

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année : 2019

N° 2019-181

**THESE**

pour le

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

D.E.S. de Néphrologie

par

Amaury DUJARDIN

né le 03 janvier 1991 à Saint-Omer (62)

---

Présentée et soutenue publiquement le 11 octobre 2019

---

**TRANSPLANTATION RÉNALE CHEZ LE SUJET DE PLUS DE  
75 ANS, DANS SIX CENTRES FRANÇAIS: ASPECTS  
EPIDEMIOLOGIQUES, DEVENIR À COURT ET MOYEN TERME**

---

Président : Madame le Professeur Maryvonne HOURMANT

Directeur de thèse : Docteur Claire GARANDEAU

Membres du jury : Madame le Professeur Laure De Decker,  
Monsieur le Professeur Georges KARAM, Docteur Sophie LIMOU



UNIVERSITÉ DE NANTES

# Remerciements

# Table des matières

## Table des matières

Remerciements.....	3
Table des matières.....	4
Table des illustrations.....	5
Liste des abréviations.....	6
Résumé.....	7
Introduction.....	8
Matériel et méthode.....	10
Résultats.....	13
Discussion.....	25
Conclusion.....	32
Références bibliographiques.....	33
Annexes.....	40
Revue de la littérature.....	40
Tableaux complémentaires.....	49
Signatures.....	53

## Table des illustrations

<b>Figure 1.</b> Evolution du nombre de transplantation chez les patients de 70 ans et plus.....	14
<b>Figure 2.</b> Nombre de receveurs en fonction de leur âge au moment de la greffe.....	14
<b>Tableau 1.</b> Données quantitatives des deux groupes.....	15
<b>Tableau 2.</b> Caractéristiques pré-greffe des receveurs et paramètres de greffe.....	16
<b>Tableau 3.</b> Caractéristiques des donneurs, paramètres concernant la relation donneur – receveur, et paramètres immunologiques des receveurs.....	17
<b>Tableau 4.</b> Evolution de la fonction rénale au cours du temps (DFG évalué par MDRD).....	18
<b>Tableau 5.</b> Rejet et survie patient et greffon au cours de l'étude.....	19
<b>Figure 3.</b> Répartition des causes de décès chez les receveurs âgés de 70 à 74 ans et de plus de 75 ans.....	20
<b>Figure 4.</b> Survie greffon au cours du temps, représentée selon méthode de Kaplan-Meier....	21
<b>Figure 5.</b> Survie greffon/patient au cours du temps, selon méthode de Kaplan-Meier.....	21
<b>Tableau 6.</b> Taux de survie greffon et de survie patient selon délai post-transplantation.....	22
<b>Tableau 7.</b> Complications médico-chirurgicales post-transplantation et évènements infectieux.....	23
<b>Tableau S1.</b> Statut sérologique des donneurs et des receveurs au moment de la transplantation.....	49
<b>Tableau S2.</b> Caractéristiques des rejets et traitements associés.....	49
<b>Tableau S3.</b> Taux de survie composite (survie greffon ou survie patient) selon le délai post-transplantation.....	50
<b>Tableau S4.</b> Nombre de traitements prescrits et pourcentage de patients sous AVK avant et à 1 an post-transplantation, en fonction du statut décédé ou non à la fin du suivi.....	50
<b>Tableau S5.</b> Principales études publiées concernant des receveurs de transplantation rénale âgés de plus de 65 ou 70 ans.....	51

# Liste des abréviations

CMV : Cytomégalovirus

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

DIVAT : Données Informatisées et Validées en Transplantation

DSA : Donor Specific Antibody

EBV : Epstein-Barr Virus

ECD : Expanded Criteria Donor (donneur à critère élargi)

ERBP : European Renal Best Practice

FFP : Fried Frailty Phenotype

FI : Frailty Index

HLA : Human Leukocyte Antigen

HTA : Hypertension Artérielle

VHB / VHC : Virus de l'Hépatite B / C

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

## Résumé

**Introduction :** le vieillissement de la population générale se ressent aussi en transplantation rénale, l'âge moyen des receveurs augmentant d'année en année. Cette étude multicentrique rapporte les résultats de transplantation rénale chez des receveurs de 75 ans et plus.

