



**HAL**  
open science

# Résultats des transplantations rénales réalisées à partir de donneurs à critères élargis : expérience multicentrique sur 10 années de greffe

Olivier Aubert

► **To cite this version:**

Olivier Aubert. Résultats des transplantations rénales réalisées à partir de donneurs à critères élargis : expérience multicentrique sur 10 années de greffe. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01121745

**HAL Id: dumas-01121745**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01121745v1>**

Submitted on 2 Mar 2015

**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 - NoDerivatives 4.0 International License

## AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES  
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2014

N°163

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE  
DOCTEUR EN MÉDECINE

Résultats des transplantations rénales réalisées à partir de donneurs  
à critères élargis : expérience multicentrique sur 10 années de greffe

Présentée et soutenue publiquement  
le 16 octobre 2014

Par

**AUBERT, Olivier**

Né le 22 mars 1985 à Saint-Mandé (94)

Dirigée par M. Le Docteur Loupy, Alexandre

Jury :

M. Le Professeur Legendre, Christophe ..... Président  
M. Le Professeur Duong Van Huyen, Jean-Paul ..... Membre  
M. Le Professeur Jouven, Xavier ..... Membre  
M. Le Professeur Taupin, Jean-Luc ..... Membre  
M. Le Docteur Martinez, Frank ..... Membre



Except where otherwise noted, this work is licensed under  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

## AVANT PROPOS

Je remercie sincèrement chacun des membres du jury d'avoir accepté de juger cette thèse.

Au Professeur Christophe Legendre, d'avoir accepté de présider mon jury. Deux fois externe dans votre service, puis interne, je suis honoré de vous avoir comme président de mon jury. Au travers de mes stages, vous m'avez fait aimer la transplantation rénale dans toutes ses facettes, de la clinique à la recherche.

Au Professeur Jean-Paul Duong Van Huyen, pour son intérêt et sa disponibilité durant cette année. C'est toujours très agréable de travailler avec quelqu'un d'aussi impliqué et performant dans sa spécialité.

Au Docteur Frank Martinez, c'est un plaisir de te compter parmi mon jury. J'ai toujours apprécié ta grande connaissance de la médecine et ta facilité à la transmettre.

Au Professeur Xavier Jouven, de m'offrir l'opportunité de continuer mon parcours. L'approche intégrative de l'épidémiologie, développée au sein de votre unité, est une réelle source d'inspiration.

Au Professeur Jean-Luc Taupin, je vous remercie d'avoir accepté d'examiner et de discuter cette thèse. Je suis ravi de vous avoir dans mon jury.

A mon directeur de thèse, le Docteur Alexandre Loupy. Je te remercie pour ta disponibilité, ta patience et ton tempérament toujours enthousiaste. Ta façon d'aborder la spécialité et ton esprit novateur m'ont beaucoup apporté. C'est un plaisir que de pouvoir continuer en thèse avec toi.

Au Docteur Carmen Lefaucheur, pour son expertise et ses commentaires toujours pertinents dans ce projet et au cours de l'ensemble de nos travaux.

Je remercie également le Docteur Rebecca Sberro-Soussan et le Pr Antoine Durrbach de m'avoir donné mes premiers projets et m'avoir ouvert l'esprit à la recherche.

Docteur Caroline Suberbielle, pour son aide dans la réalisation de nombreux projets tout au long de mon internat.

A Dewi Vernerey, merci d'avoir réalisé ce projet avec moi durant de longues soirées que ce soit à Paris, à Besançon et même à San Francisco !

Un remerciement aux différents centres DIVAT ayant participé à cette étude : notamment au Professeur Nassim Kamar à Toulouse et Professeur Henri Kreis pour Paris.

J'exprime ma reconnaissance aux collaborateurs et aux membres des unités de transplantation et d'anatomopathologie de l'hôpital Necker, de l'hôpital Saint-Louis et de l'hôpital Foch qui ont participé à ce projet. Ce fut un réel plaisir de travailler avec eux et notamment, Denis Viglietti, Michel Delahousse ainsi que les attachés de recherche clinique Canan, Juliane et Adel.

A ma famille et amis :

A ma mère, merci de m'avoir toujours encouragé et soutenu. Ton parcours a toujours été un exemple pour moi. Tu as toujours été de bon conseil durant ces longues années.

A mon père, disparu trop tôt, à qui je dédie cette thèse.

A mon frère Thomas, merci de tes conseils et de ton aide. Ta réussite durant toutes nos études a toujours été une réelle source de motivation. Je m'étais toujours dit que tu irais loin en médecine. Imagine ma surprise lorsque tu as choisi orthopédie !  
A Keira qui aime mon frère et ceci pas seulement parce qu'il est chirurgien et bientôt pilote... enfin... Merci pour ton soutien et ton aide.

A ma grand-mère, je suis réellement heureux que tu sois présente à ma soutenance de thèse. Tu as toujours été enthousiaste par tout ce que je réalisais, ce qui m'a beaucoup aidé.

A Pierre, je te remercie de tous tes conseils judicieux durant ces années.

A mes amis, anciens ou récents, qui m'ont accompagné durant toutes ces années de médecine,  
Hélène, Rémi, Laure, Marion, Chloé, Stéphane, Justine, Tiphaine, Nouadhge, Nina, Hélène, Irène, Mélodie, Clémence, Olivia, Alexandre, Jérémy, Marie, Matthieu...  
Merci pour ces années rythmées de soirées, week-end, fous rires et beaucoup de choses que je ne peux pas écrire sur une thèse !

A mes amis non médecins,  
Olivier, Claire, Tom, Caroline, Olivia, Delphine, Lydie, Carole, Stéphanie, Nathalie...  
Je vous remercie d'être présents et ceci même si certaines soirées entourées de médecins doivent vous sembler bien longues ! Ne vous inquiétez pas, c'est souvent le cas pour nous aussi ! Tom et Caroline, merci de faire le déplacement du sud pour ma thèse ! Si ça, ce ne sont pas potes !! Claire, déplacement du Canada ?

A mes anciens co-internes et amis,  
Marie-Cécile, Alyette, Emilie, Charlotte, Lara, Joël, Adrien, Hugo, Emmanuel, Stéphane et Mathilde.  
Mon internat n'aurait pas été le même sans vous. Merci pour tous ces très bons moments que ce soit à l'hôpital ou à l'extérieur.

Je remercie également toutes les personnes présentes le 16 octobre et que je n'ai pas citées mais qui comptent tout autant.

## **LISTE DES ABBREVIATIONS**

### **Anglais - Français**

ECD – expanded criteria donor - donneurs à critères élargis

SCD – standard criteria donor – donneurs à critères standard

ABMR – antibody-mediated rejection – rejet humoral

DSA – donor-specific antibodies – anticorps dirigés contre le receveur

HLA – human leukocyte antigen

MFI – mean fluorescence intensity – Intensité de fluorescence moyenne

SD – standard deviation – deviation standard

SEM – standard error of the mean – erreur standard à la moyenne

ANOVA – analysis of variance – Analyse de la variance

CI – confidence interval – intervalle de confiance

# TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION .....	6
1.1. EPIDEMIOLOGIE DE L'INSUFFISANCE RENALE TERMINALE .....	6
1.2. LA TRANSPLANTATION RENALE : TRAITEMENT DE CHOIX DE L'INSUFFISANCE RENALE TERMINALE.....	7
1.3. DONNEURS A CRITERES ELARGIS : DEFINITION ET PHENOTYPE.....	9
1.4. DONNEURS A CRITERES ELARGIS : EPIDEMIOLOGIE .....	11
1.5. DONNEURS A CRITERES ELARGIS : RESULTATS .....	12
1.6. DONNEURS A CRITERES ELARGIS : PROBLEMATIQUES.....	14
2. METHODOLOGIE.....	16
2.1. POPULATION DE L'ETUDE .....	16
2.2. RECUEIL DES DONNEES .....	16
2.2.1. VARIABLES AU MOMENT DE LA TRANSPLANTATION .....	17
2.2.2. VARIABLES DU SUIVI POST-GREFFE .....	17
2.3. CONSTITUTION, REALISATION ET VALIDATION DE LA BASE DE DONNEES....	18
2.4. DETECTION ET CARACTERISATION DES ANTICORPS ANTI-HLA.....	19
2.5. BIOPSIES RENALES ET ANALYSE MORPHOLOGIQUE DES BIOPSIES PREIMPLANTATOIRES ET A 1 AN DE GREFFE.....	21
2.6. TRAITEMENT IMMUNOSUPPRESSEUR.....	21
2.7. ANALYSES STATISTIQUES.....	22
3. RESULTATS.....	24
3.1. CARACTERISTIQUES GENERALES DE LA POPULATION.....	24
3.2. PHENOTYPE, FONCTION RENALE ET PROTEINURIE A UN AN POST- TRANSPLANTATION.....	28
3.2.1. PHENOTYPE A UN AN POST-TRANSPLANTATION.....	28
3.2.2. FONCTION RENALE A UN AN POST-TRANSPLANTATION .....	30
3.2.3. PROTEINURIE A UN AN POST-TRANSPLANTATION .....	30
3.3. SURVIE DES GREFFONS RENAUX .....	31
3.4. DETERMINANTS DE LA PERTE DU GREFFON .....	34
3.5. VALIDATION INTERNE ET EXTERNE .....	36
3.6. ANALYSE DE SENSIBILITE.....	42
4. DISCUSSION .....	45

<b>4.1. DISCUSSION CONCERNANT L'EVOLUTION DES POLITIQUES D'ATTRIBUTION DES GREFFONS ISSUS DE DONNEURS A CRITERES ELARGIS.....</b>	<b>45</b>
<b>4.2. DISCUSSION DES RESULTATS DE L'ETUDE.....</b>	<b>48</b>
<b>4.3. PERSPECTIVES.....</b>	<b>52</b>
<b>4.3.1. EPIDEMIOLOGIQUES.....</b>	<b>52</b>
<b>4.3.2. PHYSIOPATHOLOGIQUES.....</b>	<b>53</b>
<b>4.4. FORCES ET LIMITATIONS.....</b>	<b>53</b>
<b>5. CONCLUSION.....</b>	<b>55</b>
<b>6. REFERENCES.....</b>	<b>56</b>
<b>7. ANNEXES.....</b>	<b>61</b>

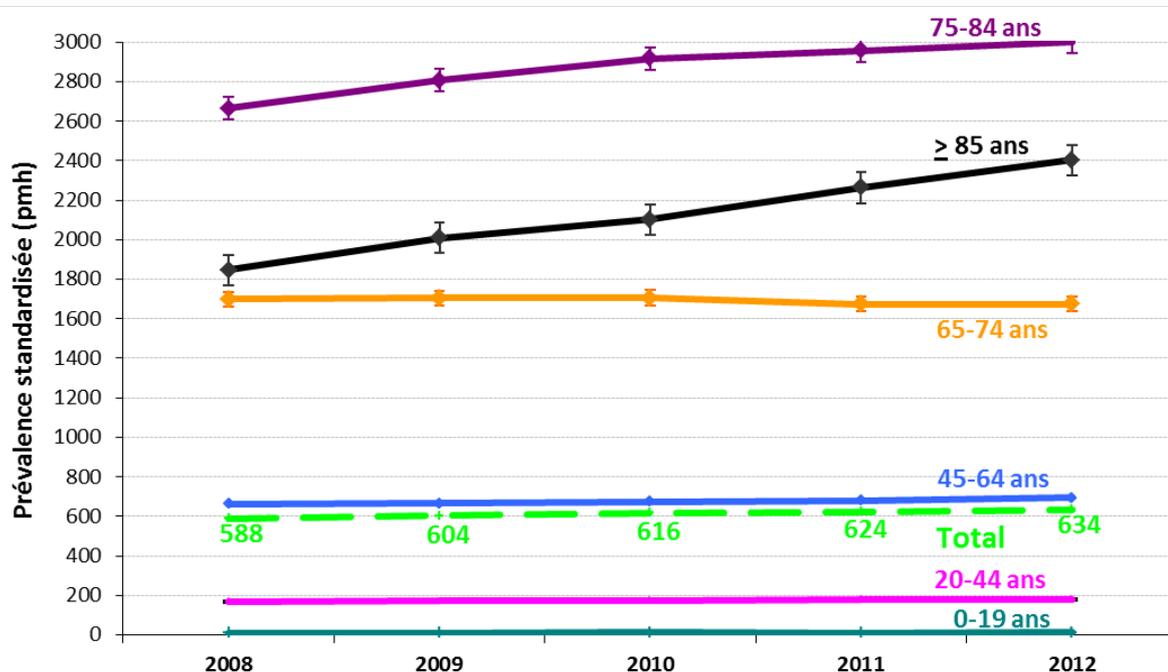
# 1. INTRODUCTION

## 1.1. Epidémiologie de l'insuffisance rénale terminale

L'insuffisance rénale terminale est définie par une altération de la fonction rénale nécessitant un traitement de suppléance par épuration extra-rénale ou transplantation. En 2012, 10 048 nouveaux patients ont débuté un premier traitement de suppléance et le taux d'incidence de l'insuffisance rénale terminale traitée était de 154 par million d'habitants (pmh) d'après le rapport annuel 2012 du registre REIN. Cette incidence globale augmente nettement avec l'âge jusqu'à 75 ans puis diminue. En 2012, l'âge médian des patients à l'initiation du traitement de suppléance était de 70,2 ans en France avec une variation selon les régions. Les principales causes de l'insuffisance rénale terminale sont dominées par les néphropathies liées à l'hypertension (25,1%), le diabète (21,5%) et les néphropathies glomérulaires (10,7%).

Sur 20 régions contribuant au registre REIN depuis 2008, l'écart entre les taux standardisés de prévalence de l'insuffisance rénale terminale traitée par dialyse et par greffe diminue. Par ailleurs il existe une hausse de la prévalence de l'insuffisance rénale terminale traitée par dialyse chez les patients âgés de plus de 75 ans en France (**Figure 1**). Cette augmentation de l'âge des patients en dialyse n'est pas seulement restreint à la France ou à l'Europe mais se retrouve également aux Etats-Unis où la proportion des patients âgés de plus de 65 ans débutant un traitement par dialyse est passée de 4,8% en 1998 à 15,3% en 2010.

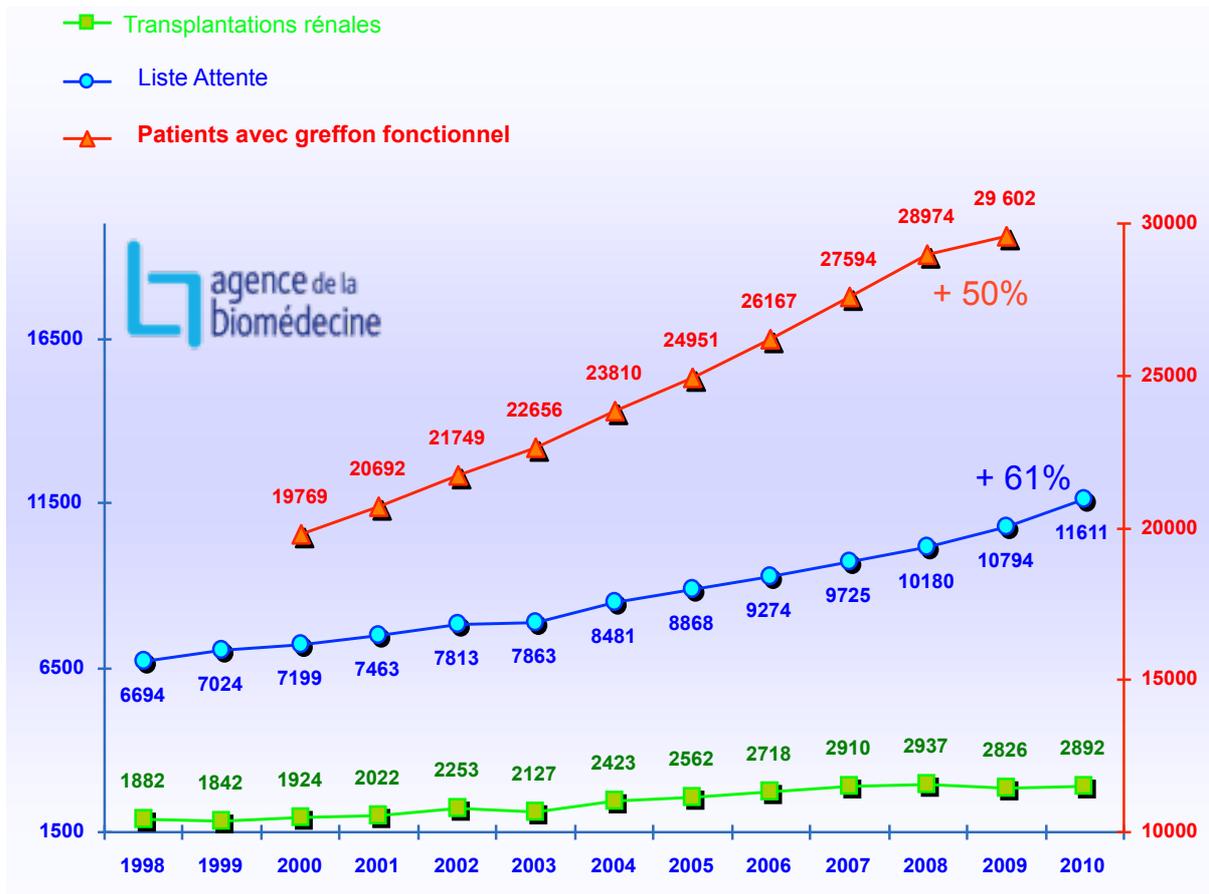
**Figure 1** : Prévalence standardisée de l'insuffisance rénale terminale traitée par dialyse par tranche d'âge dans les 20 régions ayant contribué au registre rein entre 2008 et 2012 (taux standardisés sur la population française au 31/12/2012, par million d'habitants)



## 1.2. La transplantation rénale : traitement de choix de l'insuffisance rénale terminale

D'après les données de l'agence de la Biomédecine, on comptait au 1<sup>er</sup> janvier 2014 10736 patients inscrits sur la liste d'attente de transplantation rénale avec seulement 3074 transplantations rénales réalisées en 2013 dont 401 greffes à partir d'un donneur vivant. De plus, 4467 nouveaux patients étaient inscrits en 2013 et 34056 malades vivaient avec un greffon fonctionnel au 31/12/2013. Il existe donc en France une pénurie importante d'organes et donc une difficulté d'accès à la greffe pour les patients en attente d'une transplantation rénale (**Figure 2**).

**Figure 2 :** Evolution annuelle du nombre de patients inscrits sur liste d'attente de transplantation rénale, du nombre de greffe rénales effectivement réalisées et du nombre de patients porteurs d'un greffon fonctionnel en France (Données de L'Agence de la Biomédecine).



Avec une médiane de survie globale des patients de 5 ans en dialyse d'après le registre REIN, la transplantation rénale reste pourtant le traitement de suppléance de choix de l'insuffisance rénale terminale en améliorant de manière significative la qualité et la quantité de vie patients (1). Par ailleurs la transplantation rénale est un enjeu économique puisque le coût de l'hémodialyse est estimé à 89 000 euros par an et par patient, celui de la dialyse péritonéale à 64 000 euros alors que le coût de la transplantation rénale « standard » est de 85 000 euros la première année puis seulement 20 000 par an les années suivantes.

### 1.3. Donneurs à critères élargis : Définition et phénotype

Pour pallier à la pénurie d'organes, le choix des reins issus de donneurs décédés a été élargi à partir des années 90 et surtout depuis les années 2000 en France. Ces reins initialement nommés « marginaux » ont été rebaptisés « donneurs à critères élargis » en 1997 par Kaufman et al (2).

