

**UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER**  
**FACULTES DE MEDECINE**

---

ANNEE 2014

2014 TOU3 1577

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**MEDECINE SPECIALISEE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement  
par

**Estelle MACRON**  
**Interne des Hôpitaux**

le 08 Octobre 2014

**DEVENIR DES PATIENTS TRANSPLANTÉS RÉNAUX AYANT RECU  
UN GREFFON REFUSÉ PAR UN AUTRE CENTRE POUR CAUSE DE  
« MAUVAIS GREFFON »**

Directeur de thèse : M.le Professeur Nassim KAMAR

**JURY**

Monsieur le Professeur L.ROSTAING	Président
Monsieur le Professeur D.CHAUVEAU	Assesseur
Monsieur le Professeur N.KAMAR	Assesseur
Monsieur le Docteur D.RIBES	Assesseur
Monsieur le Docteur A.DEL BELLO	Suppléant



**TABLEAU du PERSONNEL HU**  
**des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier**  
**au 1<sup>er</sup> septembre 2013**

**Professeurs Honoraires**

Doyen Honoraire	M. LAZORTES Y.	Professeur Honoraire	Mme PUEL J.
Doyen Honoraire	M. CHAP H.	Professeur Honoraire	M. GOUZI
Professeur Honoraire	M. COMMANAY	Professeur Honoraire associé	M. DUTAU
Professeur Honoraire	M. CLAUD	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE	Professeur Honoraire	M. PASCAL
Professeur Honoraire	Mme ENJALBERT	Professeur Honoraire	M. SALVADOR M.
Professeur Honoraire	M. GEDEON	Professeur Honoraire	M. BAYARD
Professeur Honoraire	M. PASQUIE	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE
Professeur Honoraire	M. RIBAUT	Professeur Honoraire	M. FABIÉ
Professeur Honoraire	M. SARRASIN	Professeur Honoraire	M. BARTHE
Professeur Honoraire	M. ARLET J.	Professeur Honoraire	M. CABARROT
Professeur Honoraire	M. RIBET	Professeur Honoraire	M. DUFFAUT
Professeur Honoraire	M. MONROZIES	Professeur Honoraire	M. ESCAT
Professeur Honoraire	M. DALOUS	Professeur Honoraire	M. ESCANDE
Professeur Honoraire	M. DUPRE	Professeur Honoraire	M. PRIS
Professeur Honoraire	M. FABRE J.	Professeur Honoraire	M. CATHALA
Professeur Honoraire	M. DUCOS	Professeur Honoraire	M. BAZEX
Professeur Honoraire	M. GALINIER	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE
Professeur Honoraire	M. LACOMME	Professeur Honoraire	M. CARLES
Professeur Honoraire	M. BASTIDE	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ
Professeur Honoraire	M. COTONAT	Professeur Honoraire	M. VAYSSE
Professeur Honoraire	M. DAVID	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE
Professeur Honoraire	Mme DIDIER	Professeur Honoraire	M. GUITARD
Professeur Honoraire	M. GAUBERT	Professeur Honoraire	M. LAZORTES F.
Professeur Honoraire	M. GUILHEM	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE
Professeur Honoraire	Mme LARENG M.B.	Professeur Honoraire	M. CERENE
Professeur Honoraire	M. BES	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. HOFF
Professeur Honoraire	M. GARRIGUES	Professeur Honoraire	M. REME
Professeur Honoraire	M. REGNIER	Professeur Honoraire	M. FAUVEL
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. FREXINOS
Professeur Honoraire	M. REGIS	Professeur Honoraire	M. CARRIERE
Professeur Honoraire	M. ARBUS	Professeur Honoraire	M. MANSAT M.
Professeur Honoraire	M. PUJOL	Professeur Honoraire	M. BARRET
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. RUMEAU	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT
Professeur Honoraire	M. BESOMBES	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD	Professeur Honoraire	M. RIBOT
Professeur Honoraire	M. SUC	Professeur Honoraire	M. DELSOL
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE	Professeur Honoraire	M. ABBAL
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE	Professeur Honoraire	M. DURAND
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER
Professeur Honoraire	M. CARTON	Professeur Honoraire	M. RAILHAC

**Professeurs Émérites**

Professeur JUSKIEWENSKI	Professeur JL. ADER
Professeur LARROUY	Professeur Y. LAZORTES
Professeur ALBAREDE	Professeur L. LARENG
Professeur CONTÉ	Professeur F. JOFFRE
Professeur MURAT	Professeur J. CORBERAND
Professeur MANELFE	Professeur B. BONEU
Professeur LOUVET	Professeur H. DABERNAT
Professeur SARRAMON	Professeur M. BOCCALON
Professeur CARATERO	Professeur B. MAZIERES
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL	Professeur E. ARLET-SUAU
Professeur COSTAGLIOLA	Professeur J. SIMON

**P.U. - P.H.**

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ADOUE D.	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR J.	Thérapeutique
M. ARNE J.L. (C.E)	Ophthalmologie
M. ATTAL M. (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU H	Hématologie, transfusion
M. BLANCHER A.	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVILLE P.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY J.P.	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT D.	Neurologie
M. BROUSSET P. (C.E)	Anatomie pathologique
M. BUGAT R. (C.E)	<i>Cancérologie</i>
M. CARRIE D.	Cardiologie
M. CHAP H. (C.E)	Biochimie
M. CHAUVEAU D.	Néphrologie
M. CHOLLET F. (C.E)	Neurologie
M. CLANET M. (C.E)	Neurologie
M. DAHAN M. (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DEGUINE O.	O. R. L.
M. DUCOMMUN B.	Cancérologie
M. FERRIERES J.	Epidémiologie, Santé Publique
M. FRAYSSE B. (C.E)	O.R.L.
M. IZOPET J. (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT L.	Anatomie Pathologique
M. LANG T.	Biostatistique Informatique Médicale
M. LANGIN D.	Nutrition
M. LAUQUE D.	Médecine Interne
M. LIBLAU R.	Immunologie
M. MAGNAVAL J.F.	Parasitologie
M. MALAUAUD B.	Urologie
M. MANSAT P.	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU B.	Maladies Infectieuses
M. MONROZIES X.	Gynécologie Obstétrique
M. MONTASTRUC J.L. (C.E)	Pharmacologie
M. MOSCOVICI J.	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique
Mme MOYAL E.	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI F.	Gériatrie
M. OLIVES J.P. (C.E)	Pédiatrie
M. OSWALD E.	Bactériologie-Virologie
M. PARINAUD J.	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PERRET B (C.E)	Biochimie
M. POURRAT. J	Néphrologie
M. PRADERE B.	Chirurgie générale
M. QUERLEU D (C.E)	Cancérologie
M. RASCOL O.	Pharmacologie
M. RISCHMANN P. (C.E)	Urologie
M. RIVIERE D. (C.E)	Physiologie
M. SALES DE GAUZY J.	Chirurgie Infantile
M. SALLES J.P.	Pédiatrie
M. SERRE G. (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON N.	Médecine Légale
M. VINEL J.P. (C.E)	Hépatogastro-entérologie

**P.U. - P.H.**

2ème classe

Mme BEYNE-RAUZY O.	Médecine Interne
M. BIRMES Ph.	Psychiatrie
M. BROUCHET L.	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. BUREAU Ch	Hépatogastro-entéro
M. CALVAS P.	Génétique
M. CARRERE N.	Chirurgie Générale
Mme CASPER Ch.	Pédiatrie
M. CHAIX Y.	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER S.	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. COGNARD C.	Neuroradiologie
M. DE BOISSEZON X.	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. FOURCADE O.	Anesthésiologie
M. FOURNIE B.	Rhumatologie
M. FOURNIÉ P.	Ophthalmologie
M. GEERAERTS T.	Anesthésiologie et réanimation chir.
Mme GENESTAL M.	Réanimation Médicale
M. LAROCHE M.	Rhumatologie
M. LAUWERS F.	Anatomie
M. LEOBON B.	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. MAZIERES J.	Pneumologie
M. MOLINIER L.	Epidémiologie, Santé Publique
M. PARANT O.	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE J.	Neurologie
M. PATHAK A.	Pharmacologie
M. PAUL C.	Dermatologie
M. PAYOUX P.	Biophysique
M. PAYRASTRE B.	Hématologie
M. PORTIER G.	Chirurgie Digestive
M. PERON J.M.	Hépatogastro-entérologie
M. RECHER Ch.	Hématologie
M. RONCALLI J.	Cardiologie
M. SANS N.	Radiologie
Mme SELVES J.	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SOL J-Ch.	Neurochirurgie

**P.U.**

M. OUSTRIC S. Médecine Générale

Professeur Associé de Médecine Générale  
Dr. POUTRAIN J.Ch  
Dr. MESTHÉ P.  
Professeur Associé de Médecine du Travail  
Dr NIEZBORALA M.

**P.U. - P.H.**  
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Ph.	Pédiatrie
M. ALRIC L.	Médecine Interne
M. ARLET Ph. (C.E)	Médecine Interne
M. ARNAL J.F.	Physiologie
Mme BERRY I.	Biophysique
M. BOUTAULT F. (C.E)	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
M. BUSCAIL L.	Hépatogastro-Entérologie
M. CANTAGREL A.	Rhumatologie
M. CARON Ph. (C.E)	Endocrinologie
M. CHAMONTIN B. (C.E)	Thérapeutique
M. CHAVOIN J.P. (C.E)	Chirurgie Plastique et Reconstructive
M. CHIRON Ph.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme COURTADE SAIDI M.	Histologie Embryologie
M. DELABESSE E.	Hématologie
Mme DELISLE M.B. (C.E)	Anatomie Pathologie
M. DIDIER A.	Pneumologie
M. ESCOURROU J. (C.E)	Hépatogastro-Entérologie
M. FOURTANIER G. (C.E)	Chirurgie Digestive
M. GALINIER M.	Cardiologie
M. GERAUD G.	Neurologie
M. GLOCK Y.	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GRAND A. (C.E)	Epidémiol. Eco. de la Santé et Prévention
Mme HANAIRE H.	Endocrinologie
M. LAGARRIGUE J. (C.E)	Neurochirurgie
M. LARRUE V.	Neurologie
M. LAURENT G. (C.E)	Hématologie
M. LEVADE T.	Biochimie
M. MALECAZE F. (C.E)	Ophthalmologie
Mme MARTY N.	Bactériologie Virologie Hygiène
M. MASSIP P.	Maladies Infectieuses
M. PESSEY J.J. (C.E)	O. R. L.
M. PLANTE P.	Urologie
M. RAYNAUD J-Ph.	Psychiatrie Infantile
M. REME J.M.	Gynécologie-Obstétrique
M. RITZ P.	Nutrition
M. ROCHE H. (C.E)	Cancérologie
M. ROSTAING L (C.E).	Néphrologie
M. ROUGE D. (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU H.	Radiologie
M. SALVAYRE R. (C.E)	Biochimie
M. SAMI E K. (C.E)	Anesthésiologie Réanimation
M. SCHMITT L. (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD J.M.	Pharmacologie
M. SERRANO E. (C.E)	O. R. L.
M. SOULIE M.	Urologie
M. SUC B.	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER M.T.	Pédiatrie
M. VELLAS B. (C.E)	Gériatrie

**P.U. - P.H.**  
2ème classe

M. ACCADBLE F.	Chirurgie Infantile
Mme ANDRIEU S.	Epidémiologie
M. ARBUS Ch.	Psychiatrie
M. BERRY A.	Parasitologie
M. BONNEVILLE F.	Radiologie
M. BROUCHET L.	Chir. Thoracique et cardio-vasculaire
M. BUJAN L.	Uro-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE A.	Médecine Vasculaire
M. CHAYNES P.	Anatomie
M. CHAUFOUR X.	Chirurgie Vasculaire
M. CONSTANTIN A.	Rhumatologie
M. DELOBEL P.	Maladies Infectieuses
M. COURBON	Biophysique
M. DAMBRIN C.	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DE BOISSEZON X.	Médecine Physique et Réadaptation
M. DECRAMER S.	Pédiatrie
M. DELORD JP.	Cancérologie
M. ELBAZ M.	Cardiologie
M. GALINIER Ph.	Chirurgie Infantile
M. GARRIDO-STOWHAS I.	Chirurgie Plastique
Mme GOMEZ-BROUCHET A.	Anatomie Pathologique
M. GOURDY P.	Endocrinologie
M. GROLLEAU RAOUX J.L.	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD R.	Cancérologie
M. HUYGHE E.	Urologie
M. KAMAR N.	Néphrologie
M. LAFOSSE JM.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. LEGUEVAQUE P.	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. MARQUE Ph.	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MAZEREEUW J.	Dermatologie
M. MINVILLE V.	Anesthésiologie Réanimation
M. MUSCARI F.	Chirurgie Digestive
M. OTAL Ph.	Radiologie
M. ROLLAND Y.	Gériatrie
M. ROUX F.E.	Neurochirurgie
M. SAILLER L.	Médecine Interne
M. SOULAT J.M.	Médecine du Travail
M. TACK I.	Physiologie
M. VAYSSIERE Ch.	Gynécologie Obstétrique
M. VERGEZ S.	O.R.L.
Mme URO-COSTE E.	Anatomie Pathologique

Professeur Associé de Médecine Générale  
Dr VIDAL M.  
Professeur Associé en O.R.L.  
WOISARD V.

**M.C.U. - P.H.**

M. APOIL P. A	Immunologie
Mme ARNAUD C.	Epidémiologie
M. BIETH E.	Génétique
Mme BONGARD V.	Epidémiologie
Mme CASPAR BAUGUIL S.	Nutrition
Mme CASSAING S.	Parasitologie
Mme CONCINA D.	Anesthésie-Réanimation
M. CONGY N.	Immunologie
Mme COURBON	Pharmacologie
Mme DAMASE C.	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY I.	Physiologie
Mme DELMAS C.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme DE-MAS V.	Hématologie
M. DUBOIS D.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme DUGUET A.M.	Médecine Légale
Mme DULY-BOUHANICK B.	Thérapeutique
M. DUPUI Ph.	Physiologie
Mme FAUVEL J.	Biochimie
Mme FILLAUX J.	Parasitologie
M. GANTET P.	Biophysique
Mme GENNERO I.	Biochimie
Mme GENOUX A.	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDI S.	Biochimie
Mme HITZEL A.	Biophysique
M. IRIART X.	Parasitologie et mycologie
M. JALBERT F.	Stomato et Maxillo Faciale
M. KIRZIN S.	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE M.	Pharmacologie
M. LAURENT C.	Anatomie Pathologique
Mme LE TINNIER A.	Médecine du Travail
M. LOPEZ R.	Anatomie
M. MONTOYA R.	Physiologie
Mme MOREAU M.	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD F.	Physiologie
Mme PRERE M.F.	Bactériologie Virologie
Mme PUISSANT B.	Immunologie
Mme RAGAB J.	Biochimie
Mme RAYMOND S.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY F.	Biochimie
Mme SAUNE K.	Bactériologie Virologie
M. SOLER V.	Ophthalmologie
M. TAFANI J.A.	Biophysique
M. TREINER E.	Immunologie
Mme TREMOLLIÈRES F.	Biologie du développement
M. TRICOIRE J.L.	Anatomie et Chirurgie Orthopédique
M. VINCENT C.	Biologie Cellulaire

**M.C.U. - P.H**

Mme ABRAVANEL F.	Bactério. Virologie Hygiène
Mme ARCHAMBAUD M.	Bactério. Virologie Hygiène
M. BES J.C.	Histologie - Embryologie
M. CMBUS J.P.	Hématologie
Mme CANTERO A.	Biochimie
Mme CARFAGNA L.	Pédiatrie
Mme CASSOL E.	Biophysique
Mme CAUSSE E.	Biochimie
M. CHASSAING N	Génétique
Mme CLAVE D.	Bactériologie Virologie
M. CLAVEL C.	Biologie Cellulaire
Mme COLLIN L.	Cytologie
M. CORRE J.	Hématologie
M. DEDOUIT F.	Médecine Légale
M. DELPLA P.A.	Médecine Légale
M. EDOUARD T	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Y.	Médecine du travail
Mme ESCOURROU G.	Anatomie Pathologique
Mme GALINIER A.	Nutrition
Mme GARDETTE V.	Epidémiologie
M. GASQ D.	Physiologie
Mme GRARE M.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER C.	Anatomie Pathologique
Mme INGUENEAU C.	Biochimie
M. LAHARRAGUE P.	Hématologie
M. LEANDRI R.	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE B.	Biostatistique
M. MARCHEIX B.	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mme MAUPAS F.	Biochimie
M. MIEUSSET R.	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme PERIQUET B.	Nutrition
Mme PRADDAUDE F.	Physiologie
M. RIMAILHO J.	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES M.	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme SOMMET A.	Pharmacologie
M. TKACZUK J.	Immunologie
M. VALLET P.	Physiologie
Mme VEZZOSI D.	Endocrinologie

**M.C.U.**

M. BISMUTH S.	Médecine Générale
Mme ROUGE-BUGAT ME	Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr STILLMUNKES A.  
Dr BRILLAC Th.  
Dr ABITTEBOUL Y.