**Méthodes :** tous les patients transplantés d'un rein entre le 1er janvier 2000 et le 31 mars 2018 et âgés de plus de 75 ans au moment de la greffe ont été inclus, et leurs résultats ont été comparés à ceux des receveurs âgés de 70 à 74 ans.

**Résultats :** 256 receveurs de 75 ans et plus ont été comparés à 511 receveurs de 70 à 74 ans. Nous ne notons pas de différence significative sur la survie greffon et la survie patient, qui étaient à un an de 92,4 % et 97 % dans le groupe « >75 ans » contre 94,4 % et 97,6 % dans le groupe « 70-74 ans ». L'incidence de rejet à un an et de complications post-transplantation étaient également comparables.

**Conclusion :** les résultats de transplantation rénale chez des receveurs très âgés sont comparables à ceux des transplantés rénaux de tout âge. L'âge per se ne doit pas contre-indiquer la transplantation, mais impose une évaluation globale tenant compte des comorbidités du patient.

## Introduction

L'insuffisance rénale chronique terminale, définie par un débit de filtration glomérulaire <15mL/min, est la conséquence de l'évolution d'une maladie rénale entraînant des lésions irréversibles. Deux traitements de suppléance existent : la transplantation rénale et l'épuration extra-rénale (hémodialyse ou dialyse péritonéale). En France en 2017, 3782 transplantations rénales ont été réalisées, dont 237 dans la région Pays-de-la-Loire (1). En parallèle du vieillissement de la population générale, les patients de néphrologie sont eux aussi de plus en plus âgés : en 2017, près de 40 % des patients incidents en insuffisance rénale chronique terminale traitée (dialyse ou transplantation) étaient âgés de plus de 75 ans (1,2).

Le concept de fragilité (*frailty*) a été défini dans la population gériatrique, et démontré comme associé à une augmentation de la mortalité, ainsi que du nombre et de la durée d'hospitalisations (3). Deux scores sont particulièrement utilisés : le score de Fried (FFP) et le Frailty Index (4–6). Le patient âgé en néphrologie est particulièrement exposé à la fragilité (diminution des apports énergétiques, inflammation chronique, comorbidités surajoutées, polymédication ...) (7), et la prévalence de la fragilité est évaluée à plus de 60 % en dialyse (8,9), et pourtant la personne âgée fragile n'a été que peu étudiée jusqu'à présent en transplantation et en dialyse (10–12). Les recommandations de l'ERBP chez les patients âgés insuffisants rénaux chroniques ne sont pas en faveur de l'utilisation d'un score évaluant la fragilité (13), mais certaines études (notamment en transplantation thoracique) suggèrent d'incorporer le concept de fragilité dans les scores d'attribution (14).

En transplantation rénale également, l'âge des patients inscrits sur liste d'attente et la proportion de receveurs âgés augmente (2,15). L'inscription sur liste des patients très âgés reste encore difficile (16). Certains moyens ont permis d'améliorer l'accès à la transplantation des receveurs âgés, avec en premier lieu la qualification de certains donneurs décédés en tant

que « donneurs à critères élargis » (*ECD, Expanded Criteria Donor*) (17,18). L'âge pour qualifier un donneur en ECD est relativement bas, à 60 ans (voir 50 ans selon certains autres critères) et les donneurs ECD représentent ainsi maintenant plus de la moitié des reins greffés issus de donneurs décédés (2). D'autres stratégies de transplantation ont également été mises en place pour les patients les plus âgés (19,20) : règle d'attribution « old-to-old » (21), bigreffe (attribution à un receveur des deux reins d'un donneur considéré de moins bonne qualité) (22), biopsie pré-implantatoire et utilisation de machines de perfusion notamment sur les greffons issus de donneurs à critères élargis (23–26), et utilisation de protocoles d'immunosuppression plus souples et allégés pour limiter la iatrogénie et en raison du risque immunologique plus faible (27,28). En transplantation rénale également, des études portant sur la fragilité ont démontré une association de celle-ci avec les résultats de la transplantation (notamment sur la mortalité) (10,29).