C'est en 2002 que des critères plus précis de donneur à critères élargis (ECD) ont été établis et publiés (3, 4). Il s'agissait des critères suivants :

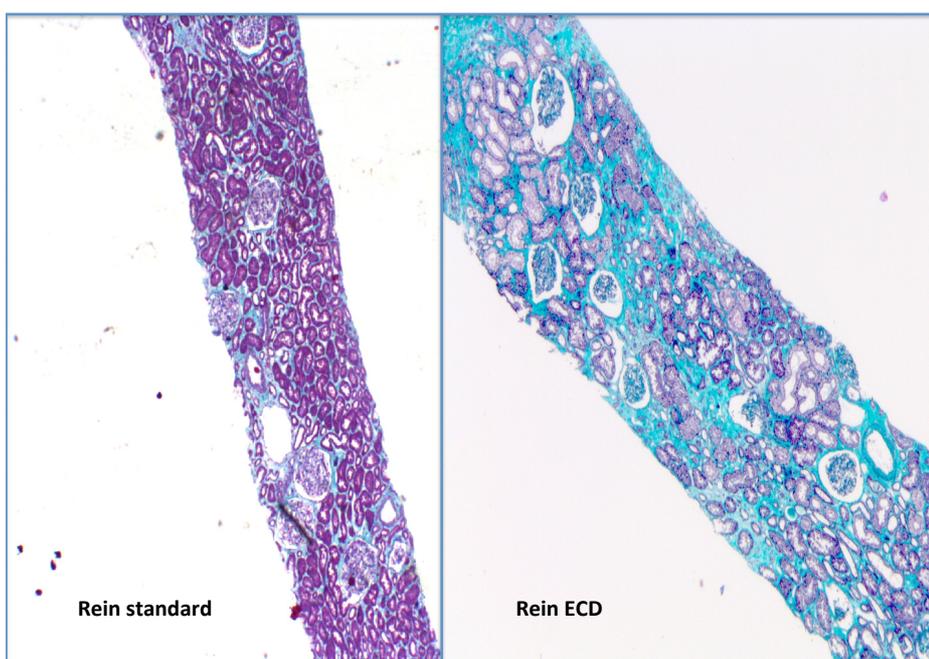
- **Donneur âgé de plus de 60 ans**
- **Ou donneur âgé de 50 à 59 ans avec 2 des 3 critères suivants :**
  - o **Antécédent d'HTA**
  - o **Décès d'un accident vasculaire cérébral**
  - o **Créatinine supérieure à 1,5 mg/dL (132,6 µmol/L)**

L'objectif de ces critères était d'identifier une population marginalement utilisée en raison d'un risque plus élevé de perte du greffon. Cette étude a ainsi permis d'isoler une population représentant 14,8% des donneurs dont le rein a été greffé entre 1995 et 2000 aux Etats-Unis, en prenant un risque relatif de perte du greffon à 1,7 comparativement aux greffons issus de donneurs standards.

Sur le plan phénotypique, les reins issus de donneurs à critères élargis sont caractérisés par une surreprésentation des lésions de fibrose interstitielle et d'atrophie tubulaire, des lésions d'artériosclérose et de hyalinose artériolaire ainsi qu'une proportion accrue de glomérules scléreux comparativement aux reins issus de donneurs standard comme cela est schématisé sur la **Figure 3**. Ces lésions sont intimement corrélées à l'âge des donneurs et aux comorbidités cardiovasculaires de ces derniers (hypertension, décès de causes vasculaires). Cependant même si les greffons marginaux sont le siège de lésions histologiques chroniques plus sévères comparativement aux reins issus de donneurs standard, les données récentes de la littérature suggèrent qu'elles n'évoluent pas pour leur propre compte en l'absence de facteur d'agression post transplantation non immunologique (hypertension du receveur, toxicité des immunosuppresseurs, infections...) et/ou immunologique (5-9).

Alors que l'utilisation de biopsies préimplantatoires avec examen extemporané comme critère de décision ou non de la greffe chez les donneurs ECD est pratiquée par certains centres en Europe et aux États Unis, cette stratégie n'est actuellement pas bien codifiée et n'est pas incluse dans les règles d'attribution des greffons par l'agence de la biomédecine. Les biopsies préimplantatoires sont majoritairement utilisées par les équipes qui les pratiquent comme une évaluation rétrospective permettant de juger l'état basal ou la qualité du greffon et permettant donc une meilleure interprétation des lésions observées en post greffe et la part héritée du donneur (pour les lésions chroniques) comparativement aux lésions acquises en post transplantation. À titre d'exemple, nous avons pu modéliser grâce à ces biopsies préimplantatoires dans une étude publiée par l'équipe dans la revue JASN, que chez les patients porteurs de DSA préformés le jour de la greffe, il existait une accélération importante des lésions d'artériosclérose de l'ordre de 28 années la première année de greffe comparativement à l'évolution naturelle de l'artériosclérose sur les reins natifs.

**Figure 3** : Exemple illustrant l'histologie de biopsies rénales préimplantatoires issues d'un rein SCD et ECD. (Trichrome). Le rein SCD est normal (absence de fibrose interstitielle, tubes rénaux jointifs, artères normales) alors que le rein ECD présente des lésions de fibroses et atrophie tubulaire (FIAT2), d'artériosclérose (cv1) et de hyalinose artériolaire (ah1).

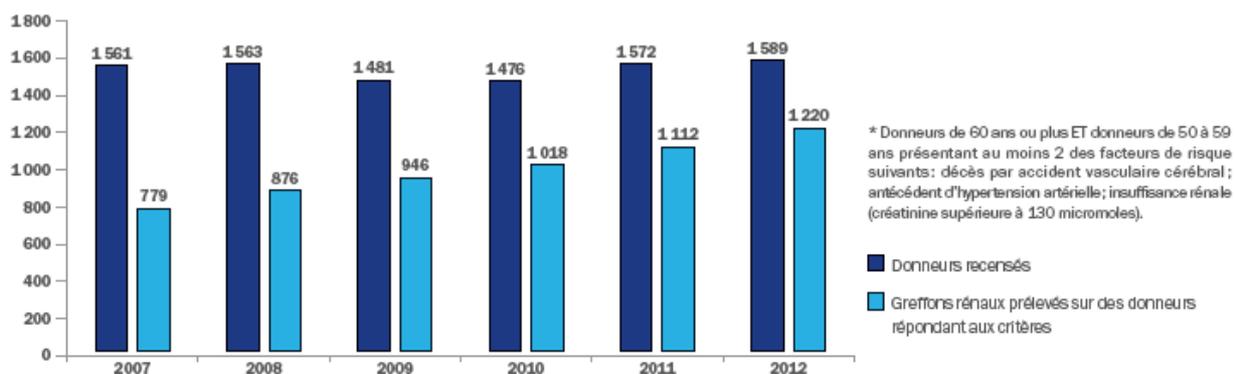


#### 1.4. Donneurs à critères élargis : épidémiologie

Avec des résultats acceptables en terme de survie du greffon et du patient comparativement au traitement par dialyse, la stratégie de greffe à partir de donneurs présentant les critères ECD semble donc être parfaitement licite afin de pallier la pénurie de greffons rénaux. Les résultats encourageants ont donc conduit à l'extension de l'âge du donneur et l'augmentation du nombre de ces greffes dans le monde. Pratiquée depuis environ 10 à 15 ans, la transplantation à partir de reins issus de donneurs ECD n'a cessé de croître jusqu'à atteindre **47,3%** des reins transplantés à partir de donneurs décédés en France en 2013, et plus de 40% en Europe (**Figure 4**). Ces chiffres doivent néanmoins être nuancés et mis en parallèle avec les pratiques outre Atlantique où la proportion de reins ECD n'a que marginalement augmenté depuis 10 ans aux Etats-Unis pour ne représenter en 2012 que 16,6% des transplantations rénales issues de donneurs décédés.

L'augmentation globale des transplantations à partir de donneurs à critères élargis semble majoritairement s'expliquer par l'augmentation croissante de l'âge des receveurs inscrits sur la liste d'attente de greffe. Les pratiques ont rapidement souligné l'intérêt d'attribuer les greffons ECD aux receveurs âgés répondant à des besoins métaboliques et de filtration moindres que les receveurs plus jeunes. Cette stratégie a été baptisée « old for old ». Alors que seulement 8,5% des donneurs avaient plus de 60 ans dans l'étude Port publiée en 2002 avec une moyenne d'âge des donneurs de  $36 \pm 17$  ans, la moyenne d'âge des donneurs en France s'élevait à 54,5 ans en 2012 avec une proportion de donneurs âgés de plus de 65 ans s'élevant à 25%. Il n'est donc pas surprenant que l'expansion des greffes issus de donneurs ECD n'ait pu se faire que par l'utilisation croissante de greffons issus de donneurs de plus en plus âgés.

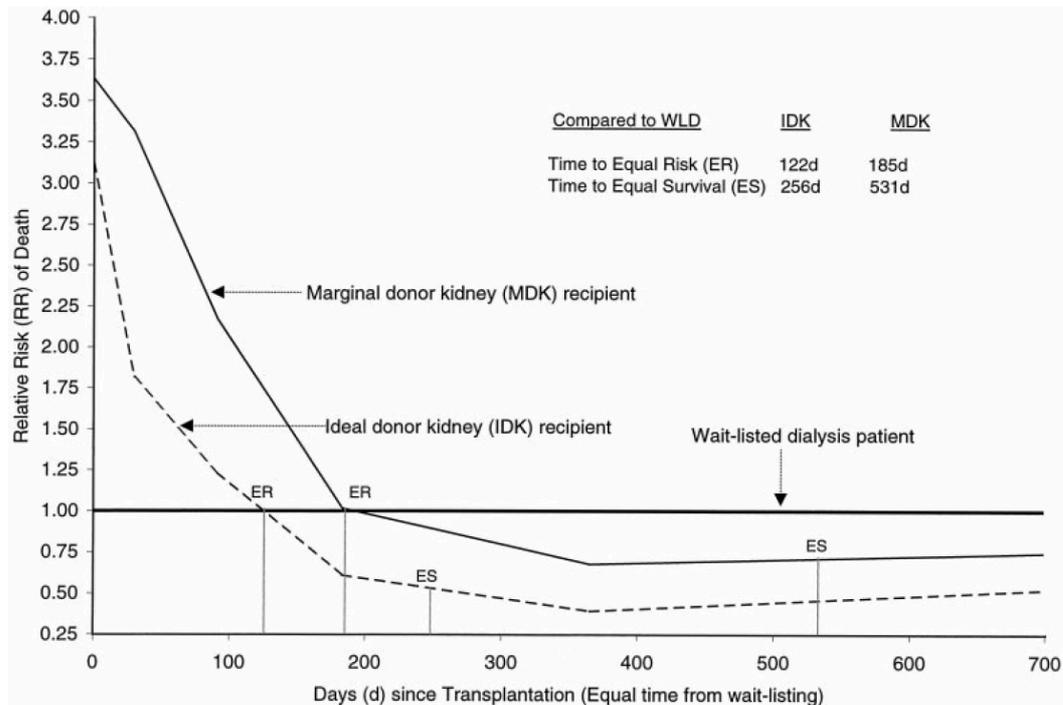
**Figure 4** : Evolution du nombre de greffons rénaux prélevés à partir de donneurs ECD en fonction du nombre de donneurs prélevés en mort encéphalique.



### 1.5. Donneurs à critères élargis : résultats

C'est en 2001 avec la publication de Ojo et al., que les premières études de cohorte se sont intéressées à la survie des greffons et des patients recevant des greffons ECD. Dans l'étude d'Ojo, les auteurs étudiaient la survie des patients transplantés à partir de reins de donneurs de plus de 55 ans, de donneurs décédés d'un arrêt cardiaque non récupéré, ayant une ischémie froide prolongée (>36 heures) ou ayant un antécédent d'HTA. La survie à 5 ans des greffons et des patients était respectivement de 59% et 74% pour les patients ayant reçu un rein marginal contre 72 et 80 % chez les patients ayant reçu un rein « idéal ». Bien que les résultats objectivaient une survie des patients moindre que celle des patients greffés avec des reins issus de donneurs « idéaux » (ce qui est attendu), les patients greffés avec des reins ECD avaient néanmoins une meilleure survie que les patients traités par hémodialyse (avec les limitations en terme de biais de sélection que comporte potentiellement ce type de comparaison) (10). (**Figure 5**).

**Figure 5 :** Risque de décès dans deux groupes de receveurs de reins (idéal vs marginal) en comparaison au risque de décès des patients traités par dialyse et inscrits sur la liste d'attente.



Enfin, un des arguments majeurs pour favoriser les politiques de transplantation des greffons issus de donneurs ECD fut le gain de survie procuré par la transplantation par rapport à l'hémodialyse. L'étude de Merion et al. publiée dans le *JAMA* en 2005 a particulièrement étudié le bénéfice éventuel de la greffe des patients avec des greffons ECD en terme de diminution de la mortalité comparativement à la dialyse. Les résultats montrent que malgré une surmortalité initiale (expliquée en partie par une surmortalité péri-opératoire), le gain de survie de la greffe à partir de donneurs ECD devenait significatif à partir de 226 jours post transplantation comparativement aux témoins dialysés. Dans cette étude apparaissait également dans une analyse secondaire une notion importante puisque l'étude en sous-population suggérait un impact délétère de la transplantation à partir de donneurs limites chez des patients immunisés en comparaison aux patients non

immunisés (12). Une importante limitation de ce résultat est l'absence d'évaluation des DSA circulants le jour de la greffe.

### **1.6. Donneurs à critères élargis : problématiques**

Plus de 10 ans après la définition des donneurs à critères élargis, des incertitudes persistent quant à leurs conditions d'utilisation et l'optimisation de leur attribution. L'absence d'étude examinant les déterminants associés à la survie des greffons en intégrant le spectre d'évaluation immunologique, histologique, les caractéristiques du donneur et du receveur, explique probablement les disparités constatées dans la pratique de la greffe à partir des donneurs ECD dans le monde avec un taux de refus allant de 10 à 20% selon les pays. Augmenter le nombre de transplantations en diminuant le nombre de greffons rénaux refusés par excès a été pointé comme une problématique cruciale par le comité international de Banff réuni en 2013 au Brésil (13).

Par ailleurs, les conséquences des transplantations rénales réalisées à partir de donneurs à critères élargis et l'impact indépendant des DSA circulants le jour de la greffe n'a jamais été étudié et ce, en dépit du nombre croissant de patients immunisés inscrits sur la liste d'attente de greffe. Au 1er janvier 2013, en France, 44,3% des patients sur liste d'attente étaient immunisés dont 25% considérés comme hyperimmunisés d'après les données de l'Agence de la Biomédecine utilisant le taux de greffons incompatibles (TGI). Malgré de nombreuses stratégies visant à diminuer le taux d'anticorps ou prévenir le risque de rejet, la survie des greffons reste réduite en présence d'anticorps anti-HLA dirigés contre le greffon (14-23). Les techniques actuelles de détection des anticorps anti-HLA permettraient donc d'améliorer et compléter l'étude des déterminants de la survie des reins issus de donneurs à critères élargis et d'étudier leur impact à long terme dans cette population.

L'objectif de cette étude est donc, plus de 10 ans après la définition et l'implémentation des donneurs à critère élargis, de modéliser les déterminants associés à la survie du greffon à l'aide d'outils de diagnostics contemporains et ceci

dans une population où la proportion des reins ECD est importante. Par ailleurs, cette étude pose la question de la limite de l'extension de ces transplantations que ce soit par l'augmentation du nombre mais aussi le vieillissement croissant des donneurs. Enfin, parce que les transplantations issues de donneurs ECD sont majoritairement soumises aux mêmes règles d'attribution que pour les donneurs standard, cette étude discute les limitations et la nécessité de modalités d'attribution adaptées au type de donneur, aux données de la biopsie préimplantatoire et aux paramètres initiaux (à la greffe) du receveur .

## **2. METHODOLOGIE**

### **2.1. Population de l'étude**

L'ensemble des patients transplantés rénaux entre le 1<sup>er</sup> janvier 2005 et le 1<sup>er</sup> janvier 2011 à l'hôpital Necker et à l'hôpital Saint-Louis (Paris) et entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2004 et le 31 janvier 2010 à l'hôpital Foch (Suresnes) a été inclus dans cette étude en population (n=1613). Les patients ont été suivis jusqu'au 1<sup>er</sup> mai 2014. La cohorte de validation comporte 1150 patients transplantés à l'hôpital de Toulouse entre le 1<sup>er</sup> janvier 2002 et le 31 décembre 2011.

Le système d'attribution des greffons était identique pour les 3 centres et suivait les règles de l'agence nationale française pour l'attribution des organes (Agence de la Biomédecine). Toutes les transplantations étaient ABO compatibles et les crossmatch IgG T et B lymphocytotoxiques pratiqués le jour de la greffe étaient négatifs pour tous les receveurs.

### **2.2. Recueil des données**

Pour le recueil des données nous avons utilisé les informations issues de deux bases de données informatisées : DIVAT (Données informatiques Validées en Transplantation) ainsi que les données issues du registre CRISTAL de l'Agence de la biomédecine (24)(25). Par ailleurs, l'exhaustivité des bases de données a été complétée par un recueil d'informations sur d'autres supports, notamment pour obtenir un classement précis des donneurs selon les critères standard ou ECD, ainsi que l'obtention des données immunologiques, histologiques et de suivi pour les hôpitaux de Foch et Saint-Louis. Ainsi, nous avons utilisé en complément des bases de données CRISTAL et DIVAT, les logiciels de biologie (STARE), des extractions des données immunologiques sur dossier réalisées à l'hôpital Saint Louis (vues cliniques, logiciel du laboratoire d'histocompatibilité de saint Louis) et des extractions depuis les logiciels d'anatomopathologie APIX® dans les 3 centres (Necker, Saint Louis et Foch). Un certain nombre d'informations a également été récupéré à partir des dossiers cliniques du patient dans les 3 centres.

### **2.2.1. Variables au moment de la transplantation**

- L'âge, le sexe, la cause de décès et la fonction rénale du donneur ont été extraits à partir de la base de donnée CRISTAL et DIVAT.
- Les antécédents d'hypertension et de diabète du donneur ont été en partie extraits un par un à partir des vues cliniques patients de la base de données CRISTAL puis complétés dans les dossiers cliniques.
- Les caractéristiques du receveur ont été extraites des bases de données DIVAT et CRISTAL et complétées dans les dossiers cliniques pour les données manquantes.
- L'ischémie froide a été collectée à partir de la base de données CRISTAL et DIVAT.
- La recherche des anticorps anti-HLA et la collecte des biopsies le jour de la transplantation sont expliquées dans les chapitres suivants. Les données ont été collectées par des attachés de recherche clinique (J Posson, C Kumas, T Beuscart), D Viglietti et moi-même.

### **2.2.2. Variables du suivi post-greffe**

- Les variables de perte du greffon et le décès des patients ont été extraites à partir des bases de données CRISTAL et DIVAT puis confirmées dans les dossiers cliniques des patients.
- La fonction rénale et la protéinurie ont été collectées à partir des logiciels de biologie des hôpitaux de Necker, Saint-Louis et Foch ainsi qu'à partir des dossiers cliniques des patients.
- Les données biopsies rénales ont été collectées à partir des comptes rendus d'anatomopathologie depuis APIX dans les 3 centres. Pour l'hôpital Necker, Les données de DIVAT ont été comparées aux informations issues des comptes rendus d'anatomopathologie.