Dr ESCOURROU B.  
Dr BISMUTH M.  
Dr BOYER P.  
Dr ANE S.

## **REMERCIEMENTS**

**A Monsieur le Professeur Lionel Rostaing**

Président de thèse

Professeur des universités, Praticien Hospitalier

Vous nous faites le très grand honneur de présider notre jury de thèse et de juger notre travail.

Je vous remercie de m'avoir accueillie au sein de l'équipe de la néphrologie toulousaine et de la confiance que vous me témoignez en me permettant de poursuivre en partie ma formation dans le Département de Néphrologie et Transplantation.

Je vous suis reconnaissante de l'énergie et de l'enthousiasme que vous consacrez à la formation des internes.

Veillez recevoir l'expression de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

**A Monsieur le Professeur Dominique Chauveau,**

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Vous nous faites l'honneur de siéger à notre jury de thèse et de juger notre travail.

Je vous remercie de m'avoir appris la néphrologie avec une approche rigoureuse et à l'écoute du patient.

Veillez recevoir l'expression de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

**A Monsieur le Professeur Nassim Kamar,**  
Directeur de thèse  
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Je te remercie de m'avoir permis de réaliser ce travail. Merci pour ta disponibilité et ton aide dans cette expérience, mais aussi tout au long de mon internat.

Reçois ici l'expression de ma sincère gratitude et de mon plus profond respect.

**A Monsieur le Docteur David Ribes,**

Praticien Hospitalier

Merci d'avoir accepté de siéger à notre jury de thèse et de juger ce travail.

Je te remercie de m'avoir fait aimer la néphrologie. Merci pour ton enseignement et ta gentillesse.

Reçois ici l'expression de ma sincère gratitude et de mon plus profond respect.

**A Monsieur le Docteur Aranud Del Bello,**

Chef de Clinique Assistant

Merci d'avoir accepté de siéger à notre jury de thèse et de juger ce travail.

Depuis mon premier semestre en tant que co-interne jusqu'à maintenant, tu as toujours été là pour répondre à mes questions. Ton efficacité et ta disponibilité sont des exemples pour moi.

Reçois ici l'expression de ma sincère gratitude et de mon plus profond respect.

**A tous les néphrologues de Ranguel**, les Docteurs Laurence Lavayssière, Marie-Béatrice Nogier, Olivier Cointault, Antoine Huart, Stanislas Faguer, Laure Esposito, Joëlle Guitard, Isabelle Cardeau, Pierre Bories, Bruno Seigneuric, Nathalie Longlune, Asma Allal, Catherine Dupré-Goudable,  
et mes anciens co-internes : les Docteurs Anne-Laure Hébral, Emilie Pambrun et Gaëlle Dörr pour votre écoute, vos conseils et votre bonne humeur.

**Aux néphrologues de l'AAIR**, les Docteurs Adèle Pillet et Ahmed Dahmani, qui m'ont donné le goût de l'hémodialyse chronique. Merci de votre confiance et de m'accueillir au sein de votre équipe.

**A tous les autres médecins qui ont participé à ma formation**, l'équipe du service de Réanimation du CHIVA et en particulier le Docteur Jean Campistron, l'équipe du service de Maladies Infectieuses de Purpan et l'équipe du service de Médecine Interne du Professeur Arlet.

**A Katy Launay**, pour la réalisation des statistiques de ce travail. Merci de votre disponibilité et de votre indulgence face à mon ignorance en la matière.

**A mes co-internes** de néphrologie : Anne-Laure, Gaëlle, Emilie, Mélodie, Julie, Antoine, David, Inès, Marine, Olivier R., Hélène, Jimmy et Olivier M. Merci pour ces moments passés ensemble, l'entre-aide permanente et la bonne humeur.

A Mélodie, pour ton soutien et ton amitié, depuis notre premier stage ensemble à la 51.

A Gaëlle, pour les DU et la découverte de la gastronomie alsacienne, la rencontre de gens formidables...

Aux « smitards » : Delphine, Noémie, Elisabeth et Mimi, pour les anecdotes de consultation et les virées au « boudu pont ».

**A toutes les équipes soignantes des services de Néphrologie de Ranguel**, en particulier à Christelle de la Néphrologie 73 pour ton soutien pendant mes premiers mois d'interne, à toute l'équipe de l'UTO1 pour votre enthousiasme et votre efficacité, à toute l'équipe de l'UTO2 pour votre bonne humeur, les douches au nutrison et les shampoings à la vaseline, à Camille pour ta gentillesse et ton écoute.

**A l'équipe de l'AAIR**, merci de m'accueillir dans cette ambiance familiale que j'apprécie.

**A mes parents,** pour votre amour et votre soutien depuis toujours. C'est sans doute grâce à vous que je fais ce métier.

**A mes frères,** pour tout ce qu'on a partagé.

**A mes grands-parents,** j'aurais aimé que vous soyez là.

**A Muriel et Alain,** merci pour votre écoute et votre aide aux cours de ces derniers mois assez intenses.

**A mes amis de longue date,** Thanh Mai, Jie, Jérôme, Liem Binh, on est maintenant disséminé aux quatre coins de la planète, mais vous êtes toujours là.

**A Carl,**

Merci de t'intéresser à mon métier, de me soutenir et de tout faire pour me comprendre (c'est pourtant pas toujours simple...). Merci d'être là.

**A Gaspard,**

Merci pour tes sourires édentés (plus pour longtemps...), pour tout le bonheur que tu nous apportes chaque jour.

## SOMMAIRE

Honorariat	2
Remerciements	6
INTRODUCTION	14
1. Définition du donneur à critères élargis	15
2. Devenir des patients transplantés à partir de donneurs à critères élargis	15
3. Intérêts et limites de la classification ECD/SCD	16
OBJECTIFS	18
PATIENTS ET METHODES	18
1. Patients	18
2. Analyse statistique	20
RESULTATS	21
1. Caractéristiques des donneurs	21
a. Donneurs de reins ultra-marginaux	21
b. Comparaison entre les caractéristiques des donneurs de reins ultra-marginaux et non ultra-marginaux	22
2. Causes de refus des greffons par les autres centres	24
3. Caractéristiques des receveurs	26
a. Receveurs de reins ultra-marginaux	26
b. Comparaison entre les caractéristiques des receveurs de reins ultra-marginaux et non ultra-marginaux	26
4. Caractéristiques de la transplantation	28
a. Caractéristiques des transplantations des reins ultra-marginaux	28
b. Comparaison entre les caractéristiques des transplantations de reins ultra-marginaux et non ultra-marginaux	28
5. Survie des patients	30
6. Survie des greffons	32
7. Fonction rénale chez les patients ayant reçu un rein ultra-marginal	36
8. Suivi post-greffe immédiat chez les patients ayant reçu un rein ultra marginal	37
9. Rejets et autres complications chez les patients ayant reçu un rein ultra marginal	37
DISCUSSION	39
BIBLIOGRAPHIE	48
ABSTRACT	53

# **DEVENIR DES PATIENTS TRANSPLANTÉS RÉNAUX AYANT RECU UN GREFFON REFUSÉ PAR UN AUTRE CENTRE POUR CAUSE DE « MAUVAIS GREFFON »**

## **INTRODUCTION**

La transplantation rénale est le meilleur traitement de l'insuffisance rénale chronique terminale en terme de survie du patient et de qualité de vie (1) (2). Le temps d'attente en dialyse a un impact négatif sur le pronostic post-transplantation. Une durée d'attente courte en dialyse est associée à une meilleure survie du greffon et à moins de complications (3) (4). Les progrès des techniques chirurgicales, des traitements immunosuppresseurs et de la prévention des infections ont conduit à l'amélioration du pronostic des patients transplantés et à l'élargissement des indications de transplantation rénale à des patients de plus en plus âgés.

Ainsi s'est posé, dès la fin des années 1990, le problème de pénurie de greffons, qui reste toujours d'actualité. Selon le rapport REIN 2012, 3 044 transplantations rénales ont été réalisées en France en 2012, dont 12% à partir d'un donneur vivant. Malgré l'augmentation d'activité de greffe, la pénurie s'aggrave et 9 000 personnes étaient en attente d'un greffon au 31 décembre 2012 (5). Le constat est le même aux Etats-Unis, avec un écart encore plus important : selon le rapport de l'UNOS (United Network for Organ Sharing), 16 526 transplantations rénales ont été effectuées en 2012, pour 92 885 patients sur liste d'attente au 31 décembre 2012 (6).

Plusieurs stratégies ont donc été élaborées afin d'élargir le pool des donneurs : d'une part l'augmentation des transplantations à partir de donneurs vivants, celles-ci ayant par ailleurs un meilleur pronostic (7) mais dont la part reste faible en France (12% en 2012) par rapport à d'autres pays comme les Etats-Unis (32% en 2012) (6) ou les pays scandinaves (37 à 40%) (8); et d'autre part l'élargissement du pool des donneurs cadavériques avec l'utilisation des donneurs dits à critères élargis et des donneurs prélevés à cœur arrêté, donneurs dont la qualité des organes est jugée moindre.

## 1. Définition du donneur à critères élargis

L'âge du donneur est souvent considéré comme un facteur de risque de mauvaise qualité du greffon. Jusque dans les années 1990, les donneurs âgés de plus de 60 ans étaient rarement retenus. Leur proportion n'a cessé d'augmenter depuis 2000. En France, ils représentent 43% des donneurs en 2012 contre seulement 9% en 2002 (8) (9).

Avant 2002, le concept de donneur marginal est flou. En 2002, dans une étude de cohorte rétrospective regroupant 29 068 patients aux Etats-Unis, Port et al. (10) identifient, après ajustement aux caractéristiques des receveurs, 4 facteurs de risques indépendants liés aux donneurs et associés à une augmentation significative du risque de perte de greffon : l'âge, un décès d'origine cérébrovasculaire, une insuffisance rénale (définie par une créatininémie supérieure à 133  $\mu\text{mol/l}$ ) et un antécédent d'hypertension artérielle (HTA). Ainsi le risque d'échec de transplantation avec un donneur âgé de plus de 60 ans ou âgé de 50 à 59 ans avec au minimum 2 des 3 autres facteurs de risque, est augmenté de 70% comparativement à une transplantation avec un greffon « idéal » (risque relatif >1,7). Les donneurs ayant ce type de caractéristiques ont été définis comme des donneurs à critères élargis selon l'UNOS, en anglais « ECD » (extended criteria donor), en opposition aux autres donneurs dits « standard », en anglais « SCD » (standard criteria donor).

Au-delà de l'âge du donneur, c'est surtout son « état vasculaire », reflété par la cause du décès, les antécédents d'hypertension artérielle et/ou de diabète, qui influe sur le pronostic de la transplantation rénale. A partir d'une cohorte de 7 209 patients, greffés en France entre 1996 et 2000, après ajustement aux caractéristiques des receveurs, Pessione et al. (11) ont étudié les facteurs de risque de perte de greffon rénal liés aux donneurs. Un décès de cause cérébrovasculaire, un antécédent d'HTA et une créatininémie supérieure à 150  $\mu\text{mol/l}$  étaient des facteurs de risque indépendants prédictifs de perte de greffon. L'âge du donneur, un arrêt cardiaque ou un épisode d'hypotension artérielle sévère n'étaient pas identifiés comme des facteurs de risque de perte de greffon rénal.

## 2. Devenir des patients transplantés à partir de donneurs à critères élargis

Dès 2001, Ojo et al. (12) mettent en évidence aux Etats-Unis un bénéfice de la transplantation avec un greffon marginal (donneur âgé de plus de 55 ans ou présentant un antécédent d'HTA ou de diabète depuis plus de 10 ans, ou donneur prélevé à cœur arrêté, ou ischémie froide supérieure à 36h) par rapport à la dialyse, avec un gain d'espérance de vie de 5 ans en moyenne. Des résultats comparables sont retrouvés dans une étude française en 2007 : le taux

de survie à 5 ans des patients âgés de plus de 60 ans ayant reçu un greffon ECD est de 83% contre 67% pour les patients du même âge dialysés inscrits sur liste d'attente de greffe (13).

De par la définition du donneur à critères élargis, il est attendu que la survie d'un greffon ECD soit inférieure à celle d'un greffon idéal. Ainsi, dans l'étude de Port (10), la survie des greffons ECD est 6% plus basse que celle des greffons « standard » à 1 an, 11% à 3 ans. Plusieurs études ont mis en évidence après une transplantation avec un greffon ECD une diminution de la survie du greffon, une augmentation du risque de reprise retardée de fonction et de non fonction primaire du greffon, ainsi qu'une moins bonne fonction rénale à 1 an par rapport à une transplantation avec un donneur « idéal » (7) (14) (15).

Cependant, des études récentes (16) (17) (18) démontrent que le pronostic peut être identique, en terme de survie du patient, du greffon et même de fonction rénale, entre patients recevant des greffons ECD et patients recevant des greffons SCD. Toutefois, ces résultats sont sans doute liés à la sélection des donneurs et des receveurs. Ainsi il s'agissait dans certaines études de sous-groupes de donneurs à critères élargis sélectionnés sur la base de critères histologiques ou n'ayant pas d'élévation significative de la créatininémie par rapport à un donneur SCD. De même les receveurs de greffons ECD avaient des caractéristiques différentes de celles des receveurs de greffons SCD telle que la durée d'attente en dialyse.

### 3. Intérêts et limites de la classification ECD/SCD

Cette classification a eu comme intérêt aux Etats Unis de réduire les durées d'ischémie froide en attribuant les greffons ECD à des receveurs pré-définis, inscrits sur une liste annexe, informés du risque accru de perte de greffons (19). Cependant cette classification binaire n'est pas suffisante pour prédire le pronostic d'un patient transplanté : certains greffons ECD ont un bon pronostic et au contraire des greffons SCD ont une évolution péjorative (20). Au sein des greffons ECD, la qualité des organes est donc très variable. Ainsi la qualité d'un greffon rénal doit sans doute être abordée de manière plus nuancée.

Par ailleurs, d'autres facteurs non liés au donneur peuvent influencer le pronostic des transplantations avec reins marginaux: le choix du receveur (son âge, ses comorbidités, sa durée d'attente en dialyse) et les conditions de la transplantation (la durée du temps d'ischémie froide, l'immunosuppression immédiate en post-transplantation, la décision de transplanter un ou deux greffons marginaux pour le même patient, l'utilisation de machines de perfusion).

Ainsi, l'attitude des centres de transplantations n'est pas homogène lors de la proposition d'un greffon rénal dit « marginal ». Une équipe de transplantation peut accepter ou refuser un

greffon pour un ou des receveurs donnés, le jugeant de très mauvaise qualité, alors que ce greffon est accepté et greffé dans un autre centre de transplantation.