De nombreuses études récentes rapportent les résultats de transplantation rénale chez le sujet âgé, mais avec un critère d'âge qui varie d'une étude à l'autre, et relativement bas : la limite d'âge la plus fréquemment choisie chez les receveurs est de 60 ans (âge équivalent au critère d'âge pour les donneurs ECD) (30), voire 65 ans (15,31–34). L'expérience nantaise montre que plus de 25 % des patients suivis en consultations étaient âgés de plus de 60 ans au moment de la transplantation, et leur proportion est croissante avec les années (48 % en 2018). En France et à l'étranger, certaines études ont analysé les données de la transplantation rénale chez des patients plus âgés (receveurs de plus de 70 ans (35–41), donneurs de plus de 70 ans par exemple (42,43)) mais très peu de centres rapportent leur expérience de transplantation chez des sujets que l'on pourrait qualifier de très âgés. Nous avons donc mené une étude de cohorte multicentrique, évaluant la morbidité et la mortalité après transplantation rénale chez des patients âgés de 75 ans et plus (ce seuil correspondant classiquement à celui retenu pour parler de patient gériatrique), et comparés à des patients âgés de 70 à 74 ans.

## Matériel et méthode

Il s'agit d'une étude épidémiologique observationnelle et comparative, multicentrique dans les 6 centres de transplantation en France participant à la base de données DIVAT (Lyon, Montpellier, Nancy, Nantes, Nice et Paris Necker). Les données étaient collectées de manière rétrospective au sein de la base de données, de laquelle elles étaient ensuite extraites. Les patients ayant donné leur accord pour la participation à la base de données DIVAT, leur consentement n'était pas spécifiquement recueilli pour cette étude observationnelle. Le protocole de recherche a été déposé auprès de la Direction de la Recherche du CHU de Nantes (Recherche Non Interventionnelle et Soins Courants), et la base de données enregistrée auprès du CCTIRS (Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé) et de la CNIL (Commission Nationale Informatique et Liberté). En accord avec la réglementation, cette étude de soins courant n'a pas été évaluée par un comité d'éthique.

L'ensemble des patients âgés de 75 ans et plus le jour de la greffe, transplantés d'un rein seul entre le 1<sup>er</sup> janvier 2000 et le 31 mars 2018, ont été inclus dans notre étude. Les patients étaient inclus quel que soit leur rang de greffe ainsi que le statut du donneur (vivant ou décédé mort encéphalique / cœur arrêté / Maastricht III). Les transplantations combinées (notamment rein – pancréas, foie – rein) étaient exclues. Un groupe de comparaison était défini suivant les mêmes critères d'inclusion mais chez des receveurs âgés de 70 à 74 ans au moment de la greffe. Le traitement immunosuppresseur était variable selon les centres et la période d'inclusion, il comportait un traitement d'induction soit par Anti-Thymoglobuline, soit par anti-IL2R (Basiliximab) et un traitement d'entretien associant inhibiteur de calcineurine (ciclosporine ou tacrolimus), anti-métabolite et corticoïdes.

Les données recueillies comprenaient notamment :

- les données pré-greffe : âge et sexe du receveur, durée d'attente sur liste, durée de dialyse et méthode, néphropathie initiale, antécédents (diabète, HTA, comorbidité cardiaque ou vasculaire, dyslipidémie, antécédent néoplasique ou urologique), statut sérologique (EBV, CMV, VIH, VHB, VHC) ;
- les paramètres liés à la transplantation : ischémie froide / ischémie tiède, durée d'hospitalisation post-transplantation, retard de démarrage (défini par une absence de démarrage du greffon au 6<sup>e</sup> jour post-transplantation), traitement immunosuppresseur d'induction et d'entretien, prophylaxies anti-infectieuses, statut immunologique du receveur et nombre d'incompatibilités HLA ;
- les données liées au donneur : âge, antécédents et comorbidités, statut (donneur décédé ou donneur vivant) et le cas échéant type de donneur décédé (mort encéphalique, protocole Maastricht, donneur ECD ou non), créatininémie et diurèse, statut sérologique ;
- les éléments de suivi post-transplantation : créatinine et DFG-MDRD à 3 mois, 6 mois, 1 an, 2 ans et 5 ans, apparition d'anticorps anti-HLA et de DSA (retenus pour un seuil de MFI >500), complications post-transplantation (vasculaires en dehors de l'HTA, cardiaques, chirurgicales urologiques et vasculaires, néoplasiques en séparant les cancers cutanés des autres cancers), évènements infectieux bactériens / viraux (virémies asymptomatique et infections) / mycotiques / parasitaires ;