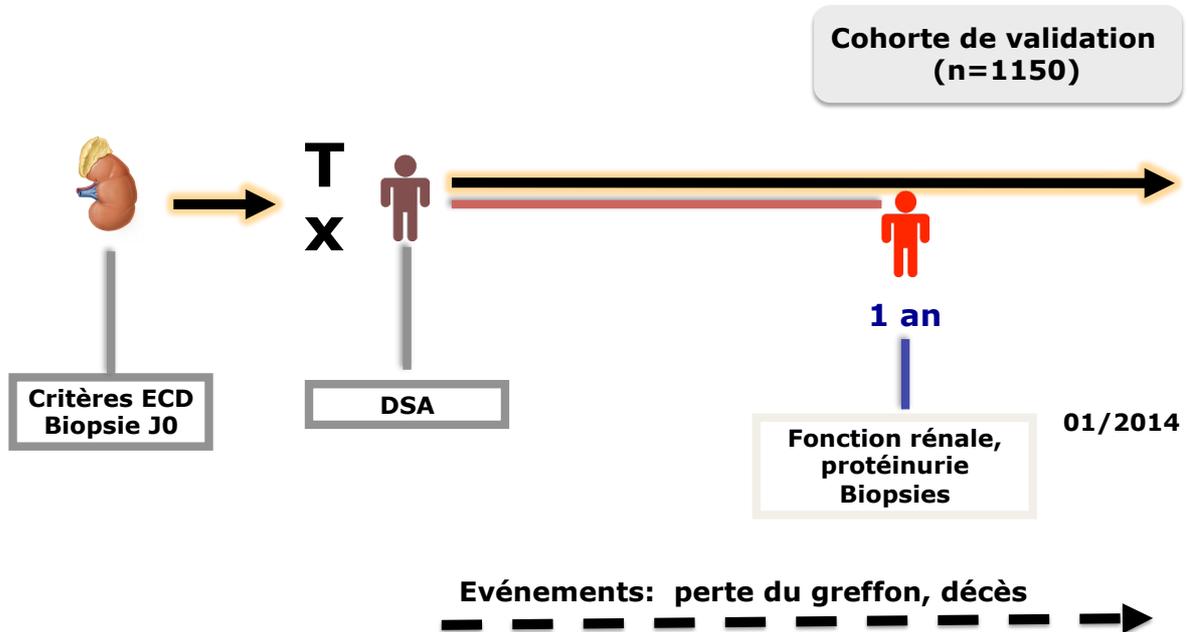
### **2.3. Constitution, réalisation et validation de la base de données**

Cette étape a été réalisée au sein de l'unité INSERM U970 au Centre de Recherche Cardiovasculaire, à l'Hôpital Européen Georges Pompidou, à Paris où j'ai:

- Constitué, validé et fusionné les données recueillies à J0 (base de données N°1) ainsi que les variables de suivi histologiques, biologiques et immunologiques (base de données N°2, 3, 4 respectivement) afin qu'elles soient exploitables sur les logiciels usuels de statistiques (STATA, SAS et R). Pour chaque base de données les variables recueillies à partir des bases de données CRISTAL, DIVAT, dans les dossiers cliniques et des extractions biologiques des patients étaient confrontées et comparées afin de s'assurer de la cohérence des données. Chaque base de données était soumise à une étape de validation effectuée séparément par un data manager consistant à vérifier les données manquantes, les inconsistances, les doublons et de contrôle de qualité effectués par des procédures automatisées avant de fusionner l'ensemble des bases dans une base unique. Les sorties de logiciel pointant les incohérences, les données manquantes et doublons ont ensuite été confrontées entre les 2 personnes en charge de la base de données. En cas d'incohérence, les données étaient soumises à une ultime vérification.
- Effectué les analyses statistiques avec l'aide d'un statisticien (Dewi Vernerey) et sous la supervision des Docteurs A Loupy, JP Empana et X Jouven.

**Figure 6** : Plan de l'étude

**Cohorte: Necker, Saint-Louis et Foch : 1613 patients  
(janvier 2004 – janvier 2011)**



#### 2.4. Détection et caractérisation des anticorps anti-HLA

Les données immunologiques comprenant le génotype HLA du donneur et du receveur, le nombre d'incompatibilité (A, B, DR), le résultat des cross-matches sur lymphocytes T et B par microlymphocytotoxicité (LCT) ainsi que la présence d'anticorps anti-HLA (-A, -B, -DR, -DQ) spécifiques du donneur ont été recueillies.

La condition immunologique requise pour l'acceptation des greffons est la négativité du cross-match T IgG en LCT effectué sur le sérum du jour de la greffe.

Le génotype HLA du receveur a été réalisé par biologie moléculaire (Innolipa HLA Typing Kit, Innogenetics, Ghent, Belgium). Le typage du tissu des donneurs a été réalisé par la technique de microlymphocytotoxicité de One Lambda INC et contrôlé par biologie moléculaire.

La détection et l'identification des anticorps anti-HLA le jour de la transplantation ont été effectuées par technique de Luminex. La technologie Luminex est une méthode de cytométrie en flux permettant l'analyse d'un grand nombre de réactions dans un seul puit ; le sérum est incubé avec les billes recouvertes de l'antigène HLA, un anticorps animal fluorescent anti-Ig G humain est ajouté et la détection se fait par laser.

- le dépistage a été réalisé sur un panel d'antigènes HLA purifiés : Luminex PRA classe I et classe II.

- En cas de positivité, l'identification des spécificités a été réalisée par Luminex Single Antigen. Un seul antigène HLA est fixé sur chaque type de bille (96 billes classe I et 76 billes classe II) (LuminexLABScreen Single Antigen, One-Lambda Inc., CA). La fluorescence de chaque bille est détectée par LABscan et l'intensité de fluorescence (MFI) est enregistrée. Le seuil de positivité est fixé à 500 (unités arbitraires). (23).

Pour la cohorte de validation, le DSA n'étant pas disponible le jour de la transplantation, la quantification de l'immunisation a été faite en considérant le cytotoxique PRA (panel reactive antibody) pour les patients transplantés avant juillet 2009 et le cPRA (calculated PRA) pour les patients transplantés après juillet 2009. Le cytotoxique PRA correspond au pourcentage de cellules du panel reconnues par les anticorps anti-HLA. Le cPRA est un indicateur qui quantifie le pourcentage de donneurs incompatibles du fait des spécificités HLA saisies dans l'onglet « Immuno » de la base de données nationale CRISTAL parmi l'ensemble des donneurs isogroupes prélevés sur le territoire national au cours des 5 dernières années. Il est basé sur l'identification des spécificités HLA interdites par le biologiste du laboratoire d'histocompatibilité, saisies comme telles dans l'interface immunologique CRISTAL. Un seuil de positivité de 5% a été choisi dans cette étude pour considérer le PRA ou le cPRA comme positif.

## **2.5. Biopsies rénales et analyse morphologique des biopsies préimplantatoires et à 1 an de greffe**

Les biopsies rénales concernaient :

- Les biopsies préimplantatoires disponibles dans 2 centres sur 3 (hôpitaux Necker et Saint-Louis), réalisées chez les donneurs décédés et en l'absence de contre-indication (principalement le risque hémorragique). Parmi les 834 patients ayant reçu un greffon issu d'un donneur décédé à l'hôpital Necker et Saint-Louis, 663 (79,4%) biopsies préimplantatoires étaient disponibles pour les analyses

- Les biopsies de dépistage à 1 an concernaient l'ensemble des receveurs dans les 3 centres, sauf contre-indication, décès, perte du greffon ou perte de vue dans la première année. L'étude anatomopathologique à 1 an a concerné un total de 1517 biopsies.

Les biopsies rénales ont été fixées dans une solution d'AFA (Alcohol-formalin-acetic) et incluses dans de la paraffine. Des sections de 4 microns ont été colorées avec du PAS (periodic acid-Schiff), du trichrome de Masson, Reticuline et coloration argentique. L'immunomarquage du C4d a été réalisé sur des coupes de paraffine avec l'utilisation d'un anticorps polyclonale anti-C4d humain (Biomedica Groupe). Les biopsies ont été gradées de 0 à 3 selon la dernière classification de Banff mise à jour en 2013 et comprenant de nombreux critères histologiques : inflammation glomérulaire (g), la tubulite (t), l'inflammation interstitielle (i), l'endartérite (v), la capillarite péri-tubulaire (cpt), les lésions de doubles contour (cg), la fibrose interstitielle et l'atrophie tubulaire (IF.TA), l'artériosclérose (cv) et la hyalinose artériolaire (ah) (26).

## **2.6. Traitement immunosuppresseur**

Tous les patients ont reçu un traitement d'induction le jour de la transplantation composé de sérum anti-lymphocytaire de lapin (1,5mg/kg par jour durant 5 jours) ou de l'anti-récepteur à l'Interleukine 2 (Basiliximab : 20 mg à J0 et J4), de bolus de stéroïdes (Solumedrol : 500mg) d'inhibiteur des calcineurines (Tacrolimus ou Ciclosporine), de mycophenolate mofetil. Le traitement de maintenance comprenait pour la grande majorité des patients des corticoïdes, du mycophénoloate mofétil, du

Tacrolimus administré afin de maintenir une concentration sanguine cible de 8 à 10ng/mL durant les 3 premiers mois et 6 à 8 ng/mL après trois mois ou de la Cyclosporine administrée afin de maintenir une concentration entre 800 et 1200 ng/mL durant les 3 premiers mois et 600 et 800 ng/mL après 3 mois. Les patients avec un DSA connu avant ou le jour de la greffe recevaient un traitement prophylactique du rejet humoral par immunoglobuline intraveineuse (2 gr /kg a J0, J20 et J40) ± un anti-CD20, Rituximab (375mg/m<sup>2</sup> à J0 et J7) ± plasmaphérèses en accord avec les pratiques des différents centres.

## **2.7. Analyses statistiques**

Les moyennes et les déviations standard (SD) ont été utilisées pour la description des variables continues avec comme exception la moyenne d'intensité de fluorescence des anticorps dirigés contre le greffon pour lesquels ont été utilisées la moyenne et les erreurs standard en raison de sa large distribution. Les comparaisons des moyennes et des proportions ont été réalisées avec le t-test de Student, le test du chi 2 (ou exact de Fisher si approprié) et pour la comparaison de plus de deux groupes, le test paramétrique ANOVA (ou Kruskal Wallis si plus approprié). En raison de la distribution de la protéinurie, nous avons utilisé pour sa description la médiane et les interquartiles pour la mesure de la dispersion. La durée de survie a été calculée en utilisant la méthode de Kaplan-Meier (27). La survie a été analysée depuis la transplantation jusqu'à un maximum de 7 ans après la transplantation, avec comme évènement d'intérêt la perte du greffon définie par le retour en dialyse. Les données de survie du greffon ont été censurées au moment du décès du receveur. La survie des greffons rénaux a été représentée sur des courbes de Kaplan-Meier stratifiées selon le type de donneur (ECD ou SCD) et la présence ou non de DSA le jour de la greffe et comparées selon le test du log-rank. Le modèle semi-paramétrique des risques proportionnels a été utilisé afin de quantifier le risque relatif et l'intervalle de confiance à 95% pour la perte du greffon. L'association des caractéristiques du donneur, du receveur, les données immunologiques et histologiques avec la perte du greffon a été évaluée dans des modèles de Cox univariés puis multivariés. Toutes les variables avec une p-value inférieure ou égale à 0.10 ont été incluses dans le modèle multivarié. Les facteurs identifiés étaient

ensuite inclus dans un modèle final multivarié avec élimination pas à pas ascendante (backward stepwise).

La validation interne du modèle a été réalisée par une méthode de tirage au sort avec remise (bootstrap). De nombreuses approches ont été proposées en validation interne mais le tirage au sort avec remise reste la méthode de référence. D'abord décrite par Efron (28), l'idée de cette méthode est que l'ensemble des données initiales soit un échantillon aléatoire de patients représentatifs de la population générale. Le tirage au sort signifie que l'on génère un large nombre d'ensemble de données pour lesquelles le nombre de patients est le même que l'original avec un nouvel échantillonnage par remplacement. La technique est celle développée par Efron : BCa (bias-corrected and accelerated bootstrap).

Le logiciel SAS (version 9.2, Statistical Analysis System Cary, NC, USA), STATA (version 12, Data Analysis and Statistical Software) et le logiciel R (version 2.10.1, R foundation for Statistical Computing) ont été utilisés pour les analyses descriptives et les analyses de survie. Les valeurs significatives comprenaient les probabilités  $<0.05$ .

### 3. RESULTATS

#### 3.1. Caractéristiques générales de la population

Au total, 1613 patients ont été inclus dans l'analyse principale. La **Table 1** résume les caractéristiques des donneurs et receveurs dans l'ensemble de la population.

Les receveurs étaient âgés en moyenne de  $49,3 \pm 13,5$  ans et comptaient 58% d'hommes. La principale cause d'insuffisance rénale terminale était la néphropathie glomérulaire toute cause confondue (25%) et la durée moyenne d'attente en dialyse était de  $4,42 \pm 4,3$  années. Le temps d'ischémie froide moyen était de  $16,9 \pm 9,1$  heures.

Concernant les données immunologiques, le nombre moyen d'incompatibilités HLA A/B/DR était de  $3,1 \pm 1,5$ . Parmi l'ensemble des patients, 288 (17,8%) présentaient un DSA le jour de la transplantation. La moyenne de MFI du DSA immunodominant le jour de la transplantation s'élevait à  $5273 \pm 331$ . Un total de 198 receveurs présentaient au moins un DSA de classe I, 232 receveurs avaient au moins un DSA de classe II et 130 receveurs avaient à la fois un DSA de classe I et II. Le DSA immunodominant était de classe I chez 132 receveurs (45,83%) et de classe II chez 156 receveurs (54,17%).

Les donneurs avaient une médiane d'âge de 53 ans (Interquartiles : 41 - 63, **Figure 7**) et comptaient 54% d'hommes. Au total, 423 donneurs (27%) présentaient un antécédent d'hypertension artérielle et 88 (6%) un antécédent de diabète de type 2. Parmi l'ensemble des donneurs, 128 (8%) avaient une créatinine au prélèvement supérieure à  $132,6 \mu\text{mol/L}$ . Un total de 1343 (83,3%) transplantations a été réalisé à partir de donneurs décédés. Parmi les donneurs décédés, 745 (56%) étaient décédés d'un accident vasculaire cérébral. Au total, 575 patients (35,6% de l'ensemble de la population et 42,8% des donneurs décédés) répondaient au critère ECD tel que défini dans la littérature.

Notre cohorte a été séparée en 4 groupes en fonction du type de donneurs (SCD ou ECD) ainsi que la présence ou non d'un DSA circulant le jour de la greffe (DSA + ou DSA-). Les caractéristiques démographiques, cliniques et immunologiques dans les 4 groupes ont été comparées et sont présentées en détail dans la **Table 1**. Cette

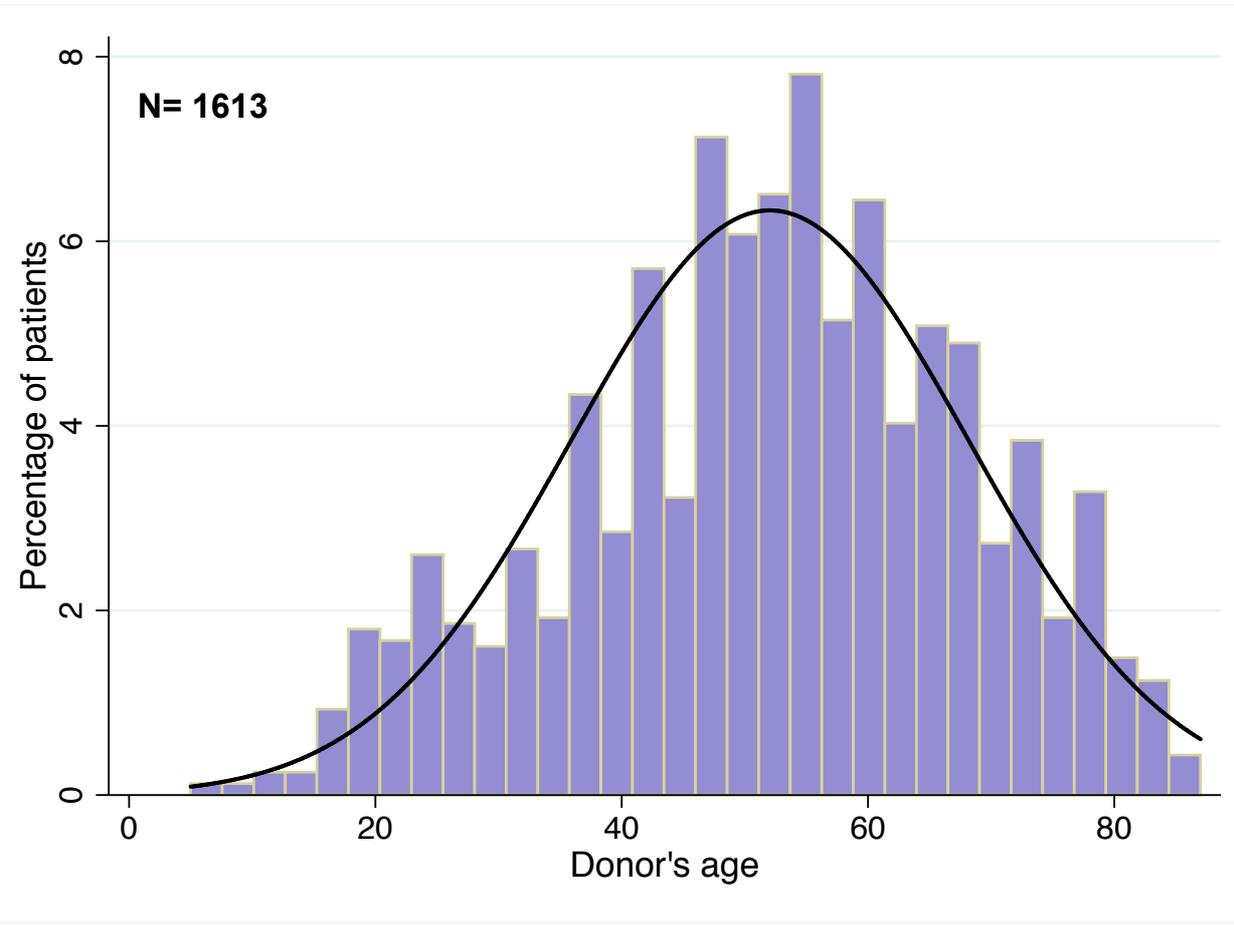
table est complétée par la **Figure 8** qui détaille les caractéristiques histologiques à J0 différentielles des greffons selon leur groupe d'appartenance.