## **OBJECTIFS**

Notre étude monocentrique a pour but de comparer les survies des patients et des greffons des patients transplantés rénaux, ayant reçu un greffon rénal refusé par au moins un autre centre de transplantation en France pour cause de « mauvais greffon » à ceux qui ont reçu des reins qui n'ont été refusés pour cause de « mauvais greffon » par aucune équipe de greffe rénale. Par ailleurs, nous avons décrit la fonction rénale et les complications survenues chez les patients ayant reçu un greffon rénal refusé par au moins un autre centre de transplantation en France pour cause de « mauvais greffon ».

## **PATIENS ET METHODES**

### **1. Patients**

Notre étude monocentrique rétrospective porte sur l'ensemble des patients qui ont reçu un greffon ayant été refusé par au moins une équipe de transplantation pour cause de « mauvais greffon » entre le 1<sup>er</sup> janvier 2000 et le 31 décembre 2011 au Centre Hospitalo-Universitaire de Toulouse (n=86). Ces greffons sont répertoriés par l'Agence de Biomédecine sous le terme de greffon refusé pour cause de « mauvais greffon ». Dans la suite de ce travail, nous les qualifierons de greffons « ultra-marginaux ».

Parmi ces 86 greffons ultra-marginaux, 4 ont été exclus car aucune cause de refus liée à la qualité du greffon n'a pu être déterminée à partir du dossier du donneur. Il s'agissait de donneurs âgés de 20 à 42 ans, décédés de cause traumatique pour 3 d'entre eux, le quatrième étant décédé d'une méningite bactérienne sans septicémie. Il n'y avait pas de notion d'arrêt cardiaque récupéré. Ces donneurs n'avaient aucun antécédent médical (en particulier pas d'HTA, ni de diabète), leur créatininémies étaient entre 68 et 90  $\mu\text{mol/l}$ .

Ainsi les données de 82 transplantations ont été analysées. Ces 82 greffons sont issus de 72 donneurs, les deux greffons du même donneur ayant été attribués à deux patients toulousains pour 10 des 72 donneurs ultra-marginaux. Pour ces 10 patients, les deux greffons avaient été refusés par au moins un autre centre de transplantation.

Les résultats obtenus dans ce groupe ont été comparés à ceux des patients ayant reçu un greffon « non ultra-marginal » durant la même période (n= 1 119).

Les patients ayant eu une greffe multi-organes (rein-foie, cœur-rein ou rein-pancréas), ceux ayant bénéficiés d'une greffe à partir d'un donneur vivant, et les receveurs âgés de moins de 18 ans étaient exclus de l'étude.

Pour le recueil des données, nous nous sommes servis, en partie, de la base de données DIVAT (Données Informatisées Validées en Transplantation).

Les données initiales suivantes ont été colligées :

- les caractéristiques clinico-biologiques des donneurs le jour du prélèvement : âge, sexe, indice de masse corporelle (IMC), antécédents cardio-vasculaires, antécédents de diabète, antécédents de dyslipidémie, antécédents d'HTA, cause du décès, dernière créatininémie avant le prélèvement d'organes et estimation du débit de filtration glomérulaire selon l'équation MDRD, diurèse, protéinurie, donneur à critères élargis selon les critères de l'UNOS, arrêt cardiaque, traitement par antiagrégants plaquettaires, statines, anti-vitamine K (AVK), inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC)/ agoniste du récepteur de l'angiotensine II (ARA2).
- les caractéristiques des greffons rénaux : nombre de veines et d'artères, taille du rein, présence de calcifications constatées par le chirurgien préleveur, résultat de la biopsie rénale de déclampage (lorsque celle-ci était disponible).
- les caractéristiques clinico-biologiques des receveurs le jour de la transplantation : âge, sexe, IMC, nombre de greffes antérieures, immunisation anti-HLA, méthode de suppléance avec sa durée, néphropathie initiale, antécédents de diabète, d'HTA, de dyslipidémie, antécédents cardiovasculaires, de néoplasie, d'hépatite B ou C
- les conditions de la greffe : durée d'ischémie froide et d'ischémie chaude, immunosuppression immédiate en post-transplantation, nombre d'incompatibilités HLA entre donneur et receveur.

Les causes supposées de refus des greffons ont été déduites de l'étude des caractéristiques des donneurs et du greffon, les causes exactes de refus pour mauvais greffon n'étant pas explicitées.

Le suivi a été arrêté le 31 décembre 2013 ou au décès du patient si celui-ci survenait avant cette date.

Au cours du suivi, les données suivantes ont été recueillies :

- les retours en dialyse et les décès (y compris ceux survenus après le retour en dialyse mais avant la transplantation suivante), avec leur délai par rapport à la greffe et leur cause

- concernant la période post-greffe immédiate : la durée d'hospitalisation, le nombre de jour de reprise de fonction, le nombre de séances de dialyse, la survenue d'une reprise retardée de fonction (définie par un nombre de jours de reprise de fonction supérieur ou égal à 6 jours) ou d'une non fonction primaire
- la fonction rénale (créatininémie et estimation du DFG selon l'équation MDRD) ainsi que la protéinurie à 1 mois, 6 mois, 1 an, 3 ans, 5 ans, 10ans
- la survenue d'un épisode de rejet, confirmé à l'histologie, avec le type de rejet et le délai par rapport à la greffe
- le nombre d'hospitalisation la première année de greffe
- la survenue de complications infectieuses, urologiques, cardiovasculaires, thromboemboliques, et de néphropathie à BK virus.

Concernant les analyses de survie, ont été considéré la survie des greffons censurée pour le décès, la survie des greffons non censurée pour le décès et la survie des patients.

Nous avons également déterminé les délais entre la transplantation et la perte de greffon ou le décès.

## 2. Analyse statistique

Les données ont été présentées sous forme de moyenne  $\pm$  écart type ou de médiane [minimum-maximum]. Selon le type de distribution (normale ou pas), les variables continues ont été comparées avec le test t de Student ou le test non paramétrique de Mann et Whithney ; les variables nominales ont été comparées avec le test de  $\chi^2$  (Chi 2) ou avec le test exact de Fisher. Les variables quantitatives répétées ont été analysées par le test non paramétrique de Friedmann pour mesure répétée. L'analyse de survie a été effectuée par le test de Kaplan Meier. Un  $p < 0,05$  a été considéré comme statistiquement significatif.

## RESULTATS

### 1. Caractéristiques des donneurs

Les caractéristiques des donneurs sont résumées dans le tableau 1.

#### a. Donneurs de reins ultra-marginaux

Les donneurs de greffons ultra-marginaux sont en majorité de sexe masculin (59,8%). Ils sont âgés en moyenne de  $54,29 \pm 16,41$  ans, allant de 6 à 82 ans. Il y a un seul donneur pédiatrique âgé de 6 ans. Quarante-cinq pourcent des donneurs ont entre 50 et 69 ans, 22% sont âgés de 70 ans et plus. Concernant les facteurs de risque cardiovasculaire, 28,8% des donneurs ont une HTA et 7,5% ont un diabète. L'ancienneté de ces pathologies chez le donneur n'est pas connue. Plus de la moitié des donneurs sont décédés de cause cérébrovasculaire (57,3%). La proportion de donneurs à critères élargis selon la définition de l'UNOS n'est que de 48,7%. En revanche, la proportion de donneurs ayant présenté un arrêt cardiaque récupéré atteint les 36,6%. La créatininémie avant le prélèvement d'organes est en moyenne de  $110 \pm 57$   $\mu\text{mol/l}$  allant de 47 à 347  $\mu\text{mol/l}$ . Trente-neuf pourcent des donneurs ont une estimation du débit de filtration glomérulaire selon MDRD inférieure à  $60\text{ml/min/1,73m}^2$ . Concernant les greffons rénaux, leur taille moyenne estimée par l'imagerie (scanner ou échographie) est de  $112 \pm 13$  mm (minimum 77 et maximum 150 mm). Un seul greffon mesure moins de 80 mm. Les anomalies vasculaires sont peu fréquentes : 2 greffons ont plus de 2 artères, et 4 ont plus d'une veine. La présence de calcifications vasculaires et les résultats histologiques ont été déterminés à posteriori car ces données n'étaient pas disponibles au moment de la décision d'acceptation du greffon. Les calcifications vasculaires étaient constatées en per-opératoire, ainsi 39% des greffons présentaient une artère rénale calcifiée. Une ponction biopsie rénale du greffon a été réalisée au bloc opératoire juste après le déclampage des vaisseaux pour 40 patients sur 82 (49%). Douze de ces 40 biopsies sont ininterprétables du fait soit d'un retard de fixation soit d'un nombre de glomérules insuffisants. Sur les 28 biopsies restantes, 10 présentent une glomérulosclérose supérieure à 20%, une artériosclérose/artériolosclérose significative est retrouvée chez 12 patients, une fibrose interstitielle intéressant plus de 20% du cortex est retrouvée pour 2 donneurs, enfin 7 biopsies retrouvent une nécrose tubulaire significative. Huit donneurs présentent à la fois une glomérulosclérose supérieure à 20% et une artériosclérose/artériolosclérose significative.

b. Comparaison entre les caractéristiques des donneurs de reins ultra-marginaux et non ultra-marginaux

Les donneurs de reins ultra-marginaux sont significativement plus âgés, et il y a plus de donneurs ECD. La survenue d'un arrêt cardiaque récupéré est plus fréquente dans le groupe des reins ultra-marginaux. La fonction rénale était significativement moins bonne dans le groupe des greffons ultra-marginaux. Dans ce groupe, la diurèse avant le prélèvement était significativement plus basse et la protéinurie plus élevée. En revanche, il n'y a pas de différence entre les deux groupes concernant le nombre de donneurs ayant des antécédents d'HTA, de diabète ou de dyslipidémie. Il n'y a pas non plus de différence concernant le nombre de donneurs décédés d'une cause cérébrovasculaire.

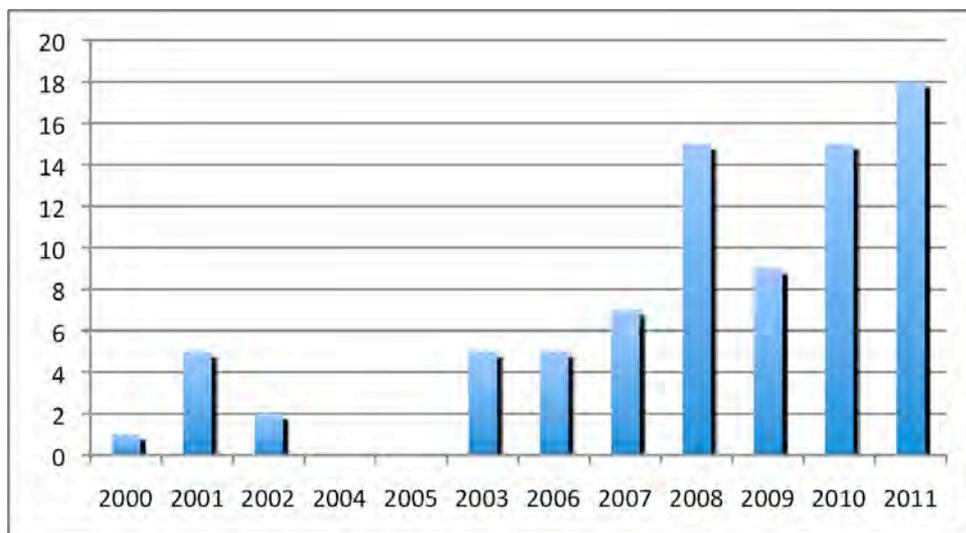
**Tableau 1 : Caractéristiques des donneurs (N=1201)**

Variables	Greffons ultra-marginaux (N=82)	Greffons non ultra-marginaux (N=1119)	P
Sexe masculin	49 (59,8%)	656 (58,6%)	ns
Age (ans)	54,29 ± 16,41	47,18 ± 15,85	0,0003
Age <30 ans	8 (9,8%)	192 (17,2%)	<0,0001
Age 30-49 ans	19 (23,2%)	374 (33,4%)	
Age 50-69 ans	37 (45,1%)	480 (42,9%)	
Age 70 ans et plus	18 (22%)	73 (6,5%)	
IMC donneur (kg/m <sup>2</sup> )	26,14 ± 4,80	25,21 ± 4,59	
IMC < 18 kg/m <sup>2</sup>	1 (1,2%)	26 (2,3%)	ns
IMC 18-29 kg/m <sup>2</sup>	64 (78,0%)	953 (85,8%)	
IMC > 30 kg/m <sup>2</sup>	17 (20,7%)	132 (11,9%)	
Antécédent de diabète	6 (7,5%)	55 (5,1%)	ns
Antécédent d'HTA	17 (28,8%)	144 (29,8)	ns
Antécédent de dyslipémie	0 (0%)	9 (1,7%)	ns
Antécédent cardio-vasculaire	27 (32,9%)	ND	-
Traitement par antiagrégants	16 (19,5%)	ND	-
Traitement par AVK	9 (10,9%)	ND	-
Traitement par statines	13 (15,8%)	ND	-
Traitement par IEC/ARAI	16 (19,5%)	ND	-
Donneur à critères étendus	38 (48,7%)	330 (32,5%)	0,0051
Décès de cause cérébrovasculaire	47 (57,3%)	608 (54,3%)	ns
Arrêt cardiaque (réanimation)	30 (36,6%)	265 (23,7%)	0,0134
Créatininémie > 133 µmol/l	21 (25,6%)	151 (13,5%)	0,0042
Créatininémie (µmol/l)	110 ± 57	95 ± 55	0,0205
Estimation du DFG			
MDRD (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	71,86 ± 33,11	90,10 ± 44,00	<0,0001
MDRD < 60 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	32 (39%)	265 (23,7%)	0,0029
Diurèse (ml)	160 ± 155	208 ± 225	0,0103
Protéinurie	48 (68,6%)	522 (51,9%)	0,0099
Artères rénales > 2	2 (2,4%)	ND	-
Veines rénales > 1	4 (4,9%)	ND	-
Taille du rein (mm)	112 ± 13	ND	-
Calcifications vasculaires	32 (39%)	ND	-
PBR préimplantatoire	40 (49%)	ND	-
Mauvaise qualité	12 (30%)	ND	-
GS/AS/FI/NT	10(25%)/12(30%)/2(5%)/ 7(18%)	ND	-
GS + AS	8 (20%)	ND	-

IMC : indice de masse corporelle ; HTA : hypertension artérielle ; AVK : anti-vitamine K ; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II ; ARAII : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; MDRD : Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equation ; GS : glomérulosclérose ; AS : artériosclérose ; FI : fibrose interstitielle ; NT : nécrose tubulaire ; ND : non disponible ; ns : non significatif

## 2. Causes des refus des greffons par les autres centres

Le nombre de transplantations réalisées avec des greffons ultra-marginaux est variable selon les années et à tendance à augmenter au fil du temps avec 50% des greffons acceptés entre 2009 et 2011.