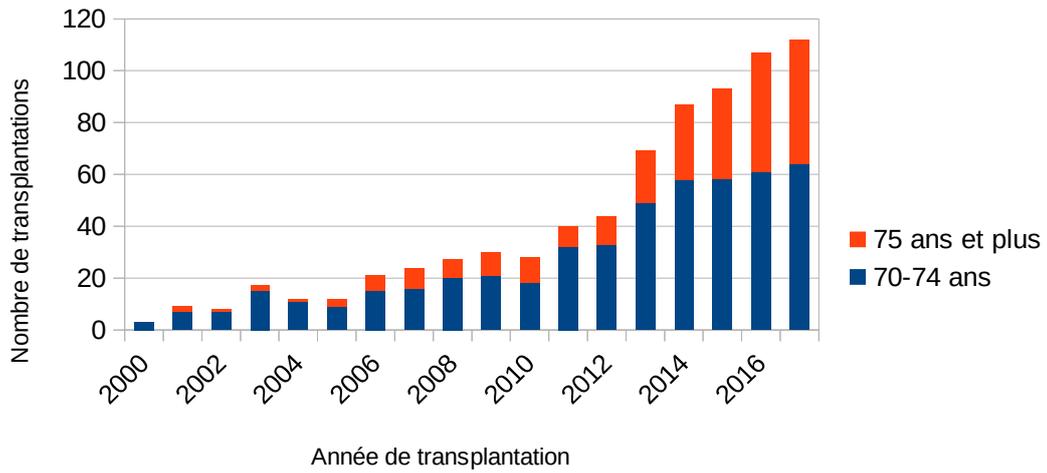
- les rejets aigus survenus au cours de la première année de greffe, la réalisation ou non de biopsie du greffon pour confirmer ce diagnostic et le cas échéant la classification histologique du rejet, le type de traitement réalisé (abstention thérapeutique, bolus de corticoïdes, anti-thymoglobulines, échanges plasmatiques et/ou immunoglobulines intraveineuses) ;
- les pertes de greffon ainsi que les décès survenus au cours du suivi. Les patients perdus de vue étaient définis comme tel en l'absence de nouvelles ou de suivi depuis plus de 24 mois au moment de l'extraction.
- Par ailleurs, uniquement pour les patients transplantés et suivis à Nantes, nous avons recueilli le nombre de traitements prescrits juste avant et à un an post-transplantation, dans le but d'étudier la polymédication fréquente à cet âge. La prise d'un traitement anticoagulant (par AVK) avant et après la transplantation était spécifiquement recueillie.

Nous avons réalisé une analyse descriptive des principales données pré-transplantation, liées à la transplantation et au suivi post-transplantation, avec une attention particulière portée sur la survie patient et la survie greffon. Les données ont été comparées en fonction des deux groupes d'études (selon l'âge au moment de la transplantation). Les variables quantitatives sont présentées avec moyenne, écart-type à la moyenne et médiane et comparées par un test de Student. Les variables qualitatives sont présentées avec nombre d'évènement et pourcentage de patient et comparées par un test de Khi<sup>2</sup> ou test de Fischer. Les courbes de survie ont été réalisées avec la méthode de Kaplan-Meier avec test de Log-rank pour comparer les deux groupes d'âge. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R version 3.4.3 et le logiciel GraphPad Prism version 5.