**Table 1: Caractéristiques générales de la population d'étude selon le type de donneur (SCD/ECD) et la présence d'un DSA (DSA+/DSA-) le jour de la greffe**

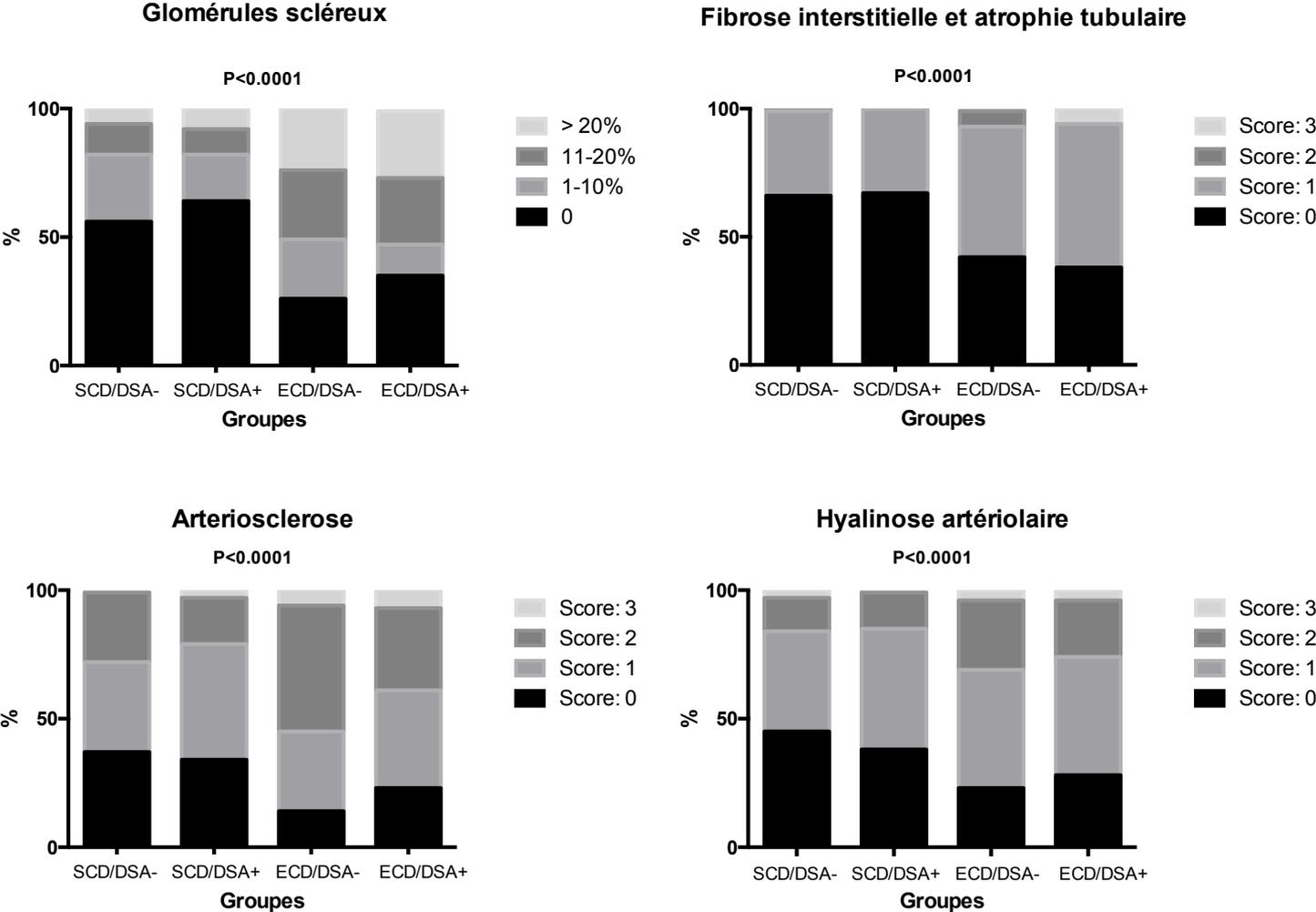
	Population (N=1613)		SCD/DSA- (N=851)		SCD/DSA+ (N=187)		ECD/DSA- (N=474)		ECD/DSA+ (N=101)		P†
	N	N	N	N	N	N	N	N	N		
<b>Receveurs</b>											
Age (années)	1613	49.3 ± 13.5	851	43.8 ± 11.9	187	44.3 ± 11.1	474	59.3 ± 10.5	101	57.2 ± 11.2	<0.0001
Sexe masculin (%)	1613	942 (58%)	851	529 (62%)	187	79 (42%)	474	281 (59%)	101	53 (52%)	<0.0001
Cause d'insuffisance rénale	1613		851		187		474		101		
Glomérulonéphrite (%)		400 (25%)		233 (27%)		49 (26%)		90 (19%)		28 (28%)	
Diabète (%)		152 (9%)		85 (10%)		14 (7%)		50 (11%)		3 (3%)	
Hypertension (%)		129 (8%)		63 (8%)		16 (9%)		42 (9%)		8 (8%)	
Congénitale (%)		208 (13%)		117 (14%)		27 (14%)		55 (12%)		9 (9%)	
Interstitielles (%)		259 (16%)		123 (14%)		32 (17%)		87 (18%)		17 (17%)	
Autre (%)		206 (13%)		100 (12%)		18 (10%)		68 (14%)		20 (20%)	
Indéterminée (%)		159 (16%)		130 (15%)		31 (17%)		82 (17%)		16 (15%)	0.0393
Durée en dialyse — années	1399	4.42 ± 4.3	705	4.1 ± 4.2	165	5.7 ± 5.6	432	4.1 ± 3.4	97	5.7 ± 4.9	<0.0001
<b>Donneurs</b>											
Age (années)	1613	52.0 ± 16.1	851	43.3 ± 12.2	187	43.3 ± 12.8	474	68.2 ± 8.2	101	66.1 ± 8.7	<0.0001
Age du donneur (années)	1613		851		187		474		101		
[0-50[		659 (41%)		535 (63%)		124 (66%)		0 (0%)		0 (0%)	
[50-60[		421 (26%)		280 (33%)		58 (31%)		63 (13%)		20 (20%)	
≥60		533 (33%)		36 (4%)		5 (3%)		411 (87%)		81 (80%)	<0.0001
Sexe masculin (%)	1613	877 (54%)	851	486 (57%)	187	107 (57%)	474	227 (48%)	101	57 (56%)	0.0098
Hypertension (%)	1566	423(27%)	823	92 (11%)	184	22 (12%)	461	245 (53%)	98	64 (65%)	<0.0001
Diabète (%)	1488	88 (6%)	787	19 (2%)	171	4 (2%)	441	57 (13%)	89	8 (9%)	<0.0001
Créatinine > 1.5 mg/dL (%)	1586	128 (8%)	827	63 (8%)	184	13 (7%)	474	46 (10%)	101	6 (6%)	0.4231
Bigreffe (%)	1613	111 (7%)	851	0 (0%)	187	0 (0%)	474	94 (20%)	101	17 (17%)	<0.0001
<b>Type de donneur</b>											
Vivant (%)	1613	270 (17%)	851	236 (28%)	187	34 (18%)	474	0 (0%)	101	0 (0%)	<0.0001
Décès d'un AVC (%)	1343	745 (56%)	615	254 (41%)	153	66 (43%)	474	349 (74%)	101	76 (75%)	<0.0001
<b>Caractéristiques de base de la transplantation</b>											
Rang de la greffe (retransplantation) (%)	1613	229 (14%)	851	92 (11%)	187	63 (34%)	474	38 (8%)	101	36 (36%)	<0.0001
Ischémie froide (minutes)	1604	1014.0 ± 546.4	844	869.6 ± 579.7	185	1081.2 ± 586.4	474	1209.9 ± 404.8	101	1178.5 ± 390.1	<0.0001
Reprise retardée de fonction	1481	409 (27,6%)	775	180 (23,2%)	178	51 (28,6%)	433	142 (32,8%)	95	36 (37,9%)	<0.0001
DSA MFI iAb – moyenne, SE	288	5273 ± 331	-	-	187	5324 ± 398	-	-	101	5168 ± 601	0.8259*
DSA classe – n°	1613		851		187		474		101		
Classe I		198		0		128		0		70	0.4220*
Classe II		232		0		159		0		73	0.4000*
Classe I et II		130		0		90		0		40	0.4460*
HLA A/B/DR incompatibilités	1553	3.1 ± 1.5	851	2.9 ± 1.6	187	3.2 ± 1.4	421	3.1 ± 1.4	94	3.4 ± 1.3	0.0062
Suivi (années)	1613	5.26	851	5.41	187	4.75	474	5.4	101	4.5	
95% IC		[5.16-5.40]		[5.24-5.56]		[4.45-4.97]		[5.14-5.65]		[4.05-4.88]	<0.0001
Décès	1613	121 (7%)	851	44 (5%)	187	11 (6%)	474	52 (11%)	101	14 (14%)	<0.0001
Perte du greffon	1613	164 (10,2%)	851	47 (5,5%)	187	25(13,4%)	474	59 (12,4%)	101	33 (32,7%)	<0.0001

\* comparaison des groupes SCD/DSA+ et ECD+DSA+

**Figure 7** : Histogramme représentant la distribution de l'âge des donneurs dans la cohorte de développement.



**Figure 8 :** Résultats des biopsies préimplantatoires des donneurs de Necker et Saint-Louis concernant le nombre de glomérules scléreux et selon la classification de Banff pour les lésions de fibrose interstitielle et atrophie tubulaire (FIAT), d'artériosclérose (cv) et de hyalinose artériolaire (ah).

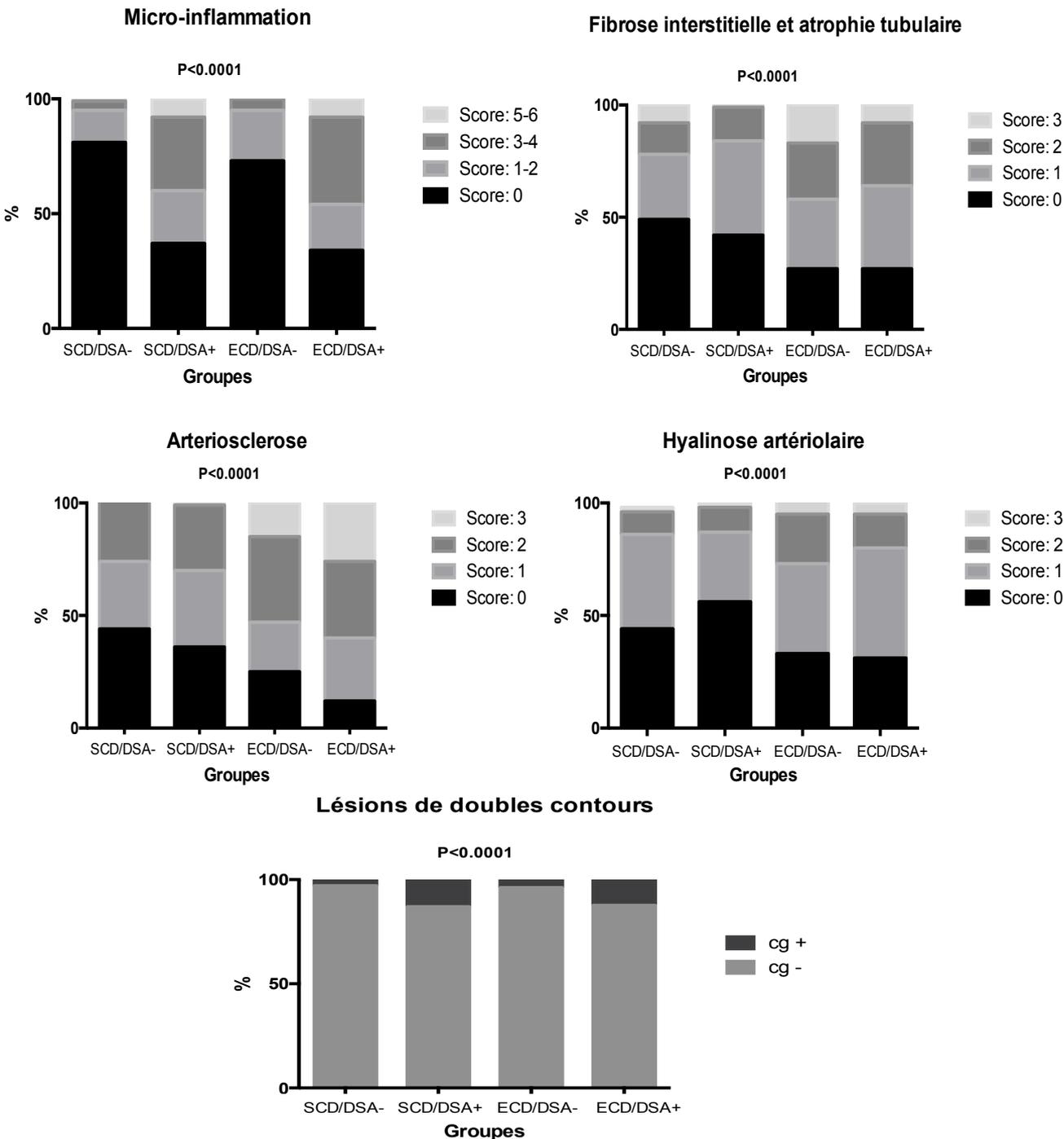


## 3.2. Phénotype, Fonction rénale et protéinurie à un an post-transplantation

### 3.2.1. Phénotype à un an post-transplantation

Comparativement au groupe ECD/DSA-, les greffons du groupe ECD/DSA+ présentaient sur la biopsie à un an post-transplantation, une augmentation des lésions d'inflammation microvasculaire (66,15% vs 26,82% des biopsies), d'artériosclérose (87,69% vs 75,48%) et de lésions de doubles contours (12,31% vs 3,83%,  $p < 0,0001$  pour toutes les comparaisons) (**Figure 1**). Comparativement au groupe SCD/DSA+, le groupe ECD/DSA+ présentait sur la biopsie à 1 an une prévalence accrue de lésions de fibrose et atrophie tubulaire (FIAT) (72,31% vs 58,02%), d'artériosclérose (87,69% vs 64,12%) et de hyalinose artériolaire (69,23% vs 43,51% respectivement,  $p < 0,0001$  pour toutes les comparaisons). Enfin comparativement aux greffons SCD/DSA-, les greffons issus de donneurs ECD/DSA- avaient une prévalence à 1 an post transplantation plus importante de fibrose et atrophie tubulaire (FIAT) (72,41% vs 50,63%), d'artériosclérose (75,48% vs 55,99%) et de hyalinose artériolaire (66,67% vs 55,64% respectivement,  $p < 0,0001$  pour toutes les comparaisons). La description de l'évolution des lésions histologiques entre le jour de la transplantation et à un an post-transplantation est résumée par la **Figure S1** en annexe.

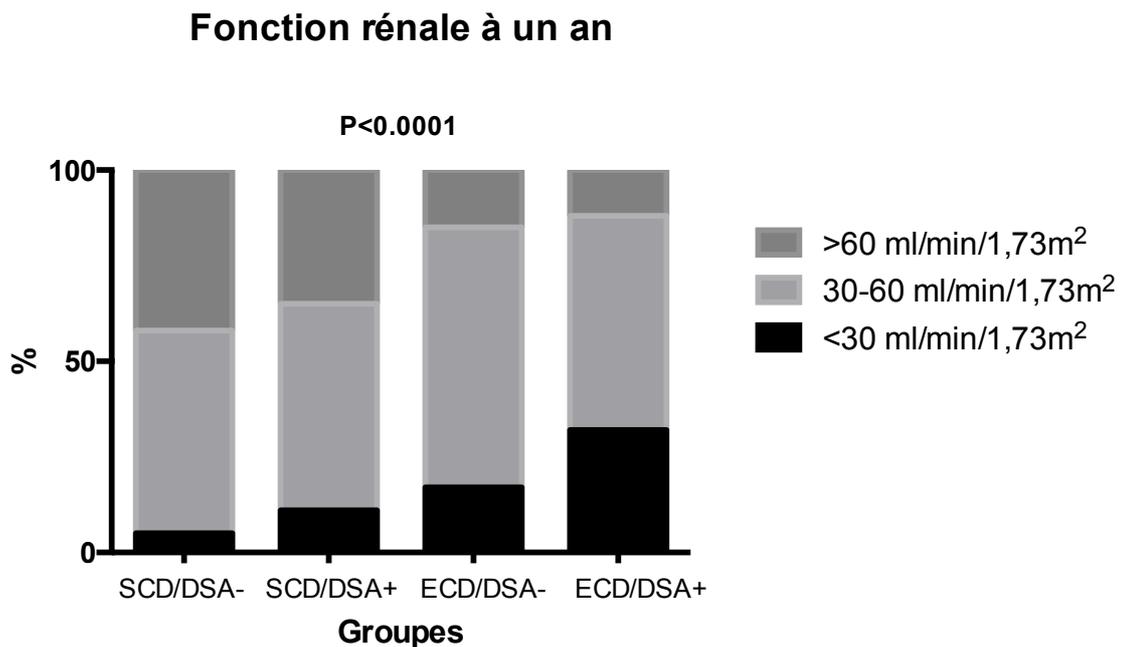
**Figure 9:** Résultats des biopsies réalisées à un an post-transplantation dans la cohorte Necker et Saint-Louis et gradées selon la classification de Banff pour les lésions d'inflammation microvasculaire (glomérulite et capillatite péri-tubulaire), fibrose interstitielle et atrophie tubulaire (FIAT), d'artériosclérose (cv), de hyalinose artériolaire (ah) et de doubles contours (cg).



### 3.2.2. Fonction rénale à un an post-transplantation

Le DFG estimé à 1 an de transplantation (MDRD) était de  $58,5 \pm 18,4$ ,  $53,2 \pm 21,7$ ,  $44,7 \pm 16,1$  et  $39,3 \pm 16,6$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> dans les groupes SCD/DISA-, SCD/DISA+, ECD/DISA- et ECD/DISA+ respectivement (ANNOVA,  $p < 0,0001$ ). La différence de fonction rénale à un an post transplantation entre les groupes SCD/DISA- et SCD/DISA+ était de  $5,3$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> ( $p = 0,007$ ). La différence de fonction rénale à un an post transplantation entre les groupes ECD/DISA- et ECD/DISA+ était de  $5,40$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> ( $p = 0,034$ ).

**Figure 10** : Fonction du greffon à un an ( $n = 1571$ ) exprimée par catégories de la classification NKF en fonction du type de donneur (ECD/SCD) et de la présence ou non d'un DSA circulant à J0 de la greffe.



