR JM, LAGER DJ, MOORE SB, PINEDA AA, FIDLER ME, et coll. ABO-incompatible kidney transplantation using both A2 and non-A2 living donors. *Transplantation* 2003, **75** : 971-977

GLOOR JM, LAGER DJ, FIDLER ME, GRANDE JP, MOORE SB, et coll. A Comparison of splenectomy versus intensive posttransplant antidonor blood group antibody monitoring without splenectomy in ABO-incompatible kidney transplantation. *Transplantation* 2005, **80** : 1572-1577

GOK MA, BUCKLEY PE, SHENTON BK, BALUPURI S, EL-SHEIKH MA, et coll. Longterm renal function in kidneys from non-heart-beating donors: a single-center experience. *Transplantation* 2002, **74** : 664-669

GONZALEZ-SEGURA C, CASTELAO AM, TORRAS J, MORESO F, RIERA L, et coll. A good alternative to reduce the kidney shortage: kidneys from nonheartbeating donors. *Transplantation* 1998, **6** : 1465-1470

GRIDELLI B, REMUZZI G. Strategies for making more organs available for transplantation. *N Engl J Med* 2000, **343** : 404-410

HARIHARAN S, MCBRIDE MA, BENNETT LE, COHEN EP. Risk factors for renal allograft survival from older cadaver donors. *Transplantation* 1997, **64** : 1748-1754

HOURMANT M. Des stratégies de greffe aux protocoles immunosuppresseurs : actualités et perspectives. *Néphrologie & Thérapeutique* 2008, **4** (suppl 3) : S169.  
doi:10.1016/S1769-7255(08)74228-7

LU AD, CARTER JT, WEINSTEIN RJ, PRAPONG W, SALVATIERRA O, et coll. Excellent outcome in recipients of dual kidney transplants. *Arch Surg* 1999, **134** : 971-976

MANGE KC, JOFFE MM, FELDMAN HI. Effects of the use or nonuse of long-term dialysis on the subsequent survival of renal transplants from living donors. *N Engl J Med* 2001, **344** : 726-731

MATAS AJ, PAYNE WD, SUTHERLAND DER, HUMAR A, GRUESSNER RW, et coll. 2500 living donor kidney transplants: a single center experience. *Ann Surg* 2001, **234** : 149-164

MATSUOKA L, SHAH T, ASWAD S, BUNNAPRADIST S, CHO Y, et coll. Pulsatile perfusion reduces the incidence of delayed graft function in expanded criteria donor kidney transplantation. *Am J Transplant* 2006, **6** : 1473-1478

MEIER-KRIESCHE HU, KAPLAN B. Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes. *Transplantation* 2002, **74** : 1377-1381

METCALFE MS, BUTTERWORTH PC, WHITE SA, SAUNDERS RN, MURPHY GJ, et coll. A case-control comparison of the results of renal transplantation from heart-beating and non-heartbeating donors. *Transplantation* 2001, **71** : 1556

METZGER RA, DELMONICO FL, FENG S, PORT FK, WYNN JJ, MERION RM. Expanded criteria donors for kidney transplantation. *Am J Transplant* 2003, **3** (suppl 4) : 114-125

MORESO F, SERON D, ANUNCIADA AI, HUESO M, RAMON JM, et coll. Recipient body surface area as a predictor of posttransplant renal allograft evolution. *Transplantation* 1998, **65** : 671-676

NYBERG SL, MATAS AJ, KREMERS WK, THOSTENSON JD, LARSON TS, et coll. Improved scoring system to assess adult donors for cadaver renal transplantation. *Am J Transplant* 2003, **3** : 715-721

OJO AO, HANSON JA, MEIER-KRIESCHE H, OKECHUKWU CN, WOLFE RA, et coll. Survival in recipients of marginal Cadaveric Donor Kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *J Am Soc Nephrol* 2001, **12** : 589-597

PENA DE LA VEGA L, TORRES A, BOHORQUEZ HE, HEIMBACH JK, GLOOR JM, et coll. Patient and graft outcomes from older living donors are similar to those from younger donors despite lower GFR. *Kidney Int* 2004, **66** : 1654-1661

PENFIELD JG, DAWIDSON IA, AR'RAJAB A, KIELAR MA, JEYARAJAH DR, LU CY. Syngeneic renal transplantation increases the number of renal dendritic cells in the rat. *Transpl Immunol* 1999, **7** : 197-200

PESSIONE F, COHEN S, DURAND D, HOURMANT M, KESSLER M, et coll. Multivariate analysis of donor risk factors for graft survival in kidney transplantation. *Transplantation* 2003, **75** : 361-367

REMUZZI G, GRINYO J, RUGGENENTI P, BEATINI M, COLE EH, et coll. Early experience with dual kidney transplantation in adults using expanded donor criteria. *J Am Soc Nephrol* 1999, **10** : 2591-2598