**Figure 1** : Nombre de reins ultra-marginaux greffés par année entre 2000 et 2011

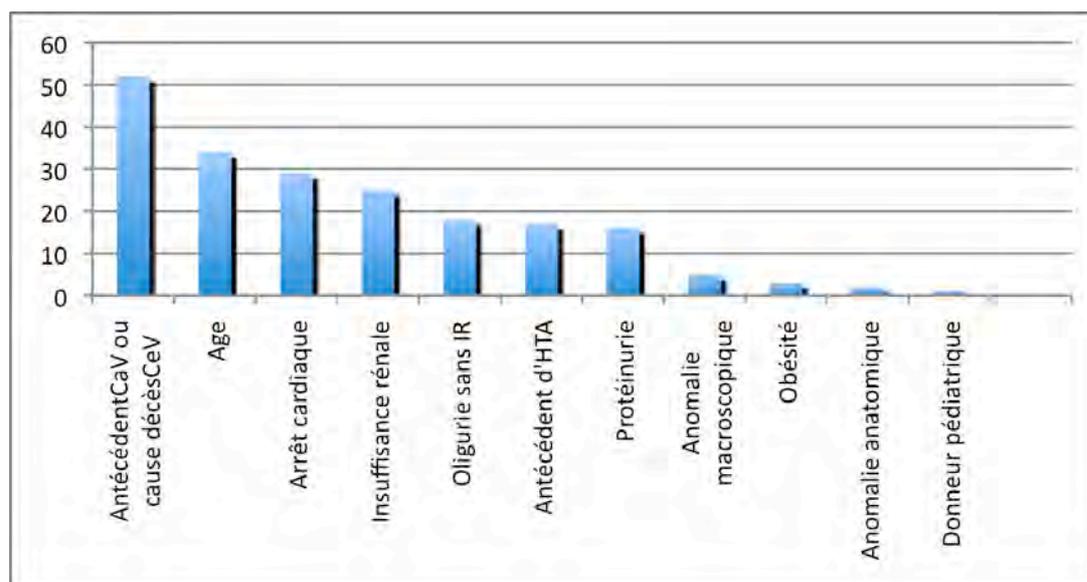
Les causes supposées de refus pour « mauvais greffon » par un ou plusieurs autres centres de transplantation en France des 82 greffons étudiés sont présentées dans le tableau 2. Les causes de refus ont été déduites puisque ces données ne sont pas recueillies par l'Agence de la Biomédecine. Ainsi pour chaque greffon il existe souvent plusieurs causes potentielles.

Les causes les plus fréquemment retrouvées sont : le « contexte athéromateux » avec un décès de cause cérébrovasculaire et/ou un antécédent de maladie cardiovasculaire (63%), l'âge du donneur (22% ont plus de 70 ans), la notion d'arrêt cardiaque chez le donneur (35% des cas), l'élévation de la créatininémie (30%) et/ou une oligurie (18% sans insuffisance rénale associée), et la notion d'hypertension artérielle chez le donneur (21%).

A ces principales causes de refus se rajoutent d'autres causes moins fréquentes. Seize greffons sont issus de donneurs présentant une protéinurie supérieure à 1g/l confirmée au prélèvement quantitatif. Trois donneurs présentent une obésité sévère avec un  $IMC > 35 \text{ mg/m}^2$ . Cinq greffons présentent des anomalies macroscopiques identifiées à l'imagerie (séquelle de pyélonéphrite, lithiases multiples, rein inférieur à 8 cm, zones ischémiques secondaires à des embolies sur fibrillation auriculaire...). Deux greffons présentent des anomalies anatomiques également suspectées à l'imagerie (syndrome de la jonction pyélo-urétérale, vaisseaux multiples : 4 artères, 3 veines). Enfin, un greffon est issu d'un donneur pédiatrique.

**Tableau 2** : Causes supposées de refus des greffons ultra-marginaux par les autres centres

	<b>Effectif</b>	<b>Proportion</b>
Arrêt cardiaque	29	35%
Oligurie avec /sans IR	7/15	9%/18%
Insuffisance rénale	25	30%
DFG<30 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	3	4%
DFG 30-60 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	22	26%
Age	34	42%
60-69 ans	16	20%
> 70 ans	18	22%
Antécédent d'HTA	17	21%
Antécédent cardiovasculaire ou décès de cause cérébrovasculaire	52	63%
Protéinurie	16	20%
Obésité (IMC>35kg/m <sup>2</sup> )	3	4%
Anomalie anatomique	2	2%
Anomalie macroscopique	5	6%
Donneur pédiatrique	1	1%



CaV : cardiovasculaire ; CeV : cérébrovasculaire ; IR : insuffisance rénale

**Figure 2** : Causes supposées de refus des « mauvais greffons » par les autres centres (effectif des donneurs en ordonnée)

### 3. Caractéristiques des receveurs

Les données concernant les caractéristiques des receveurs le jour de la transplantation figurent dans le tableau 3.

#### a. Caractéristiques des receveurs de reins ultra-marginaux

L'âge moyen des receveurs est de  $55 \pm 11,57$  ans, allant de 23 à 74 ans avec une majorité (67%) entre 50 et 69 ans. Concernant l'étiologie de la néphropathie initiale, il n'y a que 6,1% des receveurs en insuffisance rénale chronique terminale du fait d'une néphropathie diabétique. On observe par ailleurs : 30,5% de glomérulonéphrites, 15,9% de néphropathie tubulo-interstitielle, et 42,7% d'autres néphropathies dont la moitié sont des polykystoses rénales autosomiques dominantes. La majorité des patients sont greffés alors qu'ils sont en hémodialyse, il n'y a que 3 patients pour lesquels la transplantation est préemptive. Les patients traités par hémodialyse l'étaient depuis en moyenne  $42,18 \pm 11,57$  mois, soit environ 3,5 ans. La proportion de patients porteurs de facteurs de risque cardiovasculaire et d'antécédents de maladie cardiaque est la suivante : 44% d'HTA, 6% de diabète, 12% d'antécédent de maladie cardiaque. Il s'agit d'une première greffe pour la majorité des patients (81,7%). Soixante-six pourcent des receveurs ne sont pas immunisés. Aucun patient n'a d'anticorps spécifique du donneur.

#### b. Comparaison entre les caractéristiques des receveurs de reins ultra-marginaux et non ultra-marginaux

Les receveurs de greffons ultra-marginaux sont significativement plus âgés et leur délai d'attente en dialyse avant la greffe est significativement plus court. Il y a moins de patients porteurs d'une HTA, d'une dyslipidémie ou d'une maladie cardiaque dans le groupe des patients ayant reçu un greffon ultra-marginal. En revanche le type de néphropathie initiale, le type d'épuration extra-rénale avant la greffe, le rang de greffe et l'immunisation des patients ne diffèrent pas entre les deux groupes.

**Tableau 3 :** Caractéristiques démographiques des receveurs le jour de la transplantation (N=1201).

Variables	Greffons ultra-marginaux (n=82)	Greffons non ultra-marginaux (n=1119)	p
Sexe masculin	44 (53,7%)	689 (61,6%)	ns
Age (ans)	55,55 ± 11,57	48,83 ± 13,18	<0,0001
Age < 30 ans	4 (4,9%)	115 (10,2%)	<0,0001
Age 30-49 ans	15 (18,3%)	412 (36,8%)	
Age 50-69 ans	55 (67,1%)	556 (49,7%)	
Age 70 ans et plus	8 (9,8%)	37 (3,3%)	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	23,93 ± 4,09	23,67 ± 4,01	ns
Glomérulonéphrite	25 (30,5%)	342 (30,6%)	ns
Néphropathie tubulo-interstitielle	13 (15,9%)	165 (14,8%)	ns
Néphropathie vasculaire	4 (4,9%)	87 (7,8%)	ns
Néphropathie diabétique	5 (6,1%)	90 (8,1%)	ns
Autres néphropathies	35 (42,7%)	433 (38,8%)	ns
Greffe préemptive	3 (3,7%)	34 (3,0%)	ns
Dialyse péritonéale	3 (3,7%)	40 (3,6%)	ns
Hémodialyse	76 (92,7%)	1045 (93,4%)	ns
Délai dialyse-greffe (mois)	42,18 ± 46,19	57,07 ± 56,90	0,0078
Antécédent de diabète	5 (6,1%)	97 (8,7%)	ns
Antécédent d'HTA	36 (43,9%)	637 (56,9%)	0,0294
Antécédent de maladie cardiaque	17 (12,2%)	239(21,4%)	0,0666
Antécédent de dyslipémie	5 (6,1%)	193 (17,2%)	0,0134
Antécédent d'hépatite B or C	1 (1,2%)	78 (7,0%)	0,0723
Antécédent de néoplasie	6 (7,3%)	46 (4,1%)	ns
1 <sup>e</sup> greffe	67 (81,7%)	932 (83,3%)	ns
2 <sup>e</sup> greffe	12 (14,6%)	153 (13,7%)	ns
3 <sup>e</sup> greffe	3 (3,0%)	34 (3,0%)	ns
Immunsation anti-classe I positive	12 (18,8%)	263 (23,8%)	ns
Immunsation anti-classe II positive	13 (20,6%)	210 (18,9%)	ns
Anti-classe I PRA <sup>1</sup> 30-70%/>70%	4(6,3%)/4(6,3%)	71(6,7%)/53(5,0%)	ns
Anti-classe II PRA <sup>1</sup> 30-70%/>70%	6(9,7%)/6(9,7%)	76(7,1%)/52(4,8%)	ns

<sup>1</sup>PRA : panel reactive antibodies

#### 4. Caractéristiques de la transplantation

Les données concernant les caractéristiques des transplantations figurent dans le tableau 4.

##### a. Caractéristiques des transplantations des reins ultra-marginaux

La durée moyenne d'ischémie froide est de  $17,90 \pm 6,44$  heures allant de 7 à 39 heures. Seize pourcent des patients ont une ischémie froide supérieure à 24h. L'ischémie chaude moyenne est de  $50,42 \pm 25,57$  minutes. Concernant le traitement d'induction, un cinquième des patients n'a pas eu d'induction, deux cinquièmes ont eu une induction par l'anticorps monoclonal anti-récepteur de l'interleukine 2 (basiliximab, Simulect<sup>®</sup>), et les deux cinquièmes restant ont eu une induction par sérum anti-lymphocytaire (ATG Fresenius<sup>®</sup> ou ATG<sup>®</sup> Sanofi). Pour la majorité des patients, le traitement immunosuppresseurs dans les premiers jours post-transplantation comprenait un anti-calcineurine (tacrolimus ou ciclosporine), de l'acide mycophénolique et des corticoïdes. Les patients n'ayant pas d'anticalcineurine étaient soit d'emblée sous inhibiteur des m-TOR, soit sous bélatacept (1 patient). Aucun patient n'a eu d'introduction retardée des anti-calcineurines. Le pourcentage de patients ayant plus de 4 incompatibilités HLA en A, B ou DR avec le receveur est de 8,5%.

##### b. Comparaison entre les caractéristiques des receveurs de reins ultra-marginaux et non ultra-marginaux

Il n'y a aucune différence significative entre les deux groupes concernant les durées d'ischémie, les traitements immunosuppresseurs et la compatibilité HLA entre donneur et receveur.

**Tableau 4** : Caractéristiques des transplantations (N=1201)

Variables	Greffons ultra-marginaux (n=82)	Greffons non ultra-marginaux (n=1119)	p
Ischémie froide (h)	17,90 ±6,44	18,89 ± 7,22	ns
Ischémie froide > 24h	13 (16%)	263 (23,6%)	ns
Ischémie chaude (min)	50,42 ± 25,57	50,63 ±23,46	ns
Pas d'induction	18 (21,9%)	240 (21,8%)	ns
Induction par anti-IL2R	32 (39,0%)	552 (50,1%)	ns
Induction par ATG	31 (37,8%)	306 (27,8%)	ns
Induction par OKT3	0 (0%)	4 (0,4%)	ns
Prescription de ACN	71 (91,0%)	995 (90,3%)	ns
Prescription de MPA	75 (96,2%)	979 (88,8%)	ns
Prescription de CS	77 (98,7%)	1061 (96,3%)	ns
Prescription d'inhibiteur des mTOR	4 (5,1%)	95 (8,6%)	ns
Prescription de Bélatacept	1 (1,3%)	36 (3,3%)	ns
Nombre d'incompatibilités en DR			
0	19 (27,9%)	315 (23,2%)	ns
1	51 (62,2%)	586 (52,5%)	ns
2	12 (14,6%)	216 (19,3%)	ns
Nombres d'incompatibilités en A-B-DR >4	7 (8,5%)	156 (14%)	ns

*IL2R* : récepteur de l'interleukine2 ; *ATG* : sérum anti-lymphocytaire ; *OKT3* : anticorps monoclonal anti-CD3 ; *ACN* : anti-calcineurines ; *MPA* : acide mycophénolique ; *CS* : corticoïdes ; *mTOR* : mammalian target of rapamycin

## 5. Survie des patients

La durée moyenne de suivi était de  $3,7 \pm 3$  ans dans le groupe des greffons ultra-marginaux et de  $5,2 \pm 4$  ans dans le groupe contrôle.

Selon l'analyse par Kaplan-Meier, la survie des patients n'est pas significativement différente entre les patients ayant reçu un greffon ultra-marginal et ceux ayant reçu un greffon non ultra-marginal ( $p=0,5750$ ) (Figure 3).

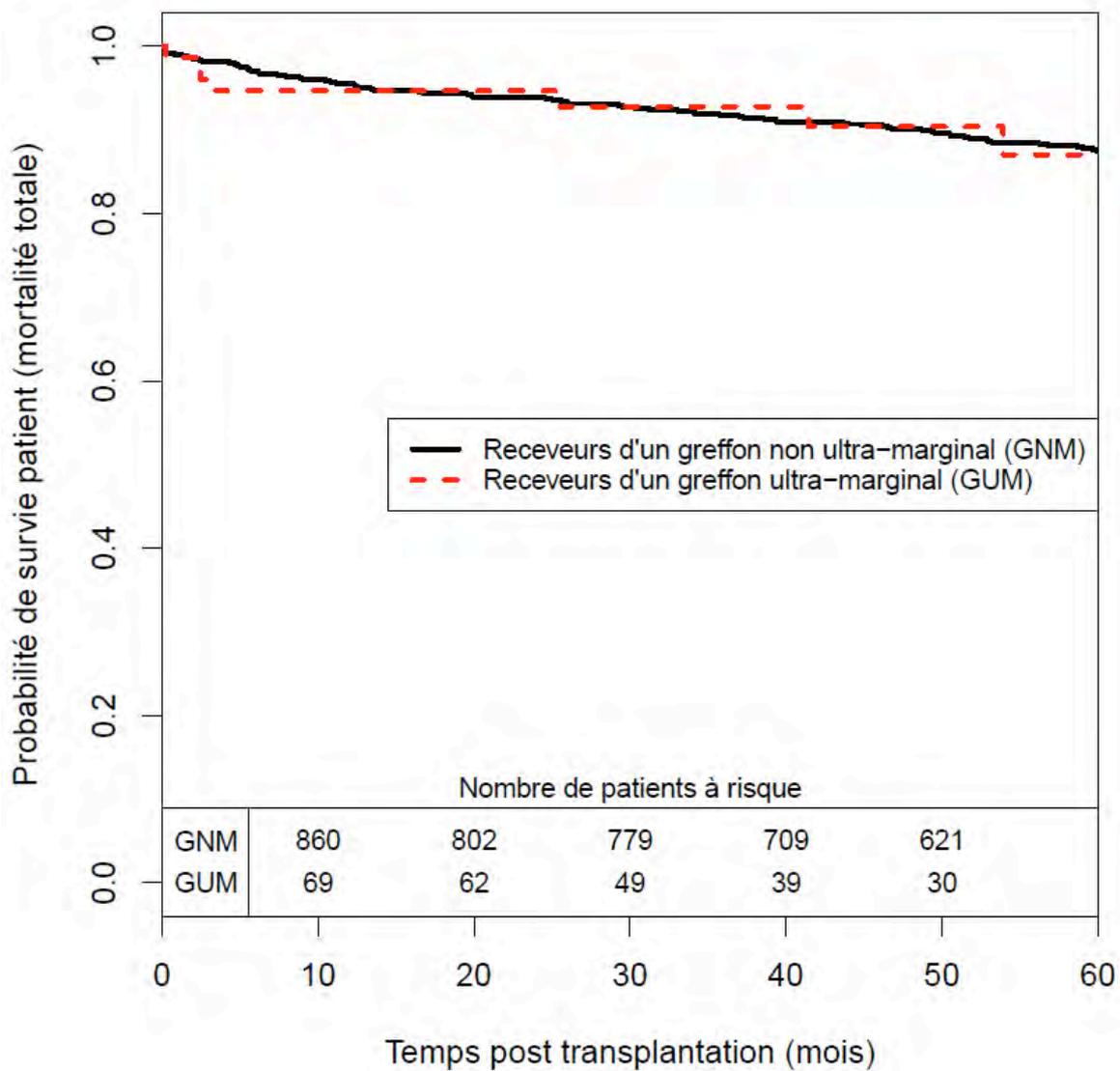
Pour les patients ayant reçu un rein ultra-marginal, le taux de survie des patients est de 94% à 1 an, 92% à 3 ans, 87% à 5 ans. A la fin du suivi, 10 patients (12,2%) étaient décédés, après une médiane de 36,65 mois (de 2 à 122 mois) après la greffe. Trois patients sont décédés dans les six premiers mois suivant la greffe et 7 décès sont survenus au-delà de 2 ans après la greffe dont 2 après le retour en dialyse.