### 3.2.3. Protéinurie à un an post-transplantation

La médiane de protéinurie à un an de transplantation était de  $0,14$  gr/24heures [0,01-0,27],  $0,20$  [0,10-0,45],  $0,17$  [0,10-0,45] et  $0,21$  [0,10-0,50] g/24 heures dans les groupes SCD/DISA-, SCD/DISA+, ECD/DISA- et ECD/DISA+ respectivement

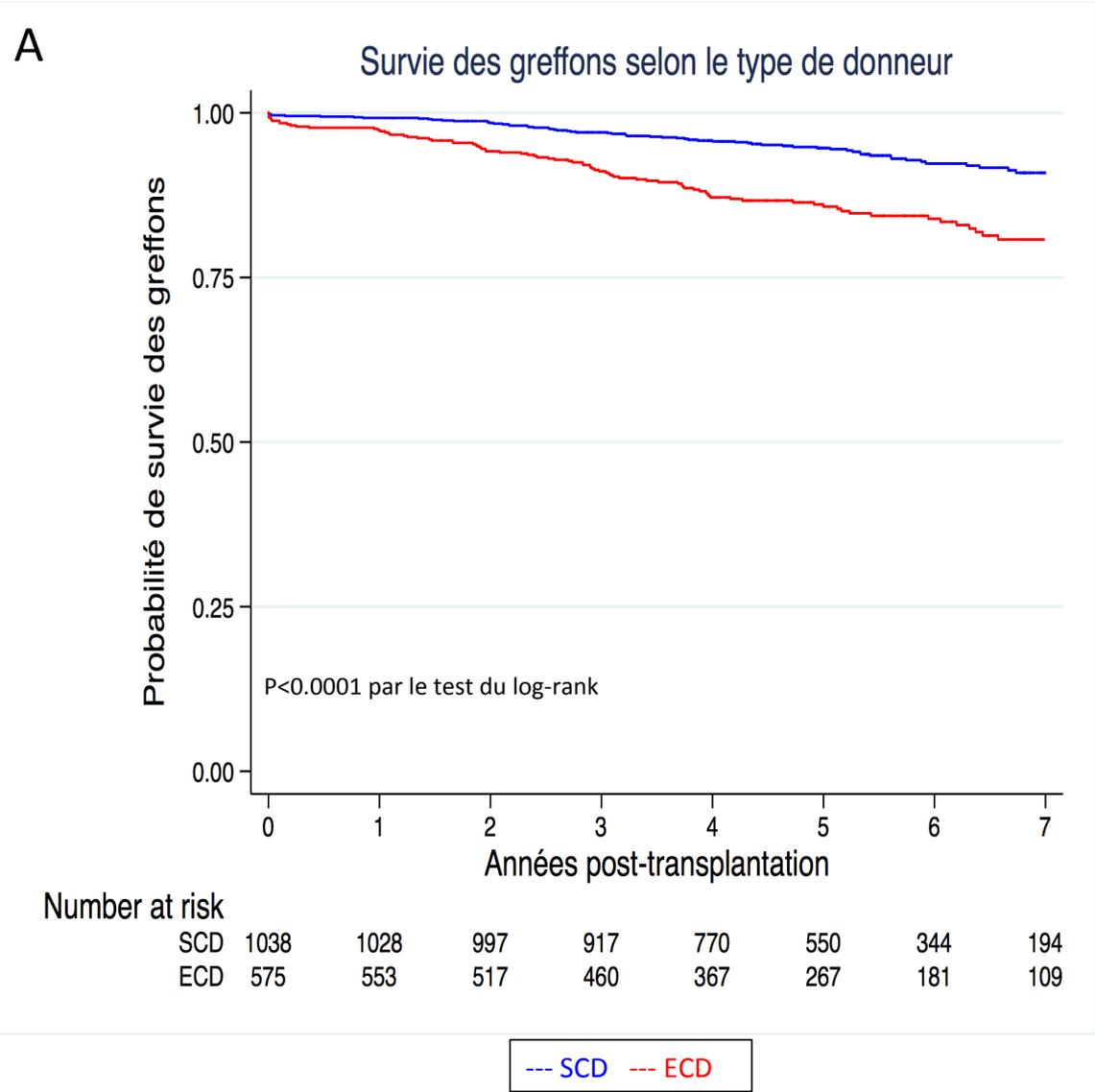
( $p < 0,0001$ ). La différence de protéinurie entre les SCD/DSA- et SCD/DSA+ était de 0.033 g/24 heures ( $p = 0,6557$ ). La différence de protéinurie entre les ECD/DSA- et ECD/DSA+ était de 0,0031 g/24 heures ( $p = 0,9772$ )

### 3.3. Survie des greffons rénaux

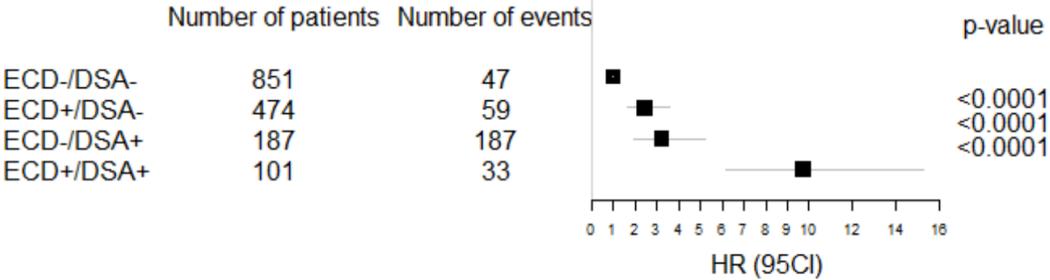
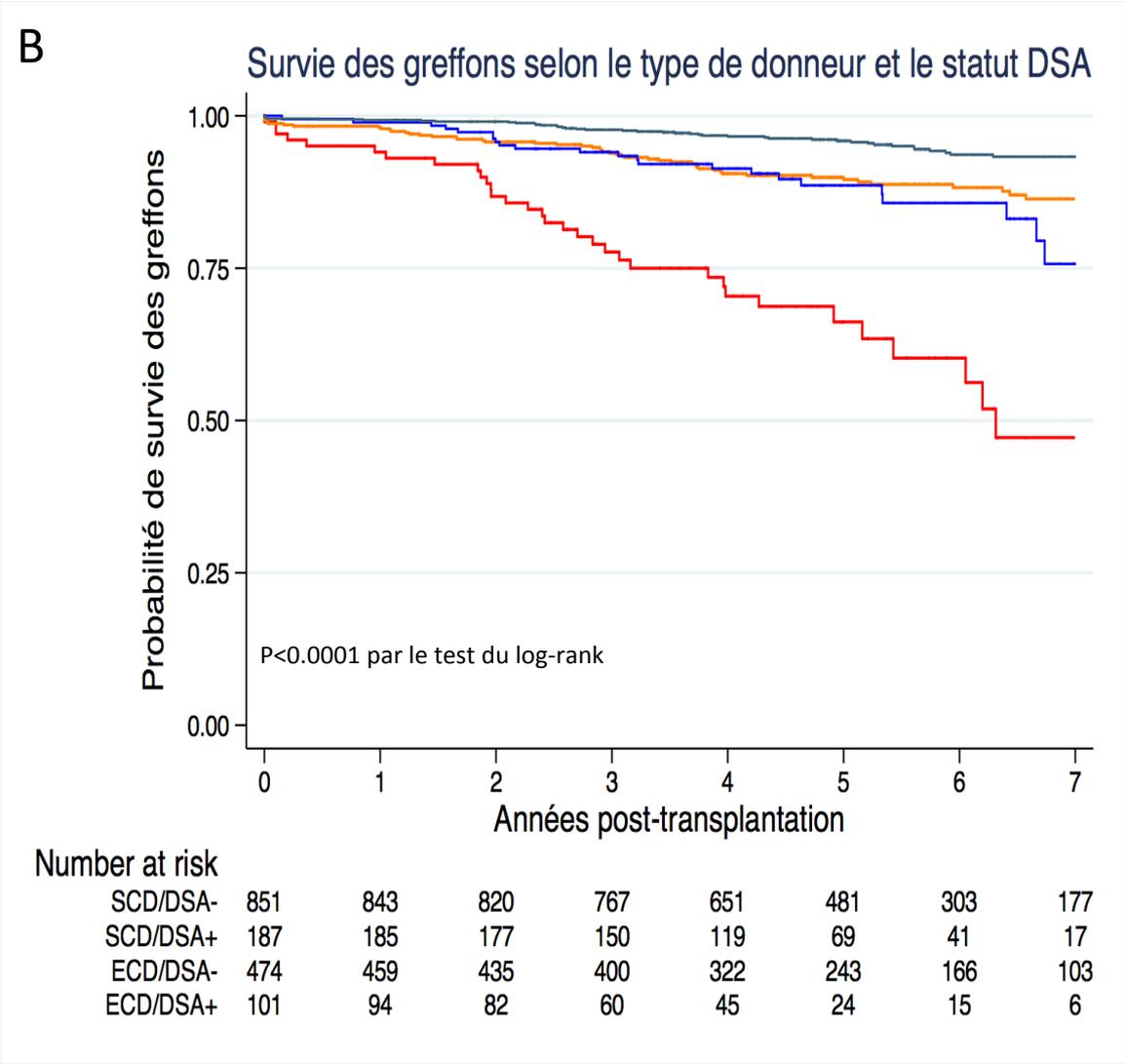
Le suivi moyen post transplantation pour l'ensemble de la population était de  $5,3 \pm 2,4$  années. Le suivi moyen post greffe était respectivement en années de  $5,4 \pm 2,4$ ,  $5,4 \pm 2,4$ ,  $4,7 \pm 1,8$  et  $4,5 \pm 2,0$  pour les groupes SCD/DSA-, ECD/DSA-, SCD/DSA+, et ECD/DSA+ ( $p < 0,0001$ ).

La survie à 7 ans post-transplantation des patients recevant un greffon issu de donneurs SCD était de 90,9% contre 80,8% dans le groupe des patients recevant un greffon issu d'un donneur ECD ( $p < 0,0001$ , **Figure 10A**). La survie à 7 ans post-greffe était respectivement de 93,3% dans le groupe SCD/DSA-, 75,7% dans le groupe SCD/DSA+, 86,3% dans le groupe ECD/DSA- et 47,2% dans le groupe ECD/DSA+ ( $p < 0,0001$ , **Figure 10B**). L'absence de DSA circulant le jour de la greffe chez les receveurs d'un greffon issu d'un donneur ECD était associée à un gain de survie à 7 ans de 39,1% comparativement aux greffons issus de donneur SCD avec DSA circulant le jour de la transplantation ( $p < 0,0001$ ). Le risque de perte du greffon en fonction du type de donneur (ECD/SCD) et du risque immunologique initial à J0 de la greffe (DSA+/DSA-) est représenté **Figure 10C**.

**Figure 9A :** Survie à long terme du greffon de Kaplan Meier selon le type de donneur : SCD (Donneurs à critères standard), ECD (Donneurs à critères élargis).



**Figure 9B** : Survie du greffon de Kaplan Meier selon le type de donneur (SCD/ECD) et la présence ou non de DSA le jour de la greffe.



### 3.4. Déterminants de la perte du greffon

L'analyse de COX des déterminants de la perte du greffon est détaillée dans les **Tables 2A et 2B**.

En analyse univariée, les paramètres initiaux de la greffe significativement associés à la perte du greffon étaient : l'âge du donneur (risque relatif, 1,021;  $p < 0,0001$ ), le type de donneur (risque relatif, 2,628;  $p = 0,0056$ ), l'antécédent d'hypertension du donneur (risque relatif, 1,784;  $p = 0,0004$ ), le critère ECD (risque relatif, 2,522;  $p < 0,0001$ ), la retransplantation (risque relatif, 1,801;  $p = 0,0024$ ), l'ischémie froide (risque relatif, 1,136;  $p = 0,0046$ ), le nombre d'incompatibilités HLA A/B/DR (risque relatif, 1,136;  $p = 0,0202$ ), la présence d'un DSA le jour de la transplantation (risque relatif, 3,468;  $p < 0,0001$ ). Le diabète et la créatinine du donneur n'étaient pas significativement associés avec la perte du greffon ( $p = 0,5212$  et  $p = 0,9004$  respectivement).

Après ajustement sur les différents paramètres initiaux de la greffe, les 2 facteurs majeurs indépendamment associés à la perte du greffon étaient le critère donneur ECD (risque relatif, 2,6; 95% [IC], 1,9 – 3,6;  $p < 0,0001$ ) et la présence de DSA circulant le jour de la transplantation (risque relatif, 3,6; 95% [IC], 2,6 – 5,0;  $p < 0,0001$ ).

**Table 2A: Facteurs associés avec la perte du greffon (analyse univariée)**

		Nombre de patients	Perte du greffon	RR <sup>b</sup>	95% IC <sup>a</sup>	P
<b>Caractéristiques des receveurs</b>	Age par augmentation d'une année	1613	164	1.001	[0.990-1.013]	0.8247
	<b>Sexe</b>					
	<b>Femme</b>	671	70	1	-	
	<b>Homme</b>	942	94	0.968	[0.710-1.319]	0.8357
<b>Caractéristiques des donneurs</b>	Age par augmentation d'une année	1613	164	1.021	[1.011-1.032]	<b>&lt;0.0001</b>
	<b>Sexe</b>					
	<b>Femme</b>	736	80	1	-	
	<b>Homme</b>	877	84	0.888	[0.653-1.206]	0.4452
	<b>Type de donneur</b>					
	<b>Vivant</b>	270	13	1	-	
	<b>Mort d'AVC</b>	745	95	2.419	[1.353-4.324]	<b>0.0056</b>
	<b>Hypertension</b>					
<b>Non</b>	1143	100	1	-		
<b>Oui</b>	423	60	1.784	[1.295-2.457]	<b>0.0004</b>	
<b>Diabète</b>						
<b>Non</b>	1400	142	1	-		
<b>Oui</b>	88	10	1.234	[0.650-2.343]	0.5212	
<b>Créatinine</b>						
<b>&lt; 1.5mg/dL</b>	1458	149	1	-		
<b>&gt; 1.5mg/dL</b>	128	13	0.964	[0.547-1.700]	0.9004	
<b>ECD</b>						
<b>Non</b>	1038	72	1	-		
<b>Oui</b>	575	92	2.522	[1.852-3.844]	<b>&lt;0.0001</b>	
<b>Caractéristiques de la transplantation</b>	<b>Rang de transplantation</b>					
	<b>1</b>	1384	130	1	-	
	<b>&gt;1</b>	229	34	1.801	[1.232-2.634]	<b>0.0024</b>
	<b>Ischémie froide par augmentation d'une heure</b>	1604	164	1.000	[1.000-1.001]	<b>0.0046</b>
<b>Facteurs immunologiques</b>	<b>No. d'incompatibilités A/B/DR</b>	1553	157	1.136	[1.020-1.264]	<b>0.0202</b>
	<b>Présence de DSA circulant le jour de la transplantation</b>					
	<b>Non</b>	1325	106	1	-	
	<b>Oui</b>	288	58	3.468	[2.503-4.807]	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Centres</b>	<b>Necker</b>	695	56	1	-	
	<b>Saint-Louis</b>	321	33	1.121	[0.728-1.724]	
	<b>Foch</b>	597	75	0.972	[0.672-1.406]	0.8018

<sup>a</sup> IC: Interval de confiance

<sup>b</sup> RR: Risque Relatif

**Table 2B: Facteurs associés avec la perte du greffon: Analyse multivariée (N=1613) <sup>a</sup>**

		Nombre de patients	Perte du greffon	RR <sup>c</sup>	95% IC <sup>b</sup>	P
<b>ECD</b>	<b>Non</b>	1038	72	1		
	<b>Oui</b>	575	92	2.628	[1.929-3.579]	<b>&lt;0.0001</b>
<b>DSA circulant le jour de la transplantation</b>	<b>Non</b>	1325	106	1		
	<b>Oui</b>	288	58	3.623	[2.613-5.023]	<b>&lt;0.0001</b>

<sup>a</sup> Le modèle final de Cox a été obtenu à partir des facteurs de risque issus du modèle univarié avec un  $p \leq 0.10$  qui ont été introduits dans un modèle multivarié final par procédure de stepwise backward elimination.

<sup>b</sup> IC: Intervall de confiance

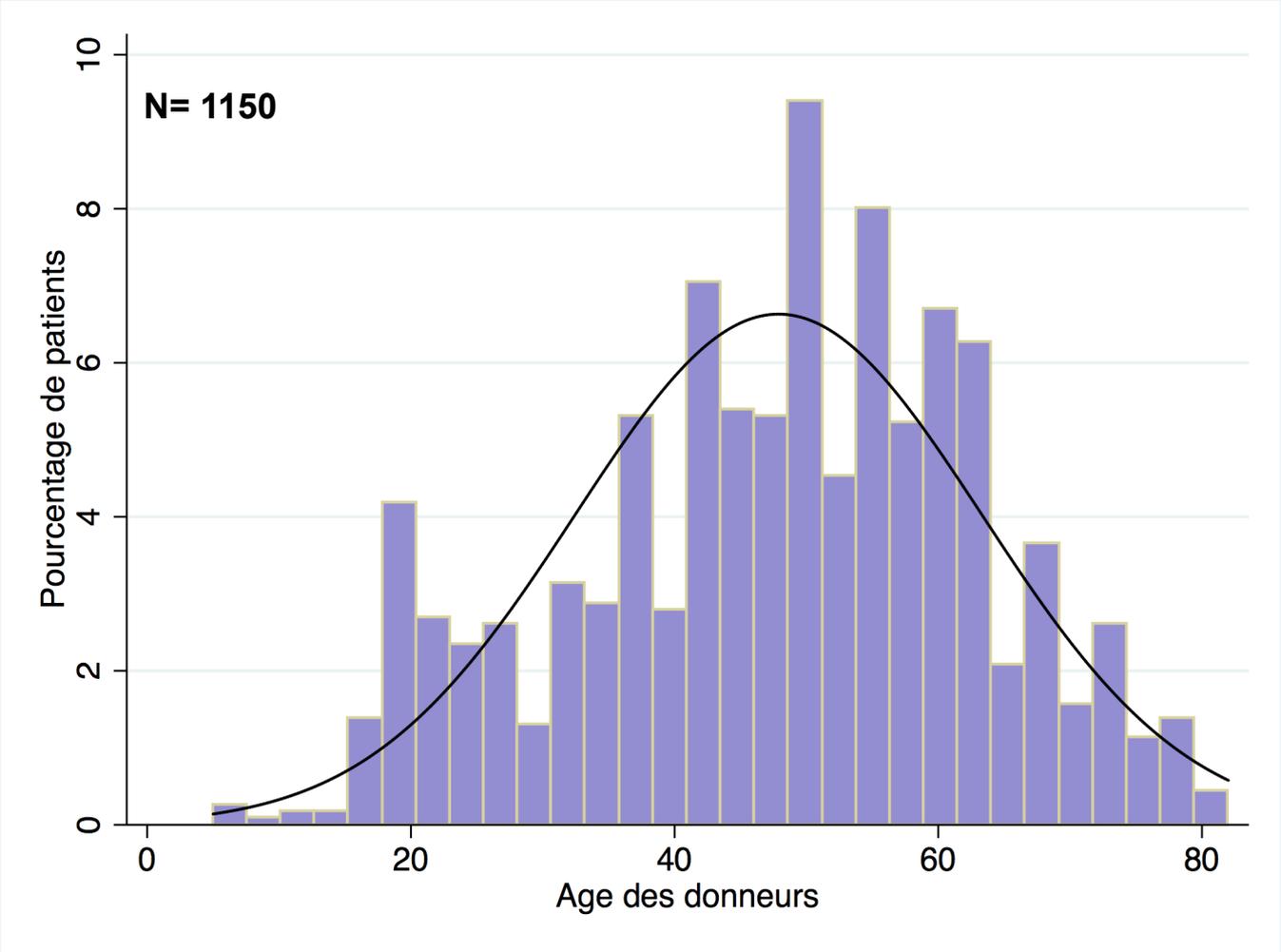
<sup>c</sup> RR: Risque relative

### 3.5. Validation interne et externe

Pour la validation interne, nous avons réalisé une technique de rééchantillonnage par tirage au sort avec remise (Bootstrapping). Cette méthode a permis de rééchantillonner la cohorte principale en générant 1000 tirages au sort (1000 bases de données générées à partir de la base initiale et 1000 modèles multivariés où les risques relatifs des variables d'intérêt étaient recalculés). L'incertitude autour du risque relatif mesurée avec la procédure de tirage au sort avec remise reflète le caractère robuste du modèle final (RR 95% IC pour ECD 1,9 à 3,6 et RR 95% IC pour DSA le jour de la greffe 2,7 à 5,1).

En ce qui concerne la validation externe, celle-ci comprenait 1150 patients. L'âge médian des donneurs était de 50 ans (Interquartile: 38 – 59, **Figure 10**). Les caractéristiques cliniques de la cohorte de validation externe sont résumées dans la **Table 3**.