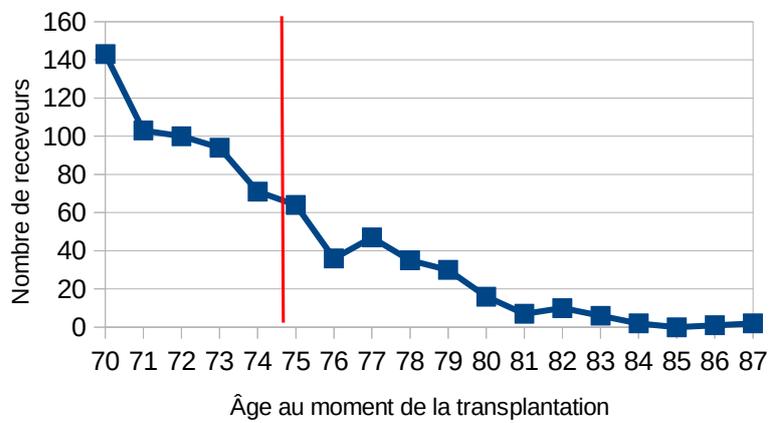
## Résultats

256 patients transplantés âgés de 75 ans et plus (médiane 77 ans, âge maximal 87 ans) ont été recensés et comparés à 511 receveurs âgés de 70 à 74 ans (médiane 72 ans). L'évolution du nombre de transplantation selon les années est illustrée sur la figure 1, avec une augmentation d'année en année du nombre de transplantation chez les receveurs de 70 ans et plus (qui coïncide avec l'augmentation globale annuelle du nombre de transplantations), et une augmentation parmi eux de receveurs âgés de 75 ans et plus. La figure 2 représente le nombre de receveurs en fonction de leur âge au moment de la transplantation.

Les données quantitatives sont présentées dans le tableau 1. Outre l'âge des receveurs par définition différent ( $p < 0,01$ ) et l'âge des donneurs (âge médian chez les receveurs  $> 75$  ans de 78 ans contre 72 ans chez les receveurs de 70-74 ans,  $p < 0,01$ ), les deux groupes diffèrent par un temps d'attente sur liste de transplantation plus court chez les receveurs plus âgés ( $p = 0,007$ ), une durée d'ischémie tiède plus élevée (possiblement en lien avec des difficultés techniques per-opératoires plus importantes chez les receveurs plus âgés) ( $p = 0,03$ ) et une créatininémie du donneur plus basse dans le groupe des receveurs âgés de 75 ans et plus, en moyenne à  $75 \mu\text{mol/L}$  contre  $81,1 \mu\text{mol/L}$  dans le groupe « 70-74 ans » ( $p = 0,018$ ). On ne note pas de différence entre les deux groupes sur la durée d'ischémie froide (en moyenne à 16,9h) ni sur la durée de l'hospitalisation post-greffe (en moyenne autour de 19 jours). La durée médiane de suivi est significativement plus courte chez les receveurs âgés de 75 ans et plus (17,8 mois contre 26,6 mois chez les receveurs de 70-74 ans,  $p < 0,01$ ).



**Figure 1.** Evolution du nombre de transplantation chez les patients de 70 ans et plus. Les données de 2018 ne sont pas présentées sur cette figure en raison de l'arrêt des inclusions au 31 mars 2018.



**Figure 2.** Nombre de receveurs en fonction de leur âge au moment de la greffe.

Données quantitatives	70-74 ans (n=511)				>75 ans (n=256)				p-value
	NA	Moyenne	SD	Médiane	NA	Moyenne	SD	Médiane	
Age du receveur	0	71,7	1,4	72,0	0	77,5	2,4	77,0	<0,001
Temps attente greffe (mois)	2	16,9	17,8	10,5	1	13,4	15,7	8,1	0,007
Durée de dialyse pré-greffe (mois)	4	28,1	27,5	22,2	2	27,8	33,0	20,2	0,888
Age du donneur (année)	1	70,4	10,3	72,0	2	75,7	8,7	78,0	<0,001
IMC du donneur (kg/m <sup>2</sup> )	81	26,6	5,2	25,8	32	26,2	4,6	25,5	0,251
Diurèse du donneur (ml)	71	182,1	173,3	125,0	19	156,8	140,1	100,0	0,041
Créatinine du donneur (µmol/L)	2	81,1	38,1	73,0	1	75,0	30,9	70,0	0,018
Durée d'ischémie froide (heures)	7	16,9	8,1	46,6	3	17,2	6,9	16,5	0,542
Durée d'ischémie tiède (minutes)	175	40,4	18,2	38,0	100	44,1	17,4	43,0	0,030
Durée d'hospitalisation (jours)	54	19,7	16,7	15,0	22	18,1	12,5	13,5	0,156
Durée de suivi (mois)	0	37,8	35,4	26,6	0	27,7	29,8	17,8	<0,001

**Tableau 1.** Données quantitatives des deux groupes. NA : données manquantes, SD : Standard deviation (écart-type), IMC : indice de masse corporelle.