Les causes des décès survenus au cours des 6 premiers mois suivant la greffe sont un infarctus du myocarde, une aspergillose pulmonaire, et une hémorragie digestive.

Les causes de décès pour les 7 autres patients sont : 3 cancers (un lymphome non hodgkinien, un carcinome épidermoïde métastatique et un cancer du rein natif), un décès de cause cardiovasculaire (arrêt cardiaque de cause inconnue), une hémorragie digestive et la cause du décès reste indéterminée pour 2 patients.

Pour les patients ayant reçu un greffon non ultra-marginal, le taux de survie est de 96% à 1 an, 92% à 3 ans et 88% à 5 ans. A la fin du suivi, 158 patients (14,1%) étaient décédés, après une médiane de 50,50 mois (de 0 à 157 mois) après la greffe. La majorité des décès est survenue après 2 ans de greffe comme dans le groupe des greffons ultra-marginaux (14,6% dans les 6 premiers mois, 14,6% entre 6 mois et 2 ans, 70,8% après 2 ans). Les causes de décès sont dominées par les causes cardiovasculaires (22%) puis les causes infectieuses (19%) et les causes carcinologiques (14%). La cause du décès reste cependant indéterminée pour 29% des patients.

Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes concernant le nombre de décès, leurs causes et leur délai de survenue par rapport à la greffe (Tableau 4).



**Figure 3** : Courbes de survie des patients à 5 ans post-transplantation en utilisant l'estimateur de Kaplan-Meier

## 6. Survie des greffons

Selon l'analyse par Kaplan-Meier, la survie des greffon censurée pour le décès n'est pas significativement différente entre les patients ayant reçu un greffon ultra-marginal et ceux ayant reçu un greffon non ultra-marginal ( $p=0,4980$ ) (Figure 4). Il en est de même pour les courbes de survie des greffons non censurée pour le décès ( $p= 0,2700$ ).

Pour les patients ayant reçu un rein ultra-marginal, la survie des greffons censurée pour le décès est de 87% à 1 an, 82% à 3 ans et 79% à 5 ans. La survie des greffons non censurée pour le décès est de 84% à 1 an, 79% à 3 ans et 70% à 5 ans. Quinze patients (18,3%) ont perdus leur greffon, après une médiane de 1,02 mois (de 0 à 53 mois). Onze patients (73% des patients retournés en dialyse) ont perdu leur greffon au cours de la première année, un patient (7%) entre 1 et 2 ans de greffe, 3 patients (20%) ont perdu leur greffon après 2 ans de greffe.

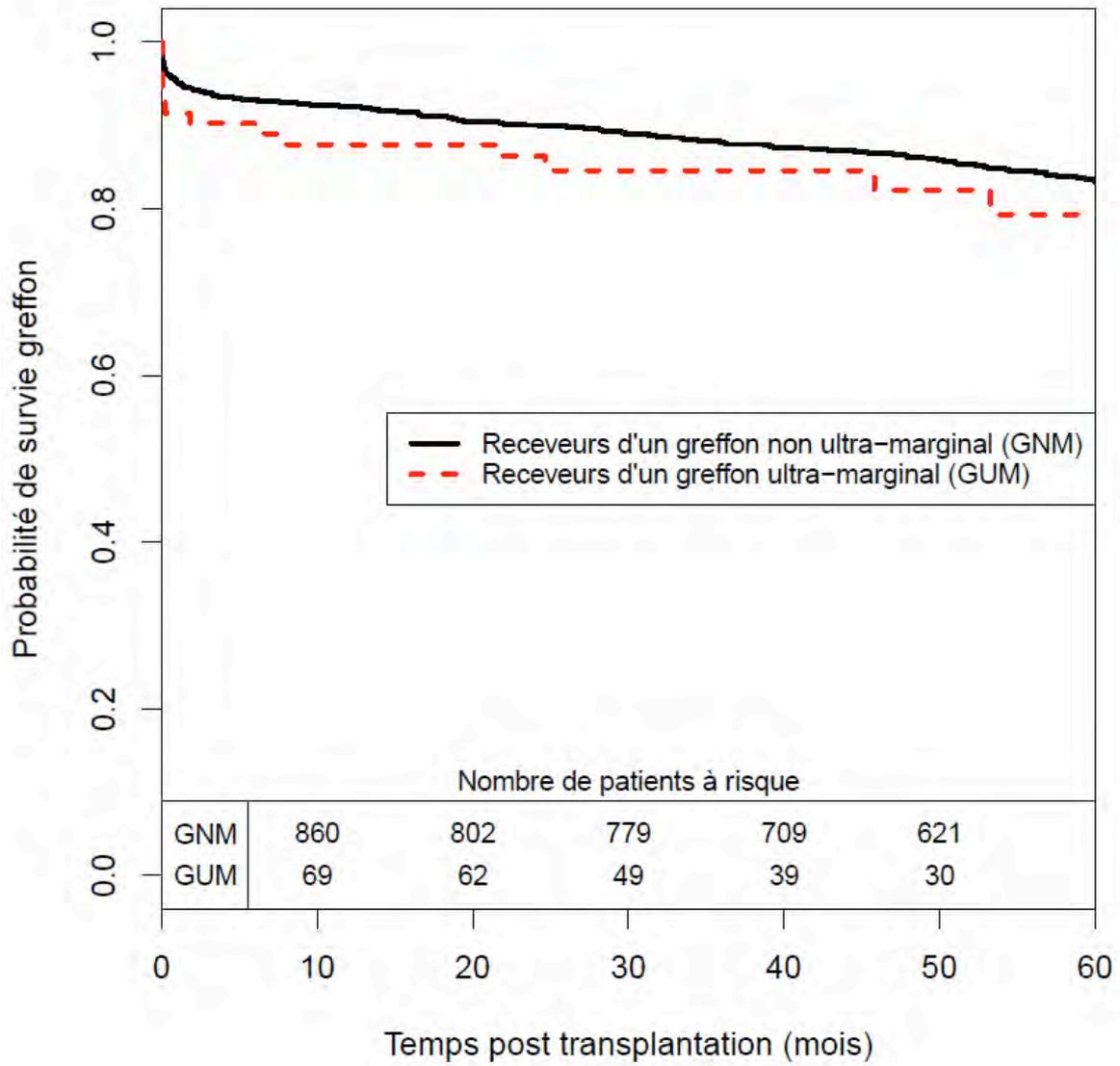
Les problèmes vasculaires sont la première cause de perte de greffon ( $n=5$ ) avec 3 thromboses veineuses, 1 thrombose artérielle et des complications vasculaires ayant conduit chez une patiente à une sténose ischémique de l'anastomose urétéro-vésicale et une néphrectomie partielle du fait d'une nécrose du pôle supérieur de rein. La deuxième cause de perte de greffon est directement liée à la qualité du greffon responsable chez 4 patients d'une non fonction primaire sans complication vasculaire identifiée (nécrose corticale constatée en per-opératoire ou pièce de transplantectomie retrouvant un greffon ischémique avec un pourcentage élevé de glomérulosclérose). Deux patients ont présenté une dysfonction chronique du greffon responsable d'un retour en dialyse après plus de 2 ans de greffe. Deux patients ont perdu leur greffon suite à une récurrence de leur néphropathie (hyalinose segmentaire et focale, glomérulonéphrite membrano-proliférative). Des complications urologiques (lymphocèle compressif récidivant) sont à l'origine de la perte de greffon pour un patient, qui présentait par ailleurs un greffon de mauvaise qualité, une ponction biopsie rénale précoce retrouvant un parenchyme ischémique et la présence d'embolies de cristaux de cholestérol. Enfin, un patient a perdu son transplant du fait d'une infection de la loge du greffon à *Pseudomonas aeruginosa*.

Pour les patients ayant reçu un greffon non ultra-marginal, la survie des greffons est de 89% à 1 an, 82% à 3 ans et 75% à 5 ans. La survie des greffons censurée pour le décès est de 92% à 1 an, 88% à 3 ans et 83% à 5 ans. Cent quatre-vingt seize patients (15,1%) ont perdus leur greffon, après une médiane de 25,15 mois (de 0 à 155 mois). Quarante pourcent des patients

ont perdu leur greffon la première année de greffe, 10% entre 1 et 2 ans de greffe, 50% après 2 ans de greffe.

La cause la plus fréquente de perte de greffon est la dysfonction chronique du greffon (n=84). La perte du greffon en rapport avec un problème vasculaire est moins fréquente que dans le groupe des greffons ultra-marginaux (n=51, 26%). Un rejet est responsable de la perte du greffon pour 16 patients (8%) contrairement au groupe des ultra-marginaux où aucune perte de greffon par rejet n'est constatée.

Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes concernant le nombre de perte de greffon. En revanche, les pertes de greffon surviennent significativement plus précocement dans le groupe des greffons ultra-marginaux. Il y a significativement plus de perte de greffon par complication vasculaire dans le groupe des reins ultra-marginaux, et significativement plus de perte de greffon par dysfonction chronique du greffon dans le groupe des reins non ultra-marginaux (Tableau 4).



**Figure 4** : Courbes de survie des greffons censurée pour le décès à 5 ans post-transplantation en utilisant l'estimateur de Kaplan-Meier

**Tableau 4** : Décès et perte de greffon

	<b>Greffons ultra-marginaux (n=82)</b>	<b>Greffons non ultra-marginaux (n=1119)</b>	<b>p</b>
Nombre de décès	10 (12,2%)	158 (14,1%)	ns
Nombre de décès avec greffon fonctionnel	8 (9,7%)	128 (11,4%)	ns
Délai TR-décès (mois)	36,65 (2-122)	50,50 (0-157)	ns
Délai TR-décès :			ns
<6mois/6mois-2ans/>2ans	3(30%)/0(0%)/ 7(70%)	23(14,6%)/23(14,6%)/ 112(70,8%)	
Cause de décès			ns
• cardiovasculaire	2 (20%)	35 (22%)	
• infectieuse	1 (10%)	30 (19%)	
• carcinologique	3 (30%)	22 (14%)	
• autre	2 (20%)	25 (16%)	
• indéterminée	2 (20%)	46 (29%)	
Nombre de retour en dialyse	15 (18,3%)	196 (15,1%)	ns
Délai TR-retour en dialyse (mois)	1,02 (0-53)	25,15 (0-155)	<0,0001
Délai TR-retour en dialyse :			ns
<1mois/1mois-1an/ 1an-2ans/>2ans	8(53%)/3(20%)/ 1(7%)/3(20%)	50(26%)/27(14%)/ 20(10%)/99(50%)	
Cause de retour en dialyse			<0,0001
• Problème vasculaire	5 (33%)	51 (26%)	
• Rein de mauvaise qualité	4 (29%)	0 (0%)	
• Dysfonction chronique du greffon	2 (13%)	84 (42%)	
• Récidive néphropathie	2 (13%)	10 (5%)	
• Problème urologique	1 (6%)	5 (3%)	
• Infection transplant	1 (6%)	3 (2%)	
• Rejet	0	16 (8%)	
• Autres	0	22 (11%)	
• Non précisé	0	5 (3%)	

TR:transplantation rénale

## 7. Fonction rénale chez les patients ayant reçu un rein ultra-marginal

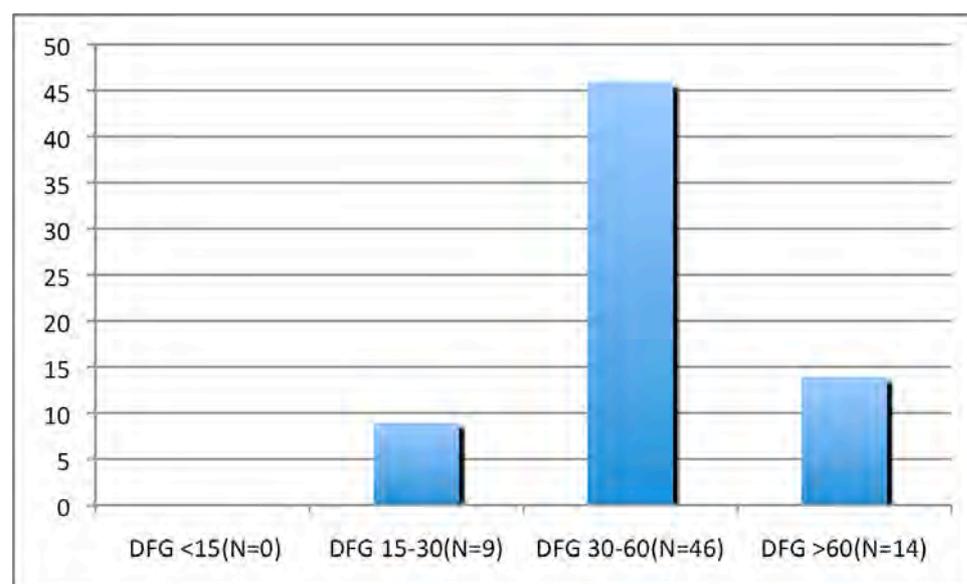
Les valeurs de créatininémie, débit de filtration glomérulaire et la proportion de patients ayant une protéinurie supérieure à 1g/l sont présentées dans le tableau 5.

L'évolution de la créatininémie moyenne et du débit de filtration glomérulaire moyen au cours du suivi n'est pas statistiquement significative. Le débit de filtration glomérulaire moyen à 1 an est de  $48 \pm 17$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> allant de 20 à 119 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. A 1 an, deux tiers des patients ayant un greffon fonctionnel ont un débit de filtration glomérulaire (DFG) entre 30 et 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, 20% ont un DFG supérieur ou égal à 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, 13% ont un DFG entre 15 et 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, aucun n'a de DFG inférieur à 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (figure5).

**Tableau 5** : Evolution de la fonction rénale chez les patients ayant reçu un rein ultra-marginal

	Effectif	Créatininémie μmol/l	DFG ml/min/1,73m <sup>2</sup>	Protéinurie>1g/l <sup>1</sup>
1mois	74	159±80 134 (64-559)	44±18 45 (7-86)	0 (0%)
6mois	71	142±50 131 (49-312)	46±17 45 (17-116)	3 (13%)
1an	69	138±44 130 (48-281)	48±17 44 (20-119)	5 (21%)
3ans	50	146±52 132 (63-285)	46±16 46 (20-90)	2 (20%)
5ans	26	146±53 134 (70-290)	44±15 43 (16-78)	0 (0%)
10ans	6	143±59 148 (49-229)	49±32 35 (26-114)	0 (0%)

<sup>1</sup>pourcentage par rapport aux données disponibles



**Figure 5** : Répartition des receveurs selon le DFG à un an post-transplantation dans le groupe des patients ayant un rein ultra-marginal fonctionnel à un an de la greffe (n=69)

## 8. Suivi post-greffe immédiat chez les patients ayant reçu un rein ultra-marginal

La médiane de la durée d'hospitalisation des 82 patients est de 12 jours (5-75 jours).

Pour 8 des 82 patients, le greffon rénal n'a jamais fonctionné : quatre ont présenté un problème vasculaire (thrombose artérielle ou veineuse), les quatre autres patients (4,8%) ont présenté une non fonction primaire du greffon.

La reprise de fonction est retardée pour 28 patients (34%). La médiane du nombre de jours de reprise de fonction est de 4 variant de 1 à 37 jours. La médiane du nombre de séances de dialyse avant reprise de fonction est de 2 séances variant de 1 à 10 séances.