**Figure 10** : Histogramme représentant la distribution de l'âge des donneurs dans la cohorte de validation externe.



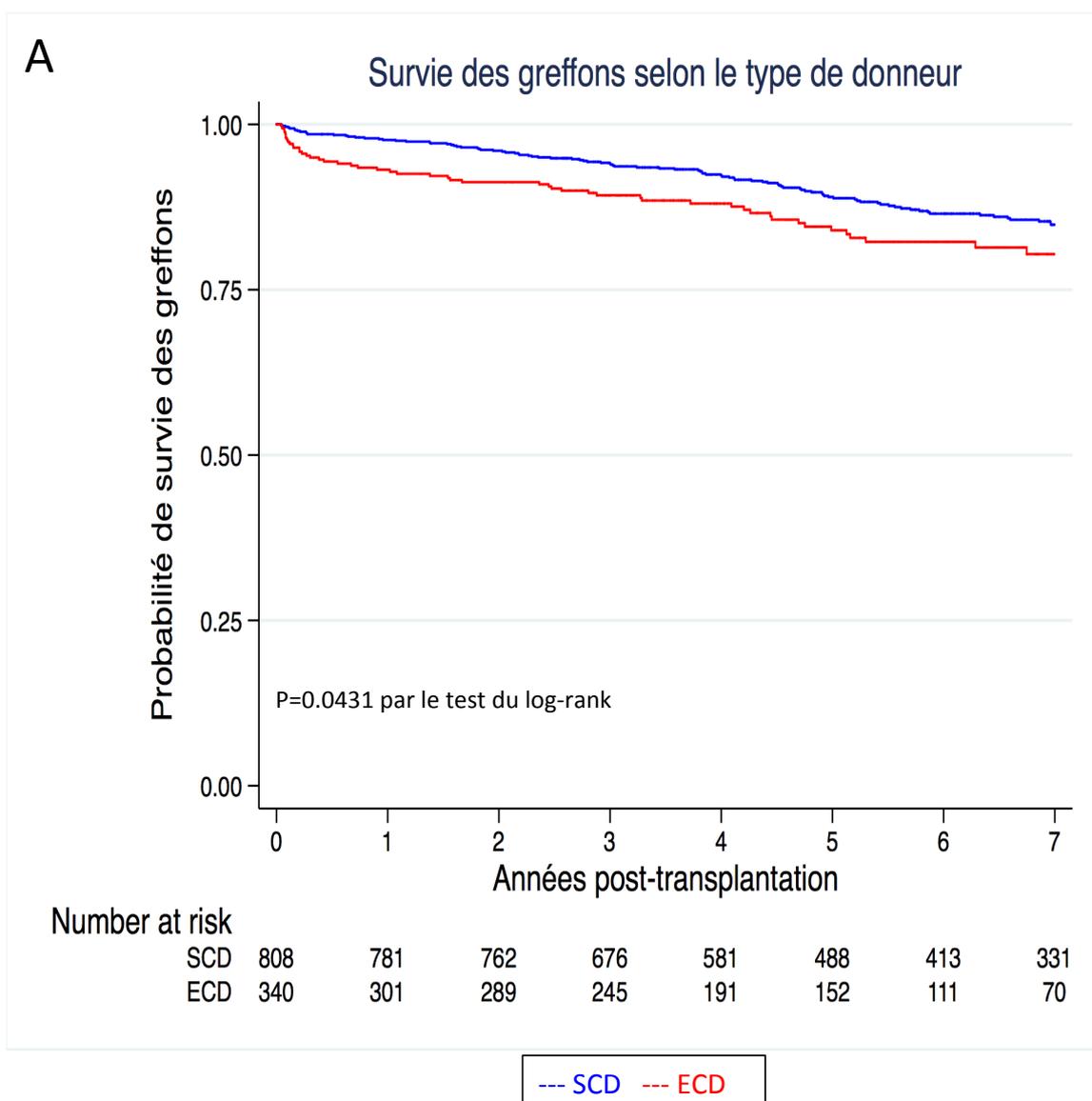
**Table 3: Caractéristiques des receveurs et donneurs de la cohorte de validation (N=1150) et de la cohorte de développement (N=1613)**

	Cohorte de validation (N=1150)		Cohorte de développement (N=1613)	
	N		N	
<b>Receveur</b>				
Age (années)	1150	49.1 ± 13.6	1613	49.3 ± 13.5
Sexe masculin — no. (%)	1150	701 (61%)	1613	942 (58%)
<b>Cause d'insuffisance rénale</b>				
	1150		1613	
Glomérulaires — no. (%)		367 (32%)		400 (25%)
Diabète — no. (%)		112 (10%)		152 (9%)
Hypertension — no. (%)		83 (7%)		129 (8%)
Congénitale — no. (%)		273 (24%)		208 (13%)
Interstitielle — no. (%)		161 (14%)		259 (16%)
Autre — no. (%)		53 (5%)		206 (13%)
Indéterminée — no. (%)		101 (8%)		159 (16%)
Durée en dialyse — années	1150	1.59 ± 1.82	1399	4.42 ± 4.3
<b>Donneur</b>				
Age (années)	1150	47.8 ± 15.4	1613	52.0 ± 16.1
<b>Age du donneur (années)</b>				
0-49		563 (49%)		659 (41%)
50-59		312 (27%)		421 (26%)
≥60		275 (24%)		533 (33%)
Sexe masculin — no. (%)	1150	632 (55%)	1613	877 (54%)
Hypertension — no. (%)	1141	237 (21%)	1566	423 (27%)
Diabète — no. (%)	1116	54 (5%)	1488	88 (6%)
Creatinine > 1.5 mg/dL — no. (%)	1150	139 (12%)	1586	128 (8%)
<b>Type de donneur</b>				
Vivant — no. (%)	1150	123 (11%)	1613	270 (17%)
Décès d'AVC — no. (%)	1027	578 (56%)	1343	745 (56%)
ECD — no. (%)	1148	340 (29,6%)	1613	575 (35,6%)
ECD/donneurs décédés — no. (%)	1025	340 (33%)	1343	575 (43%)
<b>Caractéristiques de base de la greffe</b>				
Rang de greffe (retransplantation) — no. (%)	1150	184 (15%)	1613	229 (14%)
Ischémie froide (minutes)	1149	979.9 ± 505.8	1604	1014.0 ± 546.4
HLA A/B/DR mismatch	1147	3.2 ± 1.3	1553	3.1 ± 1.5
Reprise retardée de fonction	1122	298 (26,6%)	1481	409 (27,61%)
Survenu de décès — no. (%)	1150	135 (11%)	1613	121 (7%)
<b>Suivi (années)</b>				
	1150	5.9	1613	5.26
<b>95% IC</b>		[5.72 – 6.09]		[5.16 – 5.40]
<b>Perte du greffon</b>	1150	169 (14,7%)	1613	164 (10,2%)

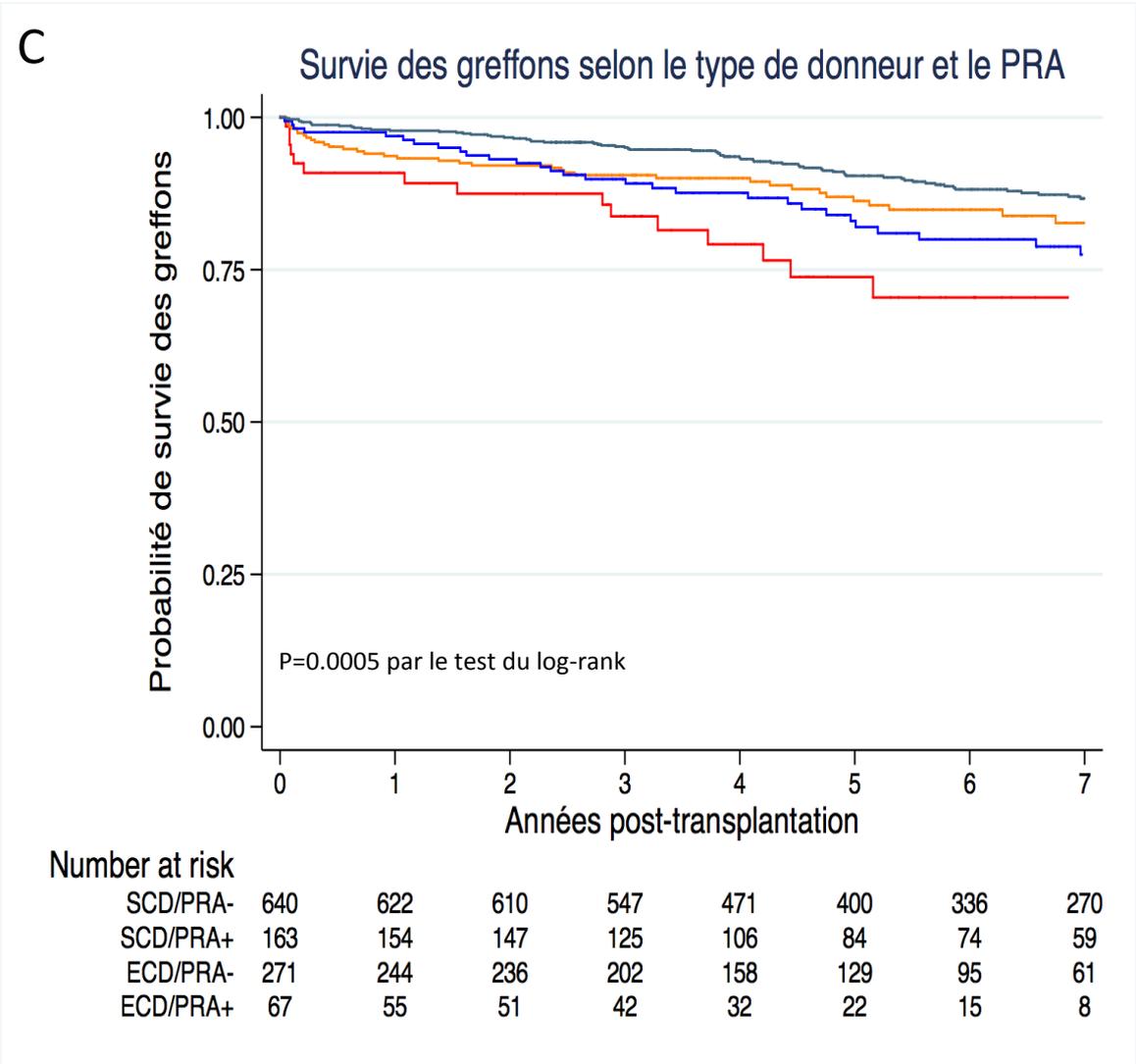
Le suivi moyen pour l'ensemble de la population de la cohorte de Toulouse était de  $5,9 \pm 3,2$  années post transplantation. Un total de 236 (20%) patients avaient un PRA>5% le jour de la transplantation. La proportion de donneurs présentant les critères ECD était de 33%.

L'analyse de survie pratiquée sur la cohorte de Toulouse avec une stratification basée sur les caractéristiques du donneur (ECD+/ECD-) et immunologiques (PRA > ou < 5%) confirme les résultats de la cohorte principale : la survie à 7 ans post-transplantation des greffons issus de patients ayant reçu un greffon SCD était de 90,9% contre 80,8% dans le groupe des patients ayant reçu un greffon ECD ( $p=0,0431$ , **Figure 11A**). La survie à 7 ans post-transplantation en fonction du type de donneur et de la présence ou non d'un PRA>5% était respectivement de 86,7% dans le groupe SCD/PRA-, 77,5% dans le groupe SCD/PRA+, 82,7% dans le groupe ECD/PRA- et 70,4% dans le groupe ECD/PRA+ ( $p=0,0005$ , **Figure 11B**). Un PRA<5% chez les receveurs d'un greffon issu d'un donneur ECD était associé à un gain de survie du greffon à 7 ans de 12,3% comparativement aux greffons issus de donneur ECD avec PRA>5%.

**Figure 11A** : Survie à long terme du greffon de Kaplan Meier selon le type de donneur : SCD (Donneurs à critères standard), ECD (Donneurs à critères élargis).



**Figure 11B :** Survie du greffon de Kaplan Meier selon le type de donneur (SCD/ECD) et la présence ou non d'un PRA>5% le jour de la greffe.



### 3.6. Analyse de sensibilité

Cette partie de l'étude a consisté en l'analyse de la sous population des patients pour lesquels la biopsie préimplantatoire était disponible (n=663). Le but de cette première analyse de sensibilité a été de tester l'association entre les paramètres histologiques des biopsies préimplantatoires et la survie à long terme du greffon et de les comparer aux critères de qualité du greffon non histopathologiques.

La **Table 3A** détaille l'analyse univariée qui inclut les données histologiques à J0 (pourcentage de glomérules scléreux, score de Banff de fibrose interstitielle et atrophie tubulaire, artériosclérose et hyalinose artériolaire). En analyse univariée, le pourcentage de glomérules scléreux (PAC) ainsi que la présence d'une hyalinose artériolaire étaient significativement associés à la perte du greffon (p=0,0540 et p=0,0279 respectivement). La fibrose interstitielle et atrophie tubulaire était marginalement associée à la survie du greffon (p=0,1909). Les autres paramètres non histologiques significativement associés à la survie du greffon étaient l'âge du donneur (risque relatif, 1,025 ; p<0,0069), le décès de cause cardiovasculaire (risque relatif, 4,265; p=0,0056), l'antécédent d'hypertension du donneur (risque relatif, 1,846; p=0,0066), le critère ECD (risque relatif, 3,189; p<0,0001), la retransplantation (risque relatif, 1,923; p=0,0052), l'ischémie froide (risque relatif, 1,001; p=0,0009), le nombre d'incompatibilités HLA A/B/DR (risque relatif, 1,047; p=0,0279), la présence d'un DSA le jour de la transplantation (risque relatif, 3,586; p<0,0001). L'antécédent de diabète chez le donneur ainsi que la valeur de créatinine du donneur n'étaient pas significativement associés avec la perte du greffon (p=0,1719 et p=0,8313 respectivement).

L'addition des paramètres histopathologiques dans le modèle multivarié final ne modifiait pas les facteurs indépendamment associés à la perte du greffon : ECD (risque relatif, 2,5; 95% [IC], 1,4 – 4,5; p<0,0001) et la présence de DSA le jour de la transplantation (risque relatif, 4,3; 95% [IC], 2,4 – 7,6; p<0,0001).

**Table 3A: Facteurs cliniques, immunologiques et histologiques associés avec la perte du greffon dans les centres de Necker et Saint-Louis (Analyse Univariée)\***

			Nombre patients	Perte greffon	RR	95% IC	P
<b>Caractéristiques des receveurs</b>	Age augmentation par année		1016	89	1.014	[0.997-1.031]	0.0975
	Sexe	Féminin	417	36	1	-	
		Masculin	599	53	1.004	[0.658-1.534]	0.9840
<b>Caractéristiques des donneurs</b>	Age augmentation par année		1016	89	1.025	[1.010-1.039]	<b>0.0007</b>
	Sexe	Féminin	457	49	1	-	
		Masculin	559	40	0.680	[0.448-1.033]	0.0705
	Type de donneur	Vivant	182	5	1	-	
		Décès d'AVC	447	50	4.265	[1.700-10.696]	<b>0.0069</b>
	Hypertension	Non	728	55	1	-	
		Oui	255	31	1.846	[1.186-2.873]	<b>0.0066</b>
	Diabète	Non	870	72	1	-	
		Oui	54	7	1.718	[0.790-3.736]	0.1719
	Créatinine	< 1.5mg/dL	904	80	1	-	
> 1.5mg/dL		85	7	0.919	[0.424-1.992]	0.8313	
ECD	Non	690	39	1	-		
	Oui	326	50	3.189	[2.090-4.865]	<b>&lt;0.0001</b>	
<b>Caractéristiques de transplantation</b>	Rang de transplantation	1	835	63	1	-	
		>1	181	26	1.923	[1.216-3.041]	<b>0.0052</b>
	Ischémie froide augmentation par heure		1016	89	1.001	[1.000-1.001]	<b>0.0009</b>
<b>Critères histologiques le jour de la greffe†</b>	Glomérules scléreux	0	303	20	1	-	
		1-10%	153	17	1.858	[0.972-3.51]	
		11-20%	116	15	2.070	[1.060-4.045]	
		>20%	91	13	2.350	[1.169-4.726]	<b>0.0540</b>
	Fibrose interstitielle et atrophie tubulaire	Faible score: 0 or 1	526	51	1	-	
		Haut score: ≥2	17	3	2.177	[0.678-6.988]	0.1909
	Artériosclérose	Faible score: 0 or 1	333	31	1	-	
		Haut score: ≥2	189	20	1.219	[0.694-2.140]	0.4915
	Hyalinose artériolaire	Faible score: 0 or 1	429	35	1	-	
		Haut score: ≥2	115	16	1.947	[1.075-3.526]	<b>0.0279</b>
<b>Facteurs immunologiques</b>	No. d'incompatibilité HLA A/B/DR		1016	89	1.047	[0.911-1.203]	<b>0.5180</b>
	DSA circulant le jour de la transplantation	Non	820	52	1	-	
		Oui	196	37	3.586	[2.348-5.477]	<b>&lt;0.0001</b>

\* IC correspond à l'intervalle de confiance

† Score de Banff allant de 0 à 3. Les scores élevés correspondent à une gravité de l'atteinte plus importante

**Table 3A: Facteurs cliniques, immunologiques et histologiques associés avec la perte du greffon dans les centres de Necker et Saint-Louis (Analyse multivariée) (N=513)<sup>a</sup>**

		Nombre de patients	Perte du greffon	HR <sup>c</sup>	95% IC <sup>b</sup>	P
<b>ECD</b>	<b>Non</b>			1	-	
	<b>Oui</b>			2.543	[1.430-4.520]	<b>0.0015</b>
<b>DSA circulant le jour de la transplantation</b>	<b>Non</b>			1	-	
	<b>Oui</b>			4.298	[2.433-7.595]	<b>&lt;0.0001</b>

<sup>a</sup> Le modèle final de Cox a été obtenu à partir des facteurs de risque issus du modèle univarié avec un  $p \leq 0.10$  qui ont été introduits dans un modèle multivarié final par procédure de stepwise backward elimination.

<sup>b</sup> IC: Interval de confiance

<sup>c</sup> RR: Risque relatif

Une deuxième analyse de sensibilité a consisté à analyser séparément l'ensemble des caractéristiques du donneur sans parti pris initial sur le critère ECD et d'inclure ces paramètres dans un modèle de Cox univarié puis multivarié selon des modalités identiques à celles décrites dans le chapitre des méthodes statistiques. Il s'agissait notamment de l'antécédent d'hypertension du donneur et l'âge du donneur. Ces facteurs n'avaient pas été introduits dans le modèle initial du fait de la colinéarité avec la variable ECD (ces critères faisant partie de la définition). L'objectif était donc de déterminer quelles variables définissant le donneur ECD étaient les facteurs les plus robustes et indépendamment associés avec la perte du greffon. Cette analyse conduisait au modèle multivarié final suivant qui retrouvait comme facteurs initiaux de la greffe indépendamment associés à la survie du greffon, l'âge du donneur (risque relatif par année d'incrément, 1,023; 95% [IC], 1,012 – 1,034;  $P < 0,0001$ ) et la présence de DSA à J0 (risque relatif, 3,716; 95% [IC], 2,666 – 5,179;  $P < 0,0001$ ).

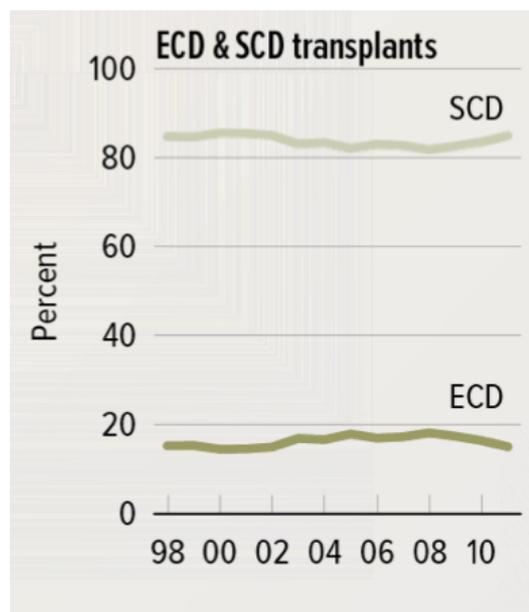
## 4. DISCUSSION

### 4.1. Discussion concernant l'évolution des politiques d'attribution des greffons issus de donneurs à critères élargis

Depuis la définition des critères ECD établie par Port et al en 2002, les politiques de greffes ont évolué avec pour principal objectif l'augmentation des transplantations à partir de ces donneurs marginaux pour répondre en partie à la pénurie d'organes et à l'augmentation constante de l'âge des patients inscrits sur la liste d'attente de greffe.