REMUZZI G, CRAVEDI P, PERNA A, DIMITROV BD, TURTURRO M, et coll. Long-term outcome of renal transplantation from older donors. *N Engl J Med* 2006, **354** : 343-352

REUTZEL-SELKE A, JURISCH A, DENECKE C, PASCHER A, MARTINS PN, et coll. Donor age intensifies the early immune response after transplantation. *Kidney Int* 2007, **71** : 629-636

ROSENGARD BR, FENG S, ALFREY EJ, ZAROFF JG, EMOND JC, et coll. Report of the crystal city meeting to maximize the use of organs recovered from the cadaver donor. *Am J Transplant* 2002, **2** : 701-711

SANCHEZ-FRUCTUOSO AI, PRATS D, TORRENTE J, PÉREZ-CONTÍN MJ, FERNÁNDEZ C, et coll. Renal transplantation from non-heart-beating donors: a promising alternative to enlarge the donor pool. *J Am Soc Nephrol* 2000, **11** : 350-358

SANCHEZ-FRUCTUOSO AI, MARQUES M, PRATS D, CONESA J, CALVO N, et coll. Victims of cardiac arrest occurring outside the hospital: a source of transplantable kidneys. *Ann Intern Med* 2006, **145** : 157-164

SCHOLD JD, KAPLAN B, HOWARD RJ, REED AI, FOLEY DP, MEIER-KRIESCHE HU. Are we frozen in time? Analysis of the utilization and efficacy of pulsatile perfusion in renal transplantation. *Am J Transplant* 2005, **5** : 1681-1688

SHAFFER D, LANGONE A, NYLANDER WA, GORAL S, KIZILISIK AT, HELDERMAN JH. A pilot protocol of a calcineurin-inhibitor free regimen for kidney transplant recipients of marginal donor kidneys or with delayed graft function. *Clin Transplant* 2003, **17** (suppl 9) : 31-34

SHOSKES DA, CECKA JM. Deleterious effects of delayed graft function in cadaveric transplant recipients independent of acute rejection. *Transplantation* 1998, **66** : 1697-1701

SQUIFFLET JP, DE MEYER M, MALAISE J, LATINNE D, PIRSON Y, et coll. Lessons learned from ABO-incompatible living donor kidney transplantation: 20 years later. *Exp Clin Transplant* 2004, **2** : 208-213

SUAREZ JF, RIERA L, FRANCO E, RUIZ R, ROIG M, et coll. Preservation of kidneys from marginal donors with pulsatile perfusion machine. *Transplant Proc* 1999, **31** : 2292-2293

TAKADA M, NADEAU KC, HANCOCK WW, MACKENZIE HS, SHAW GD, et coll. Effects of explosive brain death on cytokine activation of peripheral organs in the rat. *Transplantation* 1998, **65** : 1533-1542

TAKAHASHI K, SAITO K, TAKAHARA S, OKUYAMA A, TANABE K, et coll. Excellent long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation in Japan. *Am J Transplant* 2004, **4** : 1089-1096

TAN JC, ALFREY EJ, DAFOE DC, MILLAN MT, SCANDLING JD. Dual-kidney transplantation with organs from expanded criteria donors: a long-term follow-up. *Transplantation* 2004, **78** : 692-696

TANABE K, TAKAHASHI K, SONDA K, TOKUMOTO T, ISHIKAWA N, et coll. Long-term results of ABO-incompatible living kidney transplantation: a single-center experience. *Transplantation* 1998, **65** : 224-228

TERAOKA S, NOMOTO K, KIKUCHI K, HIRANO T, SATOMI S, et coll. Outcomes of kidney transplants from non-heart-beating deceased donors as reported to the Japan Organ Transplant Network from April 1995–December 2003: a multi-center report. *Clin Transpl* 2004, **14** : 91-102

TERASAKI P, CECKA JM, GJERTSON DW, TAKEMOTO S. High survival rates of kidney transplants from spousal and living unrelated donors. *N Engl J Med* 1995, **333** : 333-336

TOMA H, TANABE K, TOKUMOTO S, TOMOKAZU SH. Time-dependent risk factors influencing the long-term outcome in living renal allografts. *Transplantation* 2001, **72** : 941-947

VALERO R, CABRER C, OPPENHEIMER F, TRIAS E, SÁNCHEZ-IBÁÑEZ J, et coll. Normothermic recirculation reduces primary graft dysfunction of kidneys obtained from non-heartbeating donors. *Transplant Int* 2000, **13** : 303-310

VAN RAEMDONCK DE, REGA FR, NEYRINCK AP, JANNIS N, VERLEDEN GM, LERUT TE. Non-heart-beating donors. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2004, **16** : 309-321

WEBER M, DINDO D, DEMARTINES N, AMBUHL PM, CLAVIEN PA. Kidney transplantation from donors without a heartbeat. *N Engl J Med* 2002, **347** : 248-255

WOLFE RA, ASHBY VB, MILFORD EL, OJO AO, AGODOA LYC, et coll. Comparison of mortality in all patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999, **341** : 1725-1730