## 9. Rejets et autres complications chez les patients ayant reçu un rein ultra-marginal

Le pourcentage de patients ayant présenté au moins un épisode de rejet est de 27%. Cinq patients ont fait deux épisodes de rejet aigu. Concernant le premier épisode de rejet, on dénombre autant de rejets borderline que de rejets cellulaires (8 dans chaque cas), 6 patients ont présenté un rejet humoral. La médiane du délai de survenue du premier épisode de rejet est de 2,69 mois (de 0 à 47 mois). Dix des 22 rejets sont survenus au cours du premier mois (Tableau 6).

**Tableau 6** : Rejets chez les patients ayant reçu un rein ultra-marginal

	<b>Effectif ou Médiane</b>	<b>Proportion ou min-max</b>
Nb de patients ayant fait au moins 1 rejet aigu	22	27%
Caractéristiques du 1 <sup>o</sup> épisode de rejet		
Borderline	8	36%
Cellulaire	6	28%
Humoral	8	36%
Délai TR-rejet (mois)	2,69	0-47
Délai TR-rejet :		
<1mois/1-6mois/6mois-1an/>1an	10/6/3/3	45%/27%/14%/14%

Le nombre moyen d'hospitalisations au cours de la première année de greffe après la transplantation est de 2,2 ±1,9 séjours variant de 0 à 11 hospitalisations. Au cours de l'ensemble du suivi, plus de la moitié (58%) des patients a présenté une complication infectieuse nécessitant une hospitalisation. Une complication vasculaire du greffon est

survenue chez 11 patients au total (thrombose artérielle ou veineuse responsable de la perte précoce du greffon pour 4 patients, sténose de l'artère rénale nécessitant un traitement par angioplastie pour 7 patients). Les complications urologiques concernent 28% des patients, il s'agit essentiellement de reflux vésico-urétéral de grade III ou IV, de sténose urétérale symptomatique, de lymphocèle récidivant nécessitant une marsupialisation. Six patients ont présenté une complication thromboembolique en post-opératoire, une thrombose veineuse profonde qui s'est compliquée pour un patient d'une embolie pulmonaire et pour un autre patient d'une phlébite bleue. Enfin, les complications cardiovasculaires, représentées par la survenue d'un infarctus du myocarde, d'un accident vasculaire cérébral ou l'apparition d'une HTA résistante en post-transplantation, concernent 27% des patients. Aucun patient n'a présenté de néphropathie à BK virus (Tableau 7).

**Tableau 7** : Complications chez les patients ayant reçu un rein ultra-marginal

	<b>Effectif ou Moyenne</b>	<b>Proportion ou min-max</b>
Nombre d'hospitalisations la 1 <sup>e</sup> année	2,2	0-11
Complications Infectieuses	48	58%
Complications urologiques	23	28%
Complications cardio-vasculaires	22	27%
Complications vasculaires	11	13%
Complications thromboemboliques	6	7%

## DISCUSSION

Le nombre de patients sur liste d'attente de transplantation rénale augmente, le nombre de greffons prélevés de qualité optimale a tendance à diminuer, ainsi l'élargissement du pool des donneurs cadavériques vers des donneurs offrant des organes de moins bonne qualité est devenu nécessaire. L'évaluation de la qualité des organes prélevés reste un enjeu important afin d'éviter de refuser, dans cette période de pénurie, des greffons rénaux pouvant offrir une amélioration de l'espérance et de la qualité de vie aux patients par rapport à la dialyse, et d'accepter des greffons rénaux pourvoyeurs d'échecs précoces associés à une augmentation de la morbi-mortalité pour les receveurs. En France, il n'existe pas de score de qualité du greffon rénal déterminé par l'Agence de la Biomédecine. L'acceptation ou non des greffons marginaux est laissée au soin de chaque équipe de transplantation, dont l'évaluation reste le plus souvent subjective. Plusieurs études se sont intéressées au devenir de patients transplantés rénaux à partir de greffons refusés pour cause de qualité moindre par un autre centre de transplantation (21) (22) (23) (24) (25) (26). Il s'agissait soit du devenir des greffons refusés par un autre centre et greffés par l'équipe investigatrice (21) (22) (23) (26), soit du devenir des greffons refusés par leur centre et transplantés ailleurs (24) (25).

Entre 2000 et 2011, sur un total de 1 201 transplantations rénales à partir de donneurs cadavériques, l'acceptation de 82 greffons refusés par d'autres centres de transplantation a permis d'augmenter de 6,8% le nombre de patients greffés au CHU de Toulouse.

Dans notre étude, seuls 48% des reins ultra-marginaux étaient issus de donneurs ECD, illustrant bien le fait que cette classification intervient peu dans le jugement des équipes de transplantation concernant la qualité du greffon. Cependant, parmi les causes supposées de refus des greffons par les autres centres, les antécédents cardiovasculaires du donneur ou la cause de décès cérébrovasculaire, et l'âge du donneur étaient les causes les plus fréquemment retrouvées. Ainsi deux catégories de causes de refus se dessinent : les causes « chroniques » responsables potentiellement de lésions rénales irréversibles (âge, antécédent d'HTA, décès de cause cérébrovasculaire ou antécédent cardiovasculaire) (n=18) et les causes « aiguës » liées aux événements survenus juste avant le prélèvement responsables de lésions potentiellement réversibles (arrêt cardiaque, insuffisance rénale, oligurie) (n= 31). Certains donneurs présentent des caractéristiques associant les deux types de causes (n=31). Parmi les 5 études s'étant intéressées aux greffons refusés, seules 3 font part des causes de refus (21) (22) (23). Pour une de ces études (23), la principale cause de refus n'est pas liée à la qualité du greffon mais des problèmes de compatibilité HLA entre donneur et receveur. Dans l'étude de Lee (21), les causes chroniques sont, comme dans notre étude, prépondérantes. En

revanche, dans l'étude de Dahmane (22), les causes aiguës liées à des défaillances hémodynamiques du donneur sont prédominantes. Dans cette étude, une analyse en sous-groupe comparant le devenir des greffons refusés pour causes aiguës ou chroniques retrouvait une survie des greffons meilleure pour les patients ayant reçu un greffon refusé en raison d'événements survenus juste avant le prélèvement (résultat non statistiquement significatif). D'après la littérature, bien qu'associée à une plus forte probabilité de reprise retardée de fonction (27), la présence d'une insuffisance rénale aiguë isolée chez le donneur n'est pas associée à un risque accru de décès, de perte de greffon ou de moins bonne fonction rénale à 1 an (28) (29) (30). Cependant la présence d'une insuffisance rénale aiguë chez un donneur ECD est associée à un moins bon pronostic en comparaison à un donneur ECD sans insuffisance rénale (29). Ainsi les greffons refusés en raison d'un arrêt cardiaque récupéré, d'une insuffisance rénale aiguë ou d'une oligurie, sans notion de terrain cardiovasculaire chez le donneur, sont sans doute des greffons refusés à tort.

Devant l'hétérogénéité des critères d'acceptation des greffons rénaux selon les centres et dans un souci d'efficience, plusieurs méthodes d'évaluation des greffons ont été proposées : les scores histologiques, les scores cliniques, les données des machines de perfusion.

Certains ont proposé l'utilisation des données histologiques dans le choix du greffon. Dans la littérature, les lésions rénales du donneur associées à un mauvais pronostic sont la glomérulosclérose, l'artério/artériolosclérose et la fibrose interstitielle, sans cependant qu'il existe de consensus concernant le seuil d'acceptabilité (proportion de glomérules ou d'interstitium atteints, importance de l'épaississement pariétal vasculaire, présence de hyalinose artériolaire) et l'importance relative de ces différents facteurs (31). Il existe deux scores histologiques permettant d'évaluer les greffons rénaux avant implantation : le score de Pirani (Remuzzi) et le score MAPI (Maryland Aggregated Pathology Index). Le score de Pirani, allant de 0 à 7, permet de classer les greffons en 3 groupes : < 3, transplantation simple ; entre 4 et 6, bi-transplantation recommandée ; supérieur ou égal à 7, refus. L'utilisation du score de Pirani chez les donneurs de plus de 60 ans permet d'améliorer de manière significative le pronostic post-transplantation avec une survie de ces greffons à 3 ans équivalente à celle de greffons issus de donneurs de moins de 60 ans, et significativement meilleure (21% de plus) que celle des greffons issus de donneurs de plus de 60 ans non évalués histologiquement (32). Dans le score MAPI, la glomérulosclérose et les lésions vasculaires sont associées de manière significative à un mauvais pronostic, contrairement à la fibrose interstitielle.

Malgré ces résultats prometteurs, le poids des critères histologiques dans l'attribution de greffons marginaux doit sans doute être discuté compte-tenu des limites suivantes : la biopsie, souvent sous-capsulaire, peut ne pas être représentative de l'ensemble du parenchyme rénal,

avec en particulier un risque de surestimer l'importance de la glomérulosclérose. Sa réalisation peut être responsable d'une augmentation de la durée d'ischémie froide, potentiellement délétère en particulier dans le cas d'un greffon ultra-marginal. Elle requiert la disponibilité 24h sur 24 d'un anatomopathologiste qualifié. Dans notre étude, seuls 28 patients avaient une biopsie de déclampage exploitable, illustrant les difficultés techniques avec 30% de biopsies ininterprétables. On remarquera que parmi les 8 patients ayant une glomérulosclérose et des lésions vasculaires significatives associées, 4 ont perdu leur greffon. Une autre méthode d'évaluation de la qualité des greffons rénaux est l'utilisation de scores cliniques. Le Deceased Donor Score (DDS), conçu à partir d'une étude de données de registre américaine regroupant 34 324 patients (33), prend en compte l'âge du donneur, les antécédents d'HTA avec la durée de cette HTA, la créatininémie, la cause du décès et le nombre d'incompatibilité HLA. Contrairement à la classification ECD/SCD, l'approche est quantitative, un sous-score étant attribué pour chaque caractéristique et le score total permettant d'identifier 3 classes de greffons : standard, marginaux, ultra-marginaux. Plusieurs études ont montré que le DDS était un meilleur outil que la classification ECD/SCD, la corrélation avec non seulement la survie du greffon mais aussi la fonction rénale à 5 ans étant meilleure (34) (35).

On remarque que dans ce score ainsi que dans la définition du donneur à critères élargis ne figure pas les antécédents de diabète chez le donneur. Une faible proportion des donneurs dans notre étude présentait un antécédent de diabète (8,7%) dont l'ancienneté n'était pas précisée. Il y a peu de données dans la littérature concernant l'impact d'un diabète chez le donneur. Il semblerait qu'un antécédent isolé de diabète chez le donneur ne devrait pas faire rejeter le greffon, la survie du greffon à long terme étant bonne (36). Cela est sans doute à moduler en fonction de l'ancienneté du diabète. Encore une fois, c'est le cumul des facteurs de risque qui est de mauvais pronostic.

Un autre score, le Kidney Donor Risk Index (KDRI), également établi à partir de données de registre américaines (37), est maintenant utilisé dans les règles de répartition des greffons rénaux aux Etats Unis (38). Il est basé sur 14 caractéristiques du donneur et des conditions de greffe identifiées comme facteurs indépendants de risque de perte de greffon (âge, créatininémie au prélèvement, antécédent d'hypertension artérielle, de diabète, taille, poids, race, cause du décès cérébrovasculaire, donneur à cœur arrêté, donneur porteur de l'hépatite C, incompatibilité HLA en B et/ou DR, durée de l'ischémie froide, transplantation « en bloc », bi-transplantation). A chaque intervalle de valeur de KDRI correspond une survie du greffon estimée pour un receveur de 50 ans non diabétique, le principe de la nouvelle politique d'attribution des greffons aux Etats Unis étant de faire correspondre l'espérance de vie du patient après transplantation avec la survie estimée du greffon afin d'utiliser au mieux

les greffons disponibles. Le KDRI est mieux corrélé à la survie du greffon que la classification ECD/SCD (39) cependant la corrélation avec la fonction rénale n'a pas été étudiée.

Ces scores sont basés sur des données américaines, leur applicabilité à la population des donneurs français est sujette à caution. Aucun de ces scores n'est capable de prédire le risque de non fonction primaire, qui est la complication principale constatée dans notre cohorte.

Un score composite clinico-histologique établi par une équipe française (40) comprend uniquement 3 caractéristiques : antécédent d'HTA du donneur, créatininémie au prélèvement supérieure à 150  $\mu\text{mol/l}$ , glomérulosclérose >10%. Dans une étude incluant 313 patients âgés de plus de 50 ans, dont l'objectif était d'identifier le score prédictif d'une fonction rénale altérée à 1 an (estimation du débit de filtration glomérulaire selon MDRD inférieure à 25mL/min/1,73m<sup>2</sup>), ce score avait la valeur prédictive la plus élevée par rapport au DDS seul ou au score de Pirani seul.

Enfin, les données fournies par les machines de perfusion rénale peuvent aider à l'évaluation de la qualité du greffon. Une étude européenne multicentrique (41) identifiait les résistances réno-vasculaires mesurées juste avant l'implantation comme un facteur de risque indépendant de reprise retardée de fonction et de moins bonne survie du greffon à 1 an. Cependant la valeur prédictive était faible.

Ainsi, les résultats des scores cliniques et/ou histologiques, les données issues des machines de perfusion rénale demeurent des outils, dont les résultats sont à intégrer à un raisonnement. La décision ne peut être basée sur une seule de ces méthodes. Elles ont cependant l'intérêt d'être moins subjectives que l'appréciation clinique isolée du néphrologue ou de l'urologue.

Dans notre étude, la survie des patients dans le groupe des greffons ultra-marginaux était de 94% à 1 an, 92% à 3 ans, 87% à 5 ans. Ces résultats sont similaires à ceux retrouvés dans les études s'étant intéressées aux greffons refusés en raison de leur qualité (21) (22) (23) (24) (25) (26) : les survies des patients dans ces études allaient de 88,2% à 97% à 1 an, de 79,9% à 96% à 3 ans et de 78,8 à 88,2% à 5 ans. La majorité des décès dans notre étude est survenue après 2 ans de greffe. On constate que le pourcentage de décès dans les 6 premiers mois de la greffe dans le groupe des greffons ultra-marginaux est le double de celui des greffons non ultra-marginaux (30% contre 14,6%). Une mortalité accrue dans la période post-opératoire pour les receveurs de greffons ECD a été décrite (42). Cela peut être dû à l'âge des patients, à la durée d'hospitalisation et au nombre de reprise retardée de fonction, augmentant le risque de complications.