Avec 47,3% des transplantations rénales réalisées à partir de reins issus de donneurs à critères élargis en 2013, la France, est un pays réceptif à cette stratégie. La politique de transplantation de patients avec des reins issus de donneurs ECD a été suivie par la plupart des pays d'Europe pour atteindre près de 40% des donneurs décédés (données du registre Eurotransplant). De manière paradoxale, les Etats-Unis, n'ont quant à eux pas ou peu modifié leurs pratiques de greffe concernant le donneur âgé puisque que le nombre de transplantations à partir de donneur à critères élargis est resté stable depuis une dizaine d'années (**Figure 15**)

**Figure 15** : Evolution du pourcentage de greffons SCD et ECD greffés sur l'ensemble des transplantations à partir de donneurs décédés aux Etats-Unis depuis 1998 à 2012



L'augmentation des greffes ECD en France et en Europe s'explique en partie par l'augmentation de l'âge des donneurs répondant à une population d'insuffisant rénaux terminaux inscrits sur la liste d'attente dont la moyenne d'âge ne cesse de croître. L'attribution de reins issus de donneurs plus âgés et attribués à des receveurs plus âgés s'inscrit ainsi dans la stratégie globale dite du « old for old ». L'utilisation des greffons issus de donneurs de plus en plus âgés est connue pour être associée à une moins bonne survie du greffon. Cependant celle-ci reste acceptable et se justifie par un bénéfice pour le patient en terme de survie comparativement avec les techniques de dialyse démontrée dans plusieurs études concordantes (29-32).

Malgré l'utilisation de cette nouvelle ressource de greffons, la pénurie d'organes persiste en France. Cependant la durée d'attente médiane sur liste d'attente des patients en France varie entre 14,5 et 28,6 mois depuis 1996 et la proportion de décès sur liste d'attente reste stable entre 1,8% et 2,2% par an depuis 2008. Aux Etats-Unis, où l'utilisation des greffons ECD est moins importante, la médiane d'attente varie entre 36 et 46,8 mois et le taux de décès est entre 5 et 6% par an. Les transplantations à partir de ces donneurs marginaux semblent donc être une bonne alternative en réponse à la pénurie d'organes mais restent limitées en raison de l'absence de connaissance panoramique des déterminants associés au succès (ou à l'échec) de ces greffes.

En 2012, le taux de refus de greffons en France s'élevait à 9,4% des greffons 17,93% aux Etats Unis (33)(34). De façon intéressante, un des critères les plus utilisés pour refuser un greffon aux Etats Unis est le résultat issu de l'examen extemporané des biopsies préimplantatoires avec comme principal critère l'intensité ou le grade des lésions de fibrose ainsi que le pourcentage de glomérules scléreux (35) (**Table 6**).

**Table 6** : Cause de non acceptation des greffons aux Etats-Unis en 2011

<b>Reasons for discard</b>	<b>Percent</b>	<b>N</b>
Biopsy findings	37.34	966
Other, specify	17.51	453
No recipient located - list exhausted	16.62	430
Poor organ function	9.24	239
Anatomical abnormalities	7.07	183
Diseased organ	3.48	90
Vascular damage	1.70	44
Organ trauma	1.24	32
Positive hepatitis	1.16	30
Too old on ice	1.08	28
Warm ischemic time too long	0.85	22
Too old on pump	0.70	18
Donor medical history	0.66	17
Recipient determined to be unsuitable	0.43	11
Organ not as described	0.27	7
Donor social history	0.23	6
Infection	0.19	5
Ureteral damage	0.15	4
Positive HIV	0.08	2

Cependant, même si certaines études confirment que l'analyse histologique des biopsies préimplantatoires puisse être un outil efficace dans certains cas, celle-ci est limitée par la difficulté d'accès dans des conditions non planifiées à un anatomopathologiste dédié et entraîné à la pathologie du transplanté (36-41). Ainsi, ce qui pourrait paraître comme trivial dans une évaluation histopathologique (gradation de la FIAT et cotation du pourcentage de glomérules scléreux) comporte des difficultés au moins en partie inhérentes à la technique utilisée pour l'examen extemporané et la qualité suboptimale de l'échantillon biopsique mais également liées à la performance de l'observateur. Ainsi, l'étude de l'équipe de D Seron a très bien rapporté la corrélation médiocre entre le diagnostic initial de biopsies préimplantatoires posé par l'anatomopathologiste d'astreinte et celui fait, a posteriori, par le spécialiste en néphropathologie (42).

Concernant les critères ECD, ceux-ci ont été définis dans une population nord-américaine de patients transplantés entre 1995 et 2000, pour lesquels les outils contemporains régulièrement utilisés de nos jours tels que la recherche d'anticorps anti-HLA dirigés contre le greffon n'étaient pas disponibles. Par ailleurs, les greffons issus de donneurs à critères élargis sont souvent soumis aux mêmes règles d'attribution (hormis l'âge du receveur) que les reins standard sans que de nouvelles études utilisant l'ensemble du spectre clinique, biologique, immunologique et histologique afin d'identifier les déterminants associés à la survie du greffon n'aient été réalisées. Une approche sur une population extrêmement phénotypée de patients transplantés ayant pour but principal de définir à partir des critères disponibles le jour de la greffe les paramètres associés à la survie du greffon s'avérait donc nécessaire.

#### **4.2. Discussion des résultats de l'étude**

Dans cette étude comprenant 1613 patients méthodiquement phénotypés avec les outils contemporains, les transplantations issues de donneurs à critères élargis représentaient 43% des donneurs décédés (et 33% dans la cohorte de validation externe). La greffe à partir d'un rein issu d'un donneur ECD était associée à une diminution de la survie du greffon comme cela a été démontré dans les études précédentes mais avec néanmoins des risques relatifs comparativement plus élevés. Malgré ces contraintes, la survie globale des greffons issus de donneurs ECD restait très acceptable dans notre étude, avec une survie du greffon à 80,8% à 7 ans post transplantation (4, 11, 12, 43).

Dans notre étude, Le risque relatif de perte de greffon chez les ECD vs SCD s'élevait à 2,68 dans la cohorte de développement et 1,44 dans la cohorte de validation. Ces données sont donc en partie liées à l'extension des limites d'âge des donneurs depuis 10 ans comparativement aux études princeps de l'ECD réalisées il y a plus de 10 ans. Ces résultats sont cohérents avec les données de la littérature dont une étude récente réalisée en Australie et Nouvelle Zélande par Collins et al. en 2009 dans *Transplantation* qui retrouvait un risque plus élevé de perte de greffon pour les receveurs d'un rein ECD de plus de 60 ans (risque relatif, 2,52 sans censure du décès et risque relatif, 3,43 après censure du décès) (40). L'âge du donneur est

un facteur déterminant qui comporte à lui seul une valeur pronostique majeure dans la modélisation des facteurs « baseline » c'est à dire à J0 de la greffe associés avec la survie à long terme du greffon. Ce poids est tel qu'il « écrase » dans les modèles multivariés de COX les paramètres histologiques mesurés sur les biopsies préimplantatoires. Ceci est probablement lié à l'importante corrélation qu'il existe entre l'âge du donneur et les lésions d'artériosclérose, de fibrose interstitielle-atrophie tubulaire et de hyalinose artériolaire à J0. Ainsi, l'analyse de la survie des greffons en Cox multivarié, ajustée sur les variables histologiques disponibles à J0 identifiait l'âge du donneur comme facteur indépendamment associé à la perte du greffon (risque relatif par année d'âge, 1,023; 95% [IC], 1,012 – 1,034; P<0,0001).

Nous avons identifié dans notre étude le critère ECD et la présence d'un anticorps anti-HLA dirigé contre le donneur le jour de la transplantation comme déterminants majeurs de la survie des greffons. L'addition des DSA le jour de la greffe dans nos modèles nous a permis d'identifier quatre groupes selon le type de donneur et la présence d'un DSA circulant le jour de la transplantation (ECD+/DSA+, ECD+/DSA-, ECD-DSA+ et ECD-/DSA-). Ceci nous a permis d'isoler un sous-groupe de patients ECD avec un mauvais pronostic de la greffe caractérisé par une diminution de la survie des greffons, un phénotype à un an comportant une surreprésentation des lésions chroniques et une diminution de la fonction estimée par la formule de MDRD. L'analyse des biopsies des greffons à 1an dans le groupe ECD+ confirme en effet ce qui avait été suggéré sur des séries plus limitées à savoir une augmentation des lésions d'artériosclérose, de fibrose interstitielle – atrophie tubulaire, de hyalinose artériolaire et d'inflammation microvasculaire et une diminution significative du DFG comparativement aux reins SCD. Par ailleurs, l'attribution d'un rein ECD à un receveur dépourvu de DSA circulant le jour de la greffe était associée à une amélioration très significative de la survie des greffons de 39,1% en comparaison avec le groupe ECD/DSA-.

Bien que le risque de rejet humoral et de perte du greffon associés aux DSA préformés présents le jour de la greffe soit bien connu, celui-ci n'avait jamais été spécifiquement étudié chez les receveurs de rein ECD à l'échelle d'une large population (23, 44-47). Seules quelques études sans information sur le statut DSA le jour de la greffe mais avec certaines données immunologiques comme le PRA pré-transplantation suggéraient un effet délétère de l'immunisation anti-HLA dans cette

population (10, 12). En 2001, l'étude de Ojo et al. retrouvait en analyse univariée le PRA>30% comme facteur de risque associé à la perte du greffon chez les receveurs d'un rein issu d'un donneur décédé (risque relatif, 1,21 ; 95% [IC], 1,13 - 1,31; P<0,001). En 2005, Merion et al. démontraient une meilleure survie des receveurs de rein ECD âgés de plus de 40 ans et non immunisés comparativement aux receveurs de moins de 40 ans et ayant un PRA>10% le jour de la transplantation (PRA entre 0 et 9%, risque relatif, 0,70 ; 95% [IC], 0,60 - 0,81; P<0,001). De cette étude, les auteurs concluaient que le meilleur candidat à la transplantation à partir d'un rein ECD était le receveur âgé de plus de 40 ans, de même sexe, non hispanique, non immunisé, diabétique et hypertendu. Notre étude, permet donc dans le paysage contemporain de la transplantation et de la prise de risque immunologique d'apporter une réponse importante en terme de politique de greffe et d'attribution des greffons ECD afin d'améliorer les résultats de la greffe.

Notre étude compare également pour la première fois la survie des greffons issus de donneurs standard chez des receveurs ayant un DSA le jour de la transplantation et des greffons issus de donneurs ECD sans DSA le jour de la transplantation. La survie des greffons à 7 ans était en effet similaire dans les deux groupes ce qui équivaut à dire que les critères ECD et DSA portent une valeur pronostique relativement comparable. Ainsi ces deux stratégies d'attribution renforcent l'idée d'une meilleure attribution des greffons en fonction du receveur mais également du donneur. Dans le contexte actuel de la liste d'attente de greffe caractérisé par une augmentation de l'âge des patients inscrits et une proportion de plus en plus importante de patients immunisés dans le système HLA, une politique d'attribution des greffons favorisant l'attribution d'un rein issu d'un donneur ECD à un receveur n'ayant pas de DSA le jour de la transplantation et un rein issu d'un donneur SCD à un receveur ayant (ou non) un DSA le jour de la transplantation semble fondée car chacune de ces transplantations est associée à une survie des greffons acceptable à 7 ans de plus de 75%.

Dans notre étude, de nombreuses variables du donneur le jour de la transplantation n'étaient pas indépendamment associées à la survie du greffon. Alors que les critères ECD sont classiquement associés à une moins bonne fonction rénale du donneur au moment du prélèvement, nous n'avons pas retrouvé de différence significative de fonction des reins issus de donneur standard ou à critères

élargis, la créatininémie le jour du prélèvement étant souvent le reflet d'une nécrose tubulaire aiguë secondaire à un trouble hémodynamique pré et/ou per hospitalisation ou liée aux procédures de réanimation. Par ailleurs la valeur de la créatinine au moment du prélèvement n'était par un facteur associé à la perte du greffon remettant en cause la pertinence de cette dernière dans les critères secondaires de classement des reins en ECD. De plus, malgré une plus grande proportion de donneurs diabétiques chez les donneurs ECD, le diabète n'était pas non plus un facteur indépendamment associé avec la perte du greffon avec la limitation du très faible effectif de donneurs présentant cette comorbidité à la greffe (moins de 6%) (48, 49). Concernant les autres facteurs de risques cardiovasculaires, l'analyse de sensibilité, ne retrouvait pas l'antécédent d'hypertension ou le décès de cause cardiovasculaire comme facteurs indépendamment associés à la perte du greffon. Enfin, parmi les facteurs histologiques à J0, le pourcentage de glomérules scléreux et la FIAT étaient associés à une diminution de la survie des greffons, mais de façon non indépendante de l'âge du donneur.

Enfin, nos résultats sur la survie du greffon témoignent d'une fonction rénale à un an post greffe diminuée dans les groupe ECD comparativement au groupe SCD. Ceux-ci confirment les données de l'agence de la Biomédecine comparant la fonction du greffon à un an entre les reins ECD et SCD en France et retrouvant : 44,2% des patients ayant reçu un rein SCD avec un DFG  $\geq 60$  mL/min/1,73m<sup>2</sup> contre 13,0% pour les patients ayant reçu un rein ECD, 50,6% des patients ayant reçu un rein SCD avec un DFG entre 30 et 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> contre 68,4% chez les receveurs d'un rein ECD et 5,3% des patients ayant reçu un rein ECD avec un DFG  $< 30$  mL/min/1,73m<sup>2</sup> contre 18,5% des patients ayant reçu un rein ECD (**Table 5**). Dans notre cohorte, l'étude du DSA le jour de la transplantation retrouvait de manière significative une moins bonne fonction du greffon en présence d'un DSA le jour de la greffe. Ce résultat était plus marqué en présence d'un DSA chez un receveur d'un greffon issu d'un donneur ECD où la fonction rénale à un an était la plus faible en comparaison à la transplantation avec un rein issu d'un donneur standard avec ou sans DSA et d'une transplantation d'un greffon issu d'un donneur à critères élargis sans DSA le jour de la greffe.

**Table 5** : Analyse du débit de filtration à 1 an selon le type de donneur pour les patients greffés entre 2006 et 2012 en France (Données de l'Agence de la biomédecine)

		Type de donneur				Total
		Décédé après arrêt circulatoire non contrôlé	Décédé en mort encéphalique à critères standards	Décédé en mort encéphalique à critères élargis	Vivant	
eDFG (débit de filtration estimé - formule SCHWARTZ ou MDRD sans ethnie)						
>= 60 ml/min/ 1,73 m <sup>2</sup>	N	55	3603	633	571	4862
	% hors données manquantes	22,2	44,2	13,0	44,2	33,4
45-59 ml/min/ 1,73 m <sup>2</sup>	N	74	2550	1416	490	4530
	% hors données manquantes	29,8	31,3	29,1	37,9	31,1
30-44 ml/min/ 1,73 m <sup>2</sup>	N	80	1574	1911	198	3763
	% hors données manquantes	32,3	19,3	39,3	15,3	25,8
15-29 ml/min/ 1,73 m <sup>2</sup>	N	33	398	834	29	1294
	% hors données manquantes	13,3	4,9	17,1	2,2	8,9
<15 ml/min/ 1,73 m <sup>2</sup>	N	6	33	70	5	114
	% hors données manquantes	2,4	0,4	1,4	0,4	0,8
<b>Total</b>	<b>N</b>	<b>248</b>	<b>8158</b>	<b>4864</b>	<b>1293</b>	<b>14563</b>

La protéinurie à 1 an, quant à elle, était similaire dans les groupes SCD/DSA- et ECD/DSA- et augmentée dans les groupes SCD/DSA+ et ECD/DSA+. Ces résultats sont concordants avec la survenue de lésions d'inflammation microvasculaire et de doubles contours sur les biopsies à un an avec une surexpression de ces lésions dans les groupes SCD/DSA+ et ECD/DSA+. Ces résultats s'expliquent par l'induction de lésions d'inflammation microvasculaire en présence d'un DSA responsables de lésions glomérulaires chroniques (doubles contours) dont l'expression clinique est la survenue d'une protéinurie.

### 4.3. Perspectives

#### 4.3.1. Epidémiologiques

Par l'utilisation d'une stratégie d'épidémiologie intégrative, nous avons modélisé les déterminants de la perte du greffon et défini des niveaux de risque au sein de notre population de patients transplantés rénaux. La suite logique de cette étude sera la

construction d'un score pronostique intégratif et d'un nomogramme permettant de calculer à l'échelle individuelle la probabilité de survie des greffons selon les paramètres du jour de la transplantation. L'objectif sera alors de ne pas seulement donner au clinicien un risque global de la perte des greffons mais un risque individuel, pour chaque receveur, basé sur l'ensemble des données disponibles le jour de la transplantation. Ce score permettra également d'aider dans le choix du receveur mais également d'améliorer la prise en charge du transplanté rénale en fonction de son niveau de risque initial.

#### **4.3.2. Physiopathologiques**

Une des perspectives de notre étude épidémiologique sera également d'étendre la compréhension physiopathologiques sous tendant la vulnérabilité et les conséquences de l'ischémie/reperfusion sur les greffons ECD comparativement aux greffons SCD. Il apparaît en effet que les approches d'étude de l'expression de gènes dans le greffon par microarray développées à Edmonton pourraient permettre de mieux appréhender la qualité du greffon, sa réserve fonctionnelle et améliorer ainsi la stratification du risque. En outre, les données moléculaires des biopsies préimplantatoires pourraient apporter des éléments quant aux processus biologiques opérationnels (rôle du complément, marqueurs de la dysfonction rénale aiguë...) et aux acteurs physiopathologiques et voies impliquées dans le vieillissement tissulaire rénal. Une étude, évaluant l'apport des données moléculaires des biopsies préimplantatoires, est d'ailleurs actuellement en cours et implique les centres de Necker et Edmonton.

#### **4.4. Forces et limitations**

La principale force de notre étude est la disponibilité de l'ensemble du spectre clinique, biologique, histologique et immunologique pour l'étude des déterminants de la survie des greffons à partir des données « baseline » et la démonstration d'un message simple avec des retombées cliniques potentielles.

Une autre force de cette étude est la validation de nos résultats sur une cohorte externe de 1150 patients dont les stratégies de greffes étaient différentes en terme de proportion de reins ECD et d'âge moyen des donneurs ainsi que des pratiques de

greffes à haut risque immunologique. En effet, cette cohorte était caractérisée par une proportion moindre de donneurs ECD (10% de moins que dans la cohorte principale) et de donneurs âgés de plus de 60 ans (10% de moins que dans la cohorte principale). Dans la population de Toulouse, le risque relatif de perte du greffon était de 1,44 (contre 2,68 dans la cohorte principale) et était donc proche du risque relatif de 1,7 issu des greffes ECD pratiquées en 2002. La validation dans cette population confirme donc que nos résultats sont transposables à des population plus proche de celle de Port et al.

Une limitation potentielle de notre étude était la présence de valeurs manquantes pour les variables concernant les donneurs. En effet, malgré un travail intensif de récupération des données, certains ATCD d'hypertension du donneur (2,9%) et de diabète du donneur (6,7%) n'étaient pas disponibles. Cependant, les autres données concernant l'âge du donneur, la créatinine au prélèvement et la cause de décès étaient exhaustives à 100%. L'absence d'informations sur les antécédents d'hypertension et de diabète du donneur sont expliquées par l'absence de connaissances concernant l'histoire médicale du patient due à l'impossibilité de joindre le médecin traitant ou le manque de connaissances des familles présentes au moment du don d'organe.