La survie des greffons censurée pour le décès dans le groupe des greffons ultra-marginaux était dans notre étude de 87% à 1 an, 82% à 3 ans et 79% à 5 ans. Ces résultats sont équivalents à ceux rapportés par l'Agence de la Biomédecine chez les patients transplantés avec un greffon ECD (survie de 87,3% à 1 an contre 94,5% pour un greffon standard) (7). Parmi les études s'étant intéressées aux greffons refusés pour leur qualité, seule celle de Friedersdorff (25) portant sur des greffons refusés par leur centre retrouvait de moins bons résultats : 78,6% à 1 an, 70% à 3 ans et 68,7% à 5 ans. Les donneurs de greffons ultra-marginaux dans cette étude étaient plus âgés et plus souvent diabétiques que dans la nôtre. Nos résultats sont similaires à ceux des autres études (21) (22) (23) (24) (26) pour la survie à 5 ans : 79,3% à 80,6%. En revanche, ils sont légèrement inférieurs concernant les survies à 1 et 3 ans: les survies des greffons censurés pour le décès allaient dans les autres études de 91 à 95,4% à 1 an et de 86,6% à 88,1% à 3 ans. Cela est sans doute lié au nombre important de greffons ayant présenté un échec précoce (8 soit 9,8% : 4 thromboses vasculaires et 4 non fonction primaire). Cependant le taux de non fonction primaire (4,8%) retrouvé dans le groupe des greffons ultra-marginaux dans notre travail est équivalent à celui retrouvé dans la littérature (6,3% dans l'étude de Dahmane (22); 2% dans l'étude d'Abbadie (24)). Il est égal au taux de non fonction primaire rapporté par l'Agence de la Biomédecine chez les receveurs de greffons ECD (4,8%), qui est par ailleurs de 2,4% seulement pour les receveurs de greffons standard (7). En effet, la proportion plus élevée de non fonction primaire chez les receveurs de greffon ECD est déjà rapportée dans la littérature (14). Or, la perte précoce de greffon (dans le premier mois) est associée à une augmentation de mortalité (43) (44). Dans notre étude, un des 4 patients ayant eu une non reprise de fonction primaire a présenté de multiples complications (thrombotiques et hémorragiques) ayant conduit au décès 75 jours après la greffe. Les quatre donneurs concernés étaient âgés de plus de 60 ans (67 à 82 ans) et porteurs d'une HTA traitée, la cause du décès était cérébrovasculaire pour 3 des 4 donneurs. Des calcifications de l'artère rénale du greffon avaient été constatées lors du prélèvement pour les 4 greffons. La créatininémie était inférieure à 133  $\mu\text{mol/l}$  pour 3 des 4 donneurs. La taille du greffon était supérieure à 100 mm sauf pour un donneur (82 mm). Aucune biopsie pré-implantatoire n'a été réalisée. Ainsi ces donneurs ne présentaient pas de caractéristique particulièrement « alarmantes ». Par ailleurs la durée d'ischémie froide était inférieure à 24h sauf pour un patient (32h). Le rein adelphe de l'un de ces quatre donneurs a été greffé à un patient de notre cohorte, il s'agissait du seul donneur de notre étude âgé de plus de 80 ans. Le patient ayant reçu l'autre rein présentait un greffon fonctionnel au dernier suivi 3 ans après la transplantation avec un DFG estimé à 22ml/min/1,73m<sup>2</sup> il a été hospitalisé trois fois durant la première année de greffe, et a présenté des complications infectieuses et urologiques (sténose de l'anastomose urétérovésicale).

L'autre cause d'échec précoce de la greffe, qui est par ailleurs la cause la plus fréquente de perte de greffon, était la survenue de complications vasculaires, en particulier les thromboses artérielle ou veineuse du greffon. Ainsi 4,8% des patients ayant reçu un greffon ultra-marginal ont présenté une thrombose vasculaire du greffon. Dans une revue de la littérature incluant des études avec donneurs vivants, la proportion rapportée de thrombose vasculaire allait de 0,5 à 6,1% (45). Dans une étude prospective américaine en 1999 regroupant de nombreux patients receveurs de greffons cadavériques uniquement, le taux de thromboses vasculaires était de 0,9% (46). Dans notre cohorte, la seule patiente ayant présenté une thrombose artérielle avait reçu un greffon issu d'un donneur pédiatrique âgé de 6 ans. Les thromboses veineuses sont survenues chez 3 patients ne présentant pas de facteur de risque notable (sous réserve que les antécédents de thrombose et l'instabilité hémodynamique chez le receveur n'ont pas été documentés). Ces thromboses vasculaires, en dehors de la thrombose artérielle survenue après une greffe avec donneur pédiatrique, étaient donc peu prévisibles.

Malgré des donneurs significativement plus âgés et plus de donneurs ECD dans le groupe des greffons ultra-marginaux, la survie des patients et des greffons à 5 ans est identique à celle des patients ayant reçu un rein non ultra-marginal. Des résultats comparables sont retrouvés dans les études de Lee (21), Dahmane (22), Farid (23) et Friedersdorff (26). Plusieurs explications à ces résultats peuvent être évoquées : un quart des donneurs ultra-marginaux ne présentaient que des causes aiguës de refus, potentiellement réversibles ; les greffons ultra-marginaux ont été attribués aux receveurs susceptibles d'en tirer le plus de bénéfices ; la gestion de la transplantation a permis d'améliorer le pronostic.

Dans notre étude, le type de receveur a pu améliorer le pronostic des greffons ultra-marginaux. Les receveurs étaient plus âgés dans le groupe des reins ultra-marginaux, en accord avec l'âge des donneurs, avec 43% des receveurs âgés de plus de 60 ans ; mais la durée d'attente en dialyse était moindre pour les receveurs d'un greffon ultra-marginal et de fait les comorbidités (HTA, maladie cardiaque, dyslipidémie, hépatite B ou C) étaient moins fréquentes dans ce groupe.

Les greffons marginaux ou ultra-marginaux sont habituellement attribués à des receveurs âgés, que cela soit clairement défini dans les règles de répartition des organes (en France, le différentiel d'âge entre donneur et receveur est un des composants du score d'attribution des greffons rénaux ) ou non (aux Etats-Unis, le différentiel d'âge entre donneur et receveur n'intervient pas, cette mesure étant jugée discriminatoire, mais en pratique les greffons ECD sont attribués en majorité à des receveurs de plus de 50 ans). Cette pratique repose sur l'hypothèse que la durée de vie du greffon, bien que réduite par rapport à un greffon « idéal » ne dépassera pas l'espérance de vie du receveur. D'autre part, on réduit le risque

d'hyperfiltration liée à la réduction néphronique en choisissant un receveur ayant des besoins d'épuration moindre qu'un sujet jeune. Plusieurs études (47) (48) (49) (50) ont montré que, si attribuer un greffon issu de donneur âgé à un receveur âgé n'améliore pas la survie du greffon, cette survie ne s'en trouve pas pour autant diminuée et cette politique d'attribution permet d'augmenter l'accès à la greffe et le pronostic post-transplantation des patients plus âgés, du fait d'un accès à la greffe plus précoce. En effet, le temps passé en dialyse apparaît comme étant un important facteur prédictif de survie pour le patient, en particulier pour les sujets âgés ou diabétiques, alors exposés au risque de complications principalement cardiovasculaires pouvant rendre leur accès à la greffe impossible ou entacher le pronostic post-transplantation (3). Une étude américaine publiée en 2006 (50) comparait le devenir des patients greffés à partir soit d'un donneur « standard », soit d'un donneur à critères élargis, soit d'un donneur vivant avec celui de patients restés en dialyse inscrits sur liste d'attente. Les patients âgés de plus de 65 ans ou les patients diabétiques semblent tirer avantage d'une transplantation plus précoce avec un donneur à critères élargis plutôt que d'attendre en dialyse pour avoir un greffon « standard », avec une espérance de vie, si la greffe survient 2 ans après le début de la dialyse, égale à celle d'un patient recevant un greffon « standard » après 4 ans de dialyse.

En dehors des caractéristiques du receveur, la gestion de la transplantation est susceptible de modifier le pronostic d'un greffon ultra-marginal : la durée d'ischémie froide, l'immunosuppression dans les premiers jours de la greffe, l'utilisation de machine de perfusion et la bi-transplantation.

La réduction de la durée d'ischémie froide a souvent été considérée comme importante dans l'amélioration du pronostic des greffons marginaux. Le programme Old for Old d'Eurotransplant (47) (attribution des greffons issus de donneurs âgés de plus de 65 ans à des receveurs de plus de 65ans, en privilégiant une durée d'ischémie froide courte au détriment de la compatibilité HLA) et le programme d'attribution des greffons ECD aux Etats Unis (51) (attribution des greffons ECD à des receveurs pré-listés, selon la durée d'attente sur liste, au détriment de la compatibilité HLA) se sont attachés à réduire les durées d'ischémie froide. Dans notre étude la durée d'ischémie froide n'était pas significativement plus courte pour les patients ayant reçu un greffon ultra-marginal. Elle était en moyenne de 18h. Parmi les 13 patients ayant une durée d'ischémie froide supérieure à 24 heures dans ce groupe, plus de la moitié (7 patients) a présenté une reprise retardée de fonction, 2 patients ont perdu leur greffon (une non fonction primaire et une glomérulopathie chronique d'allogreffe). En revanche la fonction rénale moyenne à 1 an des 11 patients restant était équivalente à celle du reste de la cohorte (46ml/min/1,73m<sup>2</sup>).

Les greffons marginaux sont réputés être particulièrement sensibles aux agressions extérieures : ischémie froide, rejets, et toxicité des immunosuppresseurs, en particulier des anticalcineurines (52). Dans notre étude, l'immunosuppression était la même dans les deux groupes de patients. Pour les patients ayant reçu un rein ultra-marginal, il n'y avait pas d'introduction retardée des anticalcineurines.

Ainsi la gestion de la transplantation ne paraît pas être dans notre étude un facteur pouvant expliquer une survie des greffons identiques entre greffons ultra-marginaux et greffons non ultra-marginaux.

Deux techniques, non pratiquées dans notre centre, sont susceptibles de modifier le pronostic des greffons marginaux : l'utilisation de machines de perfusion et la bi-transplantation. Les machines de perfusion, en dehors des informations qu'elles peuvent fournir sur la qualité du greffon rénal à travers la mesure des index rénovasculaires, ont pour objectif de diminuer les lésions liées à l'ischémie. Une méta-analyse récente (53) incluant deux essais randomisés contrôlés (54) (55) comparant la conservation statique par le froid aux machines de perfusion, spécifiquement chez des receveurs de greffons ECD, met en évidence une diminution du taux de reprise retardée de fonction et surtout une augmentation de la survie des greffons à 1 an, mais pas d'effet sur la survenue d'une non fonction primaire, qui dépend principalement de la qualité du greffon.

Dans le groupe des greffons ultra-marginaux, un an après la transplantation, 84% des patients avaient un greffon fonctionnel. Parmi ces patients, le DFG moyen est de 48ml/min/1,73m<sup>2</sup>, or le niveau de fonction rénal à 1 an apparaît comme un facteur prédictif de la survie du greffon à long terme (56). Le pourcentage de patients ayant un DFG estimé supérieur à 60ml/min/1,73m<sup>2</sup> à 1 an est de 20% dans notre étude, ce qui est supérieur aux chiffres de l'Agence de la Biomédecine concernant les greffons ECD (12,6% ont un DFG estimé supérieur 60ml/min/1,73m<sup>2</sup> à 1 an) (7).

Dans notre étude, 34% des patients ont présenté une reprise retardée de fonction, ce qui est équivalent au pourcentage rapporté par l'Agence de la Biomédecine chez les receveurs de greffon ECD qui est de 33,2% (7), et inférieur aux taux de reprise retardée de fonction dans les études s'intéressant aux greffons refusés par d'autres centres qui étaient de 38% (23), 45,9% (26) et 47,7% (24).

Une des limites de notre étude est l'absence de comparaison avec le groupe contrôle concernant la fonction rénale et la survenue de complications. Du fait de l'effectif important de ce groupe contrôle, un recueil exhaustif de ces données n'a pu être réalisé en temps voulu.

D'autre part, il n'a pas été réalisé d'analyse multivariée permettant d'identifier des facteurs pronostiques de survie des greffons. Malgré cette absence d'ajustement pour les caractéristiques des donneurs, les courbes de survie sont identiques. Nous prévoyons donc de poursuivre ce travail en réalisant une analyse multivariée avec ajustement pour les caractéristiques des donneurs. Dans un second temps, un groupe contrôle de 82 greffons non ultra-marginaux sera défini après appariement selon l'année de transplantation, l'âge, la créatininémie et la cause du décès du donneur.

Une autre limite est liée à la nature rétrospective de l'étude, entraînant un biais de recueil. Enfin la durée moyenne de suivi est courte, malgré une inclusion des patients dès 2000, la majorité des greffes ayant eu lieu après 2008.

En conclusion, comme dans d'autres études (22) (26), nous avons démontré que la survie des patients et des greffons refusés par d'autres centres de greffe pour cause de « mauvais greffon » étaient identiques à celle des autres greffons non refusés par d'autres centres jusqu'à 5 ans après la greffe. Quarante-huit pourcent des patients ont une fonction rénale acceptable à un an de la greffe, leur offrant une espérance de vie et une qualité de vie supérieure à la dialyse. Ces résultats appuient le choix d'élargir les critères d'acceptation des greffons rénaux. Cependant le nombre de pertes précoces de greffon dans notre étude est important, sans que l'on puisse dégager des facteurs prédictifs. Ainsi, il paraît important d'identifier les facteurs de mauvais pronostic au sein des greffons ultra-marginaux, en particulier les facteurs de risque d'échec précoce. D'autre part, la comparaison avec un groupe contrôle en terme de fonction rénale et de complications permettra de s'assurer que la morbidité n'est pas accrue chez les patients recevant un greffon ultra-marginal.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Gatchalian, R A, and D J Leehey. "Mortality Among Patients on Dialysis, Patients on Dialysis Awaiting Transplantation, and Transplant Recipients." *The New England Journal of Medicine* 342, no. 12 (March 23, 2000): 893-894.
2. Wolfe, R A, V B Ashby, E L Milford, A O Ojo, R E Ettenger, L Y Agodoa, P J Held, and F K Port. "Comparison of Mortality in All Patients on Dialysis, Patients on Dialysis Awaiting Transplantation, and Recipients of a First Cadaveric Transplant." *The New England Journal of Medicine* 341, no. 23 (December 2, 1999): 1725-1730.
3. Meier-Kriesche, Herwig-Ulf, and Bruce Kaplan. "Waiting Time on Dialysis as the Strongest Modifiable Risk Factor for Renal Transplant Outcomes: a Paired Donor Kidney Analysis." *Transplantation* 74, no. 10 (November 27, 2002): 1377-1381.
4. Mange, K C, M M Joffe, and H I Feldman. "Effect of the Use or Nonuse of Long-term Dialysis on the Subsequent Survival of Renal Transplants from Living Donors." *The New England Journal of Medicine* 344, no. 10 (March 8, 2001): 726-731.
5. Réseau Epidémiologie Information Néphrologie-Rapport 2012
6. Matas, A J, J M Smith, M A Skeans, B. Thompson, S K Gustafson, M A Schnitzler, D E Stewart, et al. "OPTN/SRTR 2012 Annual Data Report: Kidney." *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 14 Suppl 1 (January 2014): 11-44.
7. Le rapport médical et scientifique du prélèvement et de la greffe en France : greffe rénale 2012. Agence de la Biomédecine
8. Hourmant, Maryvonne, and Claire Garandeau. "[The Evolution of Kidney Transplantation over the Last 20 Years]." *Presse Médicale (Paris, France: 1983)* 40, no. 11 (November 2011): 1074-1080.
9. Synthèse nationale d'activité régionale de prélèvement et de greffe 2013. Agence de la Biomédecine
10. Port, Friedrich K, Jennifer L Bragg-Gresham, Robert A Metzger, Dawn M Dykstra, Brenda W Gillespie, Eric W Young, Francis L Delmonico, et al. "Donor Characteristics Associated with Reduced Graft Survival: An Approach to Expanding the Pool of Kidney Donors." *Transplantation* 74, no. 9 (November 15, 2002): 1281-1286.
11. Pessione, Fabienne, Sophie Cohen, Dominique Durand, Maryvonne Hourmant, Michèle Kessler, Christophe Legendre, Georges Mourad, et al. "Multivariate Analysis of Donor Risk Factors for Graft Survival in Kidney Transplantation." *Transplantation* 75, no. 3 (February 15, 2003): 361-367.
12. Ojo, A O, J A Hanson, H. Meier-Kriesche, C N Okechukwu, R A Wolfe, A B Leichtman, L Y Agodoa, B. Kaplan, and F K Port. "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* 12, no. 3 (March 2001): 589-597.
13. Savoye, Emilie, Dorothee Tamarelle, Ylana Chalem, Jean-Michel Rebibou, and Philippe Tuppin. "Survival Benefits of Kidney Transplantation with Expanded Criteria Deceased Donors in Patients Aged 60 Years and Over." *Transplantation* 84, no. 12 (December 27, 2007): 1618-1624.
14. Pascual, Julio, Javier Zamora, and John D Pirsch. "A Systematic Review of Kidney Transplantation from Expanded Criteria Donors." *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation* 52, no. 3 (September 2008): 553-586.
15. Saidi, R F, N. Elias, T. Kawai, M. Hertl, M-L Farrell, N. Goes, W. Wong, et al. "Outcome of Kidney Transplantation Using Expanded Criteria Donors and Donation After Cardiac Death Kidneys: Realities and Costs." *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 7, no. 12 (December 2007): 2769-2774.