Une autre limitation est l'absence de DSA le jour de la transplantation dans la cohorte de validation alors que cette information est exhaustive dans la cohorte principale. Nous avons donc utilisé le PRA dans cette cohorte afin de sélectionner une population de receveurs immunisés. Nous avons ainsi retrouvé des résultats comparables à ceux issus de la cohorte de développement mais avec une meilleure survie des greffons à 7 ans pour les receveurs d'un greffon issu d'un donneur ECD et ayant un PRA>5% en comparaison aux receveurs d'un greffon issu d'un donneur ECD avec un DSA le jour de la transplantation (70,4% contre 47,2%).

## 5. CONCLUSION

En conclusion, dans cette étude multicentrique (Hôpitaux Necker, Saint-Louis et Foch et Toulouse) comportant 2.763 patients très bien phénotypés, nous avons étudié les déterminants de la survie du greffon des patients transplantés à partir des donneurs à critères élargis et déterminé l'impact de la présence de DSA circulant le jour de la greffe. La politique de greffe, en réponse à la pénurie d'organes, a consisté ces dernières années en une augmentation de l'âge des donneurs. En 2013, 47,3% des greffons rénaux prélevés chez des donneurs décédés étaient issus de donneurs à critères élargis. Actuellement, avec la proportion croissante de patients immunisés dans le système anti-HLA sur la liste d'attente, certains greffons ECD sont attribués à des patients ayant des DSA le jour de la greffe sans que le risque cumulé n'ait été étudié sur un grand nombre de patients. Au terme de cette étude, nous démontrons que les receveurs d'un rein ECD présentent une survie acceptable du greffon à 7 ans (80,8% contre 90,9% pour les reins SCD). L'absence de DSA circulant le jour de la greffe chez les receveurs d'un greffon issu d'un donneur ECD était associée à une augmentation de 39,1% de la survie du greffon à 7 ans. Ainsi, l'utilisation des reins issus de donneurs ECD devrait être limitée aux patients non porteurs de DSA. En l'absence de cette prise de risque, l'écart entre la survie du greffon à 7 ans entre les reins ECD et SCD est minime (86,3% pour les reins ECD sans DSA et 93,3% dans le groupe SCD sans DSA à J0). Enfin, l'âge du donneur est un facteur déterminant qui comporte à lui seul une valeur pronostique majeure dans la modélisation des facteurs disponibles le jour de la greffe associés avec la survie à long terme du greffon. Ce poids est tel qu'il ne permet pas d'identifier les paramètres histologiques mesurés sur les biopsies préimplantatoires comme déterminants indépendants de la survie des greffons. La politique de greffe actuelle en France semble être une solution acceptable en réponse à la pénurie d'organes si celle-ci ne s'adresse pas à des patients immunisés avec des DSA le jour de la greffe.

## 6. REFERENCES

1. Port FK, Wolfe RA, Mauger EA, Berling DP, Jiang K. Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1993;270(11):1339-43.
2. Kauffman HM, McBride MA, Rosendale JD, Ellison MD, Daily OP, Wolf JS. Trends in organ donation, recovery and disposition: UNOS data for 1988-1996. *Transplantation proceedings*. 1997;29(8):3303-4.
3. Rosengard BR, Feng S, Alfrey EJ, Zaroff JG, Emond JC, Henry ML, et al. Report of the Crystal City meeting to maximize the use of organs recovered from the cadaver donor. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2002;2(8):701-11.
4. Metzger RA, Delmonico FL, Feng S, Port FK, Wynn JJ, Merion RM. Expanded criteria donors for kidney transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2003;3 Suppl 4:114-25.
5. Kuypers DR, Chapman JR, O'Connell PJ, Allen RD, Nankivell BJ. Predictors of renal transplant histology at three months. *Transplantation*. 1999;67(9):1222-30.
6. Nankivell BJ, Fenton-Lee CA, Kuypers DR, Cheung E, Allen RD, O'Connell PJ, et al. Effect of histological damage on long-term kidney transplant outcome. *Transplantation*. 2001;71(4):515-23.
7. Tong CY, Bakran A, Peiris JS, Muir P, Herrington CS. The association of viral infection and chronic allograft nephropathy with graft dysfunction after renal transplantation. *Transplantation*. 2002;74(4):576-8.
8. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *The New England journal of medicine*. 2003;349(24):2326-33.
9. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. Evolution and pathophysiology of renal-transplant glomerulosclerosis. *Transplantation*. 2004;78(3):461-8.
10. Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesche H, Okechukwu CN, Wolfe RA, Leichtman AB, et al. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2001;12(3):589-97.

11. Port FK, Bragg-Gresham JL, Metzger RA, Dykstra DM, Gillespie BW, Young EW, et al. Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors. *Transplantation*. 2002;74(9):1281-6.
12. Merion RM, Ashby VB, Wolfe RA, Distant DA, Hulbert-Shearon TE, Metzger RA, et al. Deceased-donor characteristics and the survival benefit of kidney transplantation. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2005;294(21):2726-33.
13. Cecka JM, Gritsch HA. Why are nearly half of expanded criteria donor (ECD) kidneys not transplanted? *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2008;8(4):735-6.
14. Anglicheau D, Loupy A, Suberbielle C, Zuber J, Patey N, Noel LH, et al. Posttransplant prophylactic intravenous immunoglobulin in kidney transplant patients at high immunological risk: a pilot study. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2007;7(5):1185-92.
15. Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *The New England journal of medicine*. 2001;345(10):747-55.
16. Glotz D, Antoine C, Julia P, Suberbielle-Boissel C, Boudjeltia S, Fraoui R, et al. Desensitization and subsequent kidney transplantation of patients using intravenous immunoglobulins (IVIg). *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2002;2(8):758-60.
17. Jordan SC, Tyan D, Stablein D, McIntosh M, Rose S, Vo A, et al. Evaluation of intravenous immunoglobulin as an agent to lower allosensitization and improve transplantation in highly sensitized adult patients with end-stage renal disease: report of the NIH IG02 trial. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2004;15(12):3256-62.
18. Vo AA, Lukovsky M, Toyoda M, Wang J, Reinsmoen NL, Lai CH, et al. Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation. *The New England journal of medicine*. 2008;359(3):242-51.
19. Jordan SC, Peng A, Vo AA. Therapeutic strategies in management of the highly HLA-sensitized and ABO-incompatible transplant recipients. *Contributions to nephrology*. 2009;162:13-26.
20. Vo AA, Peng A, Toyoda M, Kahwaji J, Cao K, Lai CH, et al. Use of intravenous immune globulin and rituximab for desensitization of highly HLA-sensitized patients awaiting kidney transplantation. *Transplantation*. 2010;89(9):1095-102.

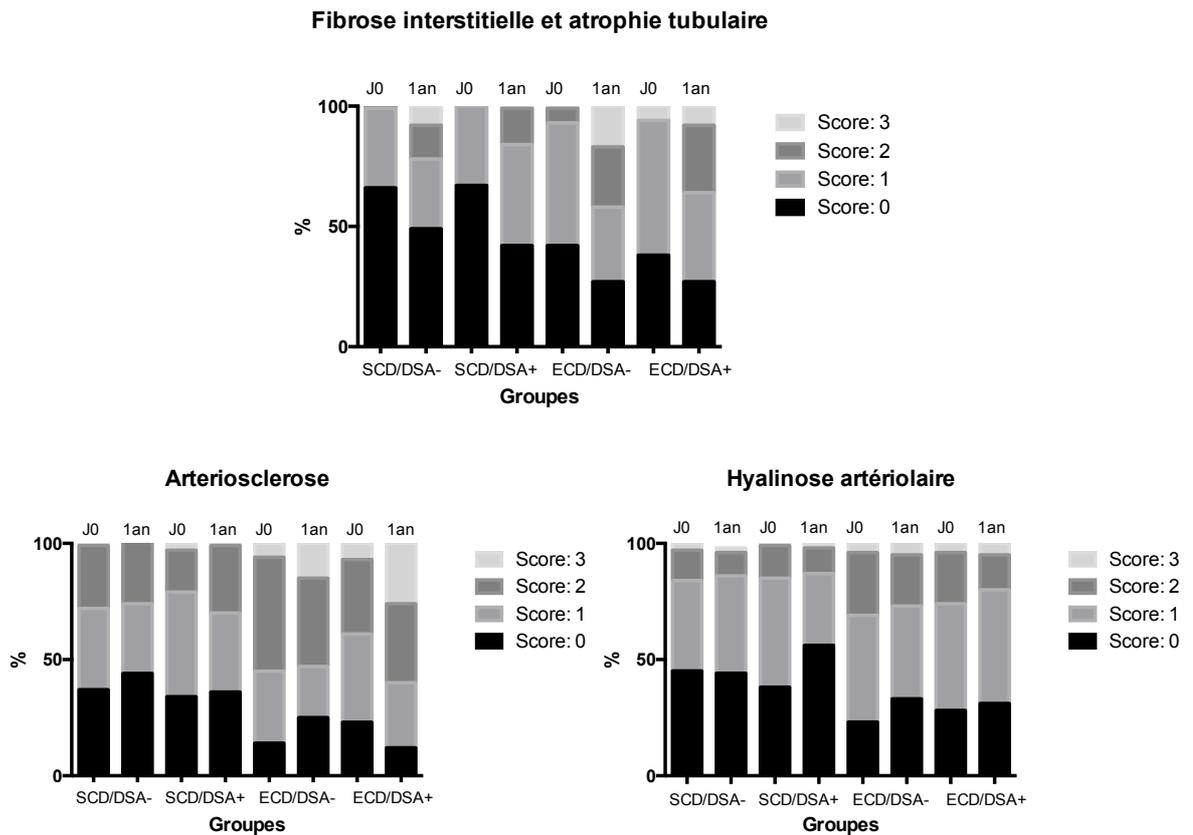
21. Montgomery RA, Lonze BE, King KE, Kraus ES, Kucirka LM, Locke JE, et al. Desensitization in HLA-incompatible kidney recipients and survival. *The New England journal of medicine*. 2011;365(4):318-26.
22. Loupy A, Suberbielle-Boissel C, Zuber J, Anglicheau D, Timsit MO, Martinez F, et al. Combined posttransplant prophylactic IVIg/anti-CD 20/plasmapheresis in kidney recipients with preformed donor-specific antibodies: a pilot study. *Transplantation*. 2010;89(11):1403-10.
23. Lefaucheur C, Loupy A, Hill GS, Andrade J, Nochy D, Antoine C, et al. Preexisting donor-specific HLA antibodies predict outcome in kidney transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2010;21(8):1398-406.
24. Données Informatiques VALidées en Transplantation (DIVAT) software (<http://www.divat.fr/>).
25. Cristal Agence Biomédecine (<http://www.sipg.sante.fr/portail/>)
26. Haas M, Sis B, Racusen LC, Solez K, Glotz D, Colvin RB, et al. Banff 2013 meeting report: inclusion of c4d-negative antibody-mediated rejection and antibody-associated arterial lesions. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2014;14(2):272-83.
27. Schemper M, Smith TL. A note on quantifying follow-up in studies of failure time. *Controlled clinical trials*. 1996;17(4):343-6.
28. Efron B. Bootstrap Methods: Another Look at the Jackknife. *Ann Stat*. 1979 Jan 1;7(1):1-26.
29. Rao PS, Merion RM, Ashby VB, Port FK, Wolfe RA, Kayler LK. Renal transplantation in elderly patients older than 70 years of age: results from the Scientific Registry of Transplant Recipients. *Transplantation*. 2007;83(8):1069-74.
30. Collini A, Kalmar P, Dharmo A, Ruggieri G, Carmellini M. Renal transplant from very old donors: how far can we go? *Transplantation*. 2009;87(12):1830-6.
31. Foss A, Heldal K, Scott H, Foss S, Leivestad T, Jorgensen PF, et al. Kidneys from deceased donors more than 75 years perform acceptably after transplantation. *Transplantation*. 2009;87(10):1437-41.
32. Grams ME, Womer KL, Ugarte RM, Desai NM, Montgomery RA, Segev DL. Listing for expanded criteria donor kidneys in older adults and those with predicted benefit. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2010;10(4):802-9.

33. Rapport annuel 2012 de l'Agence de la Biomédecine
34. OPTN/SRTR annual report 2012
35. Sung RS, Christensen LL, Leichtman AB, Greenstein SM, Distant DA, Wynn JJ, et al. Determinants of discard of expanded criteria donor kidneys: impact of biopsy and machine perfusion. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2008;8(4):783-92.
36. Navarro MD, Lopez-Andreu M, Rodriguez-Benot A, Ortega-Salas R, Morales ML, Lopez-Rubio F, et al. Significance of preimplantation analysis of kidney biopsies from expanded criteria donors in long-term outcome. *Transplantation*. 2011;91(4):432-9.
37. Balaz P, Rokosny S, Wohlfahrtova M, Wohlfahrt P, Bartonova A, Pokorna E, et al. Identification of expanded-criteria donor kidney grafts at lower risk of delayed graft function. *Transplantation*. 2013;96(7):633-8.
38. Hofer J, Regele H, Bohmig GA, Gutjahr G, Kikic Z, Muhlbacher F, et al. Pre-implant biopsy predicts outcome of single-kidney transplantation independent of clinical donor variables. *Transplantation*. 2014;97(4):426-32.
39. Carter JT, Chan S, Roberts JP, Feng S. Expanded criteria donor kidney allocation: marked decrease in cold ischemia and delayed graft function at a single center. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2005;5(11):2745-53.
40. Collins MG, Chang SH, Russ GR, McDonald SP. Outcomes of transplantation using kidneys from donors meeting expanded criteria in Australia and New Zealand, 1991 to 2005. *Transplantation*. 2009;87(8):1201-9.
41. Fraser SM, Rajasundaram R, Aldouri A, Farid S, Morris-Stiff G, Baker R, et al. Acceptable outcome after kidney transplantation using "expanded criteria donor" grafts. *Transplantation*. 2010;89(1):88-96.
42. Azancot MA, Moreso F, Salcedo M, Cantarell C, Perello M, Torres IB, et al. The reproducibility and predictive value on outcome of renal biopsies from expanded criteria donors. *Kidney international*. 2014;85(5):1161-8.
43. Audard V, Matignon M, Dahan K, Lang P, Grimbert P. Renal transplantation from extended criteria cadaveric donors: problems and perspectives overview. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2008;21(1):11-7.

44. Nankivell BJ, Kuypers DR. Diagnosis and prevention of chronic kidney allograft loss. *Lancet*. 2011;378(9800):1428-37.
45. Nankivell BJ, Alexander SI. Rejection of the kidney allograft. *The New England journal of medicine*. 2010;363(15):1451-62.
46. Sellares J, de Freitas DG, Mengel M, Reeve J, Einecke G, Sis B, et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2012;12(2):388-99.
47. Gaston RS, Cecka JM, Kasiske BL, Fieberg AM, Leduc R, Cosio FC, et al. Evidence for antibody-mediated injury as a major determinant of late kidney allograft failure. *Transplantation*. 2010;90(1):68-74.
48. Derouere B, Kamar N, Depreuef H, Jacquet A, Francois H, Charpentier B, et al. Expanding the criteria of renal kidneys for transplantation: use of donors with acute renal failure. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2010;25(6):1980-6.
49. Greenstein SM, Moore N, McDonough P, Schechner R, Tellis V. Excellent outcome using "impaired" standard criteria donors with elevated serum creatinine. *Clinical transplantation*. 2008;22(5):630-3.

## 7. ANNEXES

**Figure S1:** Comparaison des biopsies le jour de la transplantation rénales et à un an des patients de Necker et Saint-Louis selon la classification de Banff pour la fibrose interstitielle et l'atrophie tubulaire (FIAT), l'artériosclérose (cv) et la hyalinose artériolaire (ah).



Résultats des transplantations rénales réalisées à partir de donneurs à critères élargis : expérience multicentrique de 10 années de greffe

Rationnel : Depuis 2002 les politiques d'attribution des greffons ont évolué, permettant la transplantation de greffons rénaux issus de donneurs à critères élargis (ECD). L'objectif de cette thèse est d'étudier les résultats de la transplantation rénale chez les patients recevant un greffon ECD en comparaison des greffons standard (SCD).

Méthodes : Les patients ayant reçu un greffon rénal dans 3 centres parisiens entre janvier 2004 et janvier 2011 ont été inclus dans cette étude (n=1613). Les paramètres cliniques, biologiques, histologiques et les anticorps anti-HLA dirigés contre le donneur (DSA) ont été recherchés pour tous les receveurs le jour de la transplantation. Le critère d'évaluation principal était la perte de greffon. Les résultats ont été évalués sur une cohorte indépendante de 1150 patients (Toulouse).

Résultats : La survie à 7 ans post-transplantation des greffons issus de donneurs ECD était de 80,8% contre 90,9% dans le groupe de patients greffés avec des reins issus de donneurs SCD ( $p < 0,0001$ ). Après ajustement sur les paramètres cliniques, histologiques et immunologiques à J0 de la greffe, deux facteurs fortement et indépendamment associés avec la survie du greffon étaient le donneur ECD et la présence d'un DSA circulant le jour de la transplantation (risque relatif, 2,628; 95% [IC], 1,929 - 3,579 et risque relatif, 3,623 ; 95% [IC], 2,623 - 5,023; respectivement,  $p < 0,0001$ ). L'absence de DSA circulant le jour de la greffe chez les receveurs d'un greffon issu d'un donneur ECD était associée à une augmentation de 39,1% de la survie du greffon à 7 ans.

Conclusion : La survie excellente des greffons issus des reins ECD encourage les politiques d'attribution de ces reins et ce d'autant plus que le receveur n'a pas de DSA circulant le jour de la transplantation.

Mots clefs : Transplantation rénale, donneurs à critères élargis, survie du greffon, anticorps anti-HLA, fonction rénale

Results of transplantations using kidneys from expanded criteria donors : multicentric study

Background: Since 2002, allocation policies have changed to allow transplantation using expanded criteria donors (ECD). The aim of this thesis is to assess the outcomes of transplantation using kidneys from expanded criteria donor.

Methods: Patients who received kidney allografts on three transplantation centers in Paris between January 1, 2004 and January 1, 2011, were included in this study (N=1613). The type of donor was defined as standard (SCD) or expanded criteria donors (ECD). Clinical, biological, histological parameters and the presence of circulating donor-specific anti-HLA antibodies were screened for all the recipients at the time of transplantation. The main outcome was the kidney allograft loss. Results were replicated in an external validation cohort of 1150 kidneys recipients (Toulouse).

Results: The 7-years kidney allograft survival was 80.7% for ECD recipients and 90.9% for SCD recipients ( $p < 0.0001$ ). We identified two independent factors associated with kidney allograft loss after adjustment for clinical parameters, baseline biopsy results and immunological parameters at day of transplantation: expanded criteria donor (hazard ratio, 2,628; 95% [CI], 1,929 - 3,579;  $p < 0.0001$ ), and the presence of circulating donor-specific anti-HLA antibodies at the day of transplantation (hazard ratio, 3.623; 95% [CI], 2.623 - 5.023;  $p < 0.0001$ ). Recipients with expanded criteria kidneys had a 39.1% improvement of 7-year kidney allograft survival when they were screened and transplanted without circulating donor-specific anti-HLA antibodies.

Conclusion: The excellent kidney allograft survival of ECD kidneys incites allocation policies of these kidneys in particular if the recipient has no DSA at the time of transplantation.

Key words: Renal transplantation, expanded criteria donors, allograft survival, anti-HLA antibodies, renal function