16. Hwang, J K, S C Park, K H Kwon, B S Choi, J I Kim, C W Yang, Y S Kim, and I S Moon. "Long-term Outcomes of Kidney Transplantation from Expanded Criteria Deceased Donors at a Single Center: Comparison with Standard Criteria Deceased Donors." *Transplantation Proceedings* 46, no. 2 (March 2014): 431-436.
17. Lionaki, Sophia, Helen Kapsia, Ilias Makropoulos, Argyro Metsini, Chrysanthi Skalioti, Hara Gakiopoulou, George Zavos, and John N Boletis. "Kidney Transplantation Outcomes from Expanded Criteria Donors, Standard Criteria Donors or Living Donors Older Than 60 Years." *Renal Failure* 36, no. 4 (May 2014): 526-533.
18. Carrier, M., J F Lizé, and Québec-Transplant Programs. "Impact of Expanded Criteria Donors on Outcomes of Recipients After Kidney Transplantation." *Transplantation Proceedings* 44, no. 7 (September 2012): 2227-2230.
19. Rosengard, Bruce R, Sandy Feng, Edward J Alfrey, Jonathan G Zaroff, Jean C Emond, Mitchell L Henry, Edward R Garrity, 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* 2, no. 8 (September 2002): 701-711.
20. Friedewald, J J. "Utilization and Outcomes of Marginal Kidneys--using Kidney Donor Risk Index to Move Beyond the Current Labels." *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 12, no. 8 (August 2012): 1971-1972.
21. Lee, C M, J D Scandling, G K Shen, O. Salvatierra, D C Dafoe, and E J Alfrey. "The Kidneys That Nobody Wanted: Support for the Utilization of Expanded Criteria Donors." *Transplantation* 62, no. 12 (December 27, 1996): 1832-1841.
22. Dahmane, D., V. Audard, C. Hiesse, F. Pessione, B. Bentaarit, B. Barrou, E. Rondeau, S. Cohen, P. Lang, and P. Grimbert. "Retrospective Follow-up of Transplantation of Kidneys from 'Marginal' Donors." *Kidney International* 69, no. 3 (February 2006): 546-552.
23. Farid, S., A. Aldouri, S. Fraser, A. Al-Mukhtar, C. Newstead, A. Lewington, R. Baker, K. Menon, and N. Ahmad. "Outcomes of Kidney Grafts Refused by One or More Centers and Subsequently Transplanted at a Single United Kingdom Center." *Transplantation Proceedings* 41, no. 5 (June 2009): 1541-1546.
24. Abbadie, Odette, Thierry Lobbedez, Maxence Ficheux, Wael El Haggan, Valérie Chatelet, Béatrice Levaltier, Patrick Henri, Jean-Philippe Ryckelynck, and Bruno Hurault de Ligny. "[Is Clinical Judgment a Suitable Method to Select Marginal Allograft for Transplantation? A Single Centre Experience]." *Néphrologie & Thérapeutique* 5, no. 6 (November 2009): 559-567.
25. Friedersdorff, F., C. Roller, G. Klein, P. Werthemann, H. Cash, K. Budde, T. Slowinski, et al. "Outcome of Expanded Criteria Donor Kidneys That Were Transplanted at Other Eurotransplant Centers After Being Rejected by Our Institution." *World Journal of Urology* 31, no. 4 (August 2013): 947-952.
26. Friedersdorff, Frank, Chris Roller, Philipp Manus, Hannes Cash, Katja Stier, Danilo Schmidt, Klemens Budde, et al. "Fate of Finally Transplanted Deceased Donor Kidneys Initially Rejected at Other Kidney Transplantation Centers." *Urologia Internationalis* (August 22, 2014).
27. Klein, Rodrigo, Nelson Zocoler Galante, Tainá Veras de Sandes-Freitas, Marcello Fabiano de Franco, Hélio Tedesco-Silva, and José Osmar Medina-Pestana. "Transplantation with Kidneys Retrieved from Deceased Donors with Acute Renal Failure." *Transplantation* 95, no. 4 (February 27, 2013): 611-616.
28. Zuckerman, Jack M, Rajinder P Singh, Alan C Farney, Jeffrey Rogers, and Robert J Stratta. "Single Center Experience Transplanting Kidneys from Deceased Donors with Terminal Acute Renal Failure." *Surgery* 146, no. 4 (October 2009): 686-694; discussion 694-695.
29. Jacobi, Johannes, Dirk Rebhan, Katharina Heller, Joachim Velden, Karl F Hilgers, Bernd Wullich, Kai-Uwe Eckardt, and Kerstin U Amann. "Donor Acute Kidney Injury and Short-term Graft Outcome in Renal Transplantation." *Clinical Transplantation* (July 22, 2014).

30. Derouere, Benjamin, Nassim Kamar, Helene Depreneuf, Antoine Jacquet, Helene Francois, Bernard Charpentier, Lionel Rostaing, and Antoine Durrbach. "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* 25, no. 6 (June 2010): 1980-1986.
31. Dare, Anna J, Gavin J Pettigrew, and Kourosh Saeb-Parsy. "Preoperative Assessment of the Deceased-donor Kidney: From Macroscopic Appearance to Molecular Biomarkers." *Transplantation* 97, no. 8 (April 27, 2014): 797-807.
32. Remuzzi, Giuseppe, Paolo Cravedi, Annalisa Perna, Borislav D Dimitrov, Marta Turturro, Giuseppe Locatelli, Paolo Rigotti, et al. "Long-term Outcome of Renal Transplantation from Older Donors." *The New England Journal of Medicine* 354, no. 4 (January 26, 2006): 343-352.
33. Nyberg, Scott L, Arthur J Matas, Walter K Kremers, Jeffrey D Thostenson, Timothy S Larson, Mikel Prieto, Michael B Ishitani, Sylvester Sterioff, and Mark D Stegall. "Improved Scoring System to Assess Adult Donors for Cadaver Renal Transplantation." *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 3, no. 6 (June 2003): 715-721.
34. Nyberg, Scott L, Edwina S Baskin-Bey, Walter Kremers, Mikel Prieto, Mitchell L Henry, and Mark D Stegall. "Improving the Prediction of Donor Kidney Quality: Deceased Donor Score and Resistive Indices." *Transplantation* 80, no. 7 (October 15, 2005): 925-929.
35. Baskin-Bey, Edwina S, Walter Kremers, Mark D Stegall, and Scott L Nyberg. "United Network for Organ Sharing's Expanded Criteria Donors: Is Stratification Useful?" *Clinical Transplantation* 19, no. 3 (June 2005): 406-412.
36. Mohan, S., B. Tanriover, N. Ali, R J Crew, G K Dube, J. Radhakrishnan, M A Hardy, L E Ratner, W. McClellan, and D. Cohen. "Availability, Utilization and Outcomes of Deceased Diabetic Donor Kidneys; Analysis Based on the UNOS Registry." *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 12, no. 8 (August 2012): 2098-2105.
37. Rao, Panduranga S, Douglas E Schaubel, Mary K Guidinger, Kenneth A Andreoni, Robert A Wolfe, Robert M Merion, Friedrich K Port, and Randall S Sung. "A Comprehensive Risk Quantification Score for Deceased Donor Kidneys: The Kidney Donor Risk Index." *Transplantation* 88, no. 2 (July 27, 2009): 231-236.
38. Tso, Paul L. "Access to Renal Transplantation for the Elderly in the Face of New Allocation Policy: a Review of Contemporary Perspectives on 'Older' Issues." *Transplantation Reviews (Orlando, Fla.)* 28, no. 1 (January 2014): 6-14.
39. Woodside, K J, R M Merion, A B Leichtman, R. de los Santos, C J Arrington, P S Rao, and R S Sung. "Utilization of Kidneys with Similar Kidney Donor Risk Index Values from Standard Versus Expanded Criteria Donors." *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 12, no. 8 (August 2012): 2106-2114.
40. Anglicheau, D., A. Loupy, C. Lefaucheur, F. Pessione, I. Létourneau, I. Côté, K. Gaha, et al. "A Simple Clinico-histopathological Composite Scoring System Is Highly Predictive of Graft Outcomes in Marginal Donors." *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 8, no. 11 (November 2008): 2325-2334.
41. Jochmans, Ina, Cyril Moers, Jacqueline M Smits, Henri G D Leuvenink, Jürgen Treckmann, Andreas Paul, Axel Rahmel, et al. "Machine Perfusion Versus Cold Storage for the Preservation of Kidneys Donated After Cardiac Death: a Multicenter, Randomized, Controlled Trial." *Annals of Surgery* 252, no. 5 (November 2010): 756-764
42. Merion, Robert M, Valarie B Ashby, Robert A Wolfe, Dale A Distant, Tempie E Hulbert-Shearon, Robert A Metzger, Akinlolu O Ojo, and Friedrich K Port. "Deceased-donor

- Characteristics and the Survival Benefit of Kidney Transplantation.” *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 294, no. 21 (December 7, 2005): 2726-2733.
43. Woo, Y M, A G Jardine, A F Clark, M S MacGregor, A W Bowman, S G Macpherson, J D Briggs, B J Junor, M A McMillan, and R S Rodger. “Early Graft Function and Patient Survival Following Cadaveric Renal Transplantation.” *Kidney International* 55, no. 2 (February 1999): 692-699.
  44. Phelan, Paul J, Patrick O’Kelly, Munir Tarazi, Nadim Tarazi, M Ridhwaan Salehmohamed, Dilly M Little, Colm Magee, and Peter J Conlon. “Renal Allograft Loss in the First Post-operative Month: Causes and Consequences.” *Clinical Transplantation* 26, no. 4 (August 2012): 544-549.
  45. Keller, Anna Krarup, Troels Munch Jorgensen, and Bente Jespersen. “Identification of Risk Factors for Vascular Thrombosis May Reduce Early Renal Graft Loss: a Review of Recent Literature.” *Journal of Transplantation* 2012 (2012): 793461.
  46. Ojo, A O, J A Hanson, R A Wolfe, L Y Agodoa, S F Leavey, A. Leichtman, E W Young, and F K Port. “Dialysis Modality and the Risk of Allograft Thrombosis in Adult Renal Transplant Recipients.” *Kidney International* 55, no. 5 (May 1999): 1952-1960.
  47. Frei, U., J. Noeldeke, V. Machold-Fabrizii, H. Arbogast, R. Margreiter, L. Fricke, A. Voiculescu, et al. “Prospective Age-matching in Elderly Kidney Transplant Recipients--a 5-year Analysis of the Eurotransplant Senior Program.” *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 8, no. 1 (January 2008): 50-57
  48. Waiser, J., M. Schreiber, K. Budde, L. Fritsche, T. Böhler, I. Hauser, and H H Neumayer. “Age-matching in Renal Transplantation.” *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 15, no. 5 (May 2000): 696-700.
  49. Kasiske, Bertram L, and Jon Snyder. “Matching Older Kidneys with Older Patients Does Not Improve Allograft Survival.” *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 13, no. 4 (April 2002): 1067-1072.
  50. Schold, Jesse D, and Herwig-Ulf Meier-Kriesche. “Which Renal Transplant Candidates Should Accept Marginal Kidneys in Exchange for a Shorter Waiting Time on Dialysis?” *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 1, no. 3 (May 2006): 532-538.
  51. Rosengard, Bruce R, Sandy Feng, Edward J Alfrey, Jonathan G Zaroff, Jean C Emond, Mitchell L Henry, Edward R Garrity, 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* 2, no. 8 (September 2002): 701-711.
  52. Audard, Vincent, Marie Matignon, Karine Dahan, Philippe Lang, and Philippe Grimbert. “Renal Transplantation from Extended Criteria Cadaveric Donors: Problems and Perspectives Overview.” *Transplant International: Official Journal of the European Society for Organ Transplantation* 21, no. 1 (January 2008): 11-17.
  53. Jiao, Baoping, Shurong Liu, Hao Liu, Donghua Cheng, Ying Cheng, and Yongfeng Liu. “Hypothermic Machine Perfusion Reduces Delayed Graft Function and Improves One-year Graft Survival of Kidneys from Expanded Criteria Donors: a Meta-analysis.” *PloS One* 8, no. 12 (2013): e81826.
  54. Gallinat, Anja, Cyril Moers, Jürgen Treckmann, Jacqueline M Smits, Henry G D Leuvenink, Rolf Lefering, Ernest van Heurn, et al. “Machine Perfusion Versus Cold Storage for the Preservation of Kidneys from Donors  $\geq$  65 Years Allocated in the Eurotransplant Senior Programme.” *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 27, no. 12 (December 2012): 4458-4463.
  55. Treckmann, Jürgen, Cyril Moers, Jacqueline M Smits, Anja Gallinat, Mark-Hugo J Maathuis, Margitta van Kasterop-Kutz, Ina Jochmans, et al. “Machine Perfusion Versus

Cold Storage for Preservation of Kidneys from Expanded Criteria Donors After Brain Death.” *Transplant International: Official Journal of the European Society for Organ Transplantation* 24, no. 6 (June 2011): 548-554.

56. Hariharan, Sundaram, Maureen A McBride, Wida S Cherikh, Christine B Tolleris, Barbara A Bresnahan, and Christopher P Johnson. “Post-transplant Renal Function in the First Year Predicts Long-term Kidney Transplant Survival.” *Kidney International* 62, no. 1 (July 2002): 311-318.

## **ABSTRACT**

### **OUTCOME OF DECEASED DONOR KIDNEYS REFUSED FOR POOR QUALITY AT OTHER KIDNEY TRANSPLANTATION CENTERS**

The present retrospective monocentric study was designed to compare patients' and grafts' survivals between patients having received a kidney allograft that was refused by another transplant centre because of poor quality (ultra-marginal kidneys, n=82) to those having been grafted with a kidney unanimously accepted during the same period (n=1119).

Five-years patients' and grafts' survivals were similar in both groups. In the study group, despite 8 early graft failures, 69 patients had a functioning graft at 1 year post-transplantation with a good kidney function (GFR at  $48 \pm 17$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>).

We concluded that acceptance criteria for kidneys from deceased donor can be enlarged.

**DEVENIR DES PATIENTS TRANSPLANTÉS RÉNAUX AYANT RECU UN  
GREFFON REFUSÉ PAR UN AUTRE CENTRE POUR CAUSE DE  
« MAUVAIS GREFFON »**

---

Résumé en français

Cette étude rétrospective monocentrique a comparé les survies des greffons et des patients transplantés rénaux ayant reçu un greffon rénal refusé par au moins un autre centre de transplantation en France pour cause de « mauvais greffon » (greffons ultra-marginaux ; n=82) à ceux ayant reçu des reins non refusés par un autre centre durant la même période, entre 2000 et 2011 (n=1119).

La survie des patients et des greffons jusqu'à 5 ans après la greffe était identique dans les deux groupes. Dans le groupe des greffons ultra-marginaux, malgré un nombre important d'échecs précoces (n=8), la fonction rénale des patients ayant un greffon fonctionnel à 1 an (n=69) était satisfaisante (DFG moyen =  $48 \pm 17$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>).

Nous concluons que les critères d'acceptation des greffons rénaux peuvent être élargis.

---

TITRE EN ANGLAIS : Outcome of deceased donor kidneys refused for poor quality at other kidney transplantation centers

---

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

---

MOTS-CLES : transplantation rénale, greffon refusés, greffon marginaux, mauvais greffon, survie rénale, survie

---

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier

Faculté de médecine Toulouse-Purpan, 35 Allées Jules Guesde BP 7202 31073 Toulouse Cedex 7

---

Directeur de thèse : M.le Professeur Nassim KAMAR