Le tableau 2 résume les caractéristiques pré-greffe des receveurs et les paramètres de greffe. Les deux groupes présentent la même proportion d'hommes (environ 2/3, comme habituellement rapporté dans les études en transplantation rénale), avec de légères disparités concernant la néphropathie initiale ainsi que la méthode d'épuration extra-rénale (receveurs de 70 à 74 ans plus souvent traités par dialyse péritonéale). Les antécédents et comorbidités pré-greffe des receveurs sont comparables entre les 2 groupes, notamment sur les antécédents de diabète (28,1 % dans le groupe « >75 ans », 29,7 % dans le groupe « 70-74 ans », p=0,70), d'HTA (84,4 % contre 83,2 %, p=0,75), ainsi que de néoplasie (28,5 % contre 25,4 %, p=0,41). Les antécédents cardiaques (p=0,84), vasculaires (p=0,36) et urologiques (p=0,89) sont également comparables entre les 2 groupes. La proportion de receveurs au moins à leur deuxième transplantation est similaire entre les 2 groupes. On note un pourcentage de retard de démarrage du greffon similaire dans les deux groupes (36,8 % dans le groupe « >75 ans », 32,3 % dans le groupe « 70-74 ans », p=0,15).

Caractéristiques pré-greffe	Tous (n=767)			70-74 ans (n=511)			>75 ans (n=256)			p-value
	NA	n	%	NA	n	%	NA	n	%	
Receveur masculin	0	515	67,1	0	342	66,9	0	173	67,6	0,921
Maladie initiale :	0			0			0			<b>0,001</b>
<i>Étiologie indéterminée</i>		165	21,5		100	19,6		65	25,4	
<i>Néphropathie chronique</i>		120	15,6		90	17,6		30	11,7	
<i>Néphrite interstitielle, malformation et autres</i>		227	29,6		162	31,7		65	25,4	
<i>Maladie vasculaire rénale</i>		149	19,4		83	16,2		66	25,8	
<i>Diabète</i>		106	13,8		76	14,9		30	11,7	
Antécédents du receveur :										
<i>Diabète</i>	0	224	29,2	0	152	29,7	0	72	28,1	0,703
<i>Dyslipidémie</i>	0	400	52,2	0	268	52,4	0	132	51,6	0,877
<i>Hypertension artérielle</i>	0	641	83,6	0	425	83,2	0	216	84,4	0,748
<i>Vasculaire</i>	0	213	27,8	0	136	26,6	0	77	30,1	0,355
<i>Cardiaque</i>	0	335	43,7	0	225	44,0	0	110	43,0	0,840
<i>Néoplasie</i>	0	203	26,5	0	130	25,4	0	73	28,5	0,410
<i>Cancer cutané</i>	0	56	7,3	0	40	7,8	0	16	6,2	0,519
<i>Autre cancer</i>	0	164	21,4	0	102	20,0	0	62	24,2	0,207
<i>Urologique</i>	0	75	9,8	0	51	10,0	0	24	9,4	0,891
Méthode d'épuration :	4			2			2			<b>0,026</b>
<i>Greffe préemptive</i>		117	15,3		76	14,9		41	16,1	
<i>Dialyse péritonéale</i>		57	7,5		47	9,2		10	3,9	
<i>Hémodialyse</i>		589	77,2		386	75,8		203	79,9	
Rang de greffe ≥ 2	0	83	10,8	0	61	11,9	0	22	8,6	0,200
Retard de démarrage	19	253	33,8	13	161	32,3	6	92	36,8	0,256
Sonde JJ	14	590	78,4	8	386	76,7	6	204	81,6	0,152

**Tableau 2.** Caractéristiques pré-greffe des receveurs et paramètres de greffe.

Les caractéristiques des donneurs et la relation donneur-receveur sont présentées dans le tableau 3. La proportion de donneurs vivants est plus élevée dans le groupe « 70-74 ans » (9,6 % contre 3,9 % dans le groupe « 75 ans »,  $p < 0,01$ ). La proportion de donneurs à critères élargis est la même entre les deux groupes, supérieure à 90 %, et les donneurs présentent des caractéristiques similaires concernant leurs antécédents et leurs comorbidités. Les receveurs des deux groupes présentent le même pourcentage d'immunisation anti-HLA pré et post-greffe, de DSA pré-greffe (9 % dans le groupe « >75 ans », 10,1 % dans le groupe « 70-74 ans »,  $p = 0,78$ ) et de DSA post-greffe (17,4 % dans le groupe « >75 ans », 19,5 % chez les receveurs de 70 à 74 ans,  $p = 0,65$ ), dont la MFI moyenne est de 2445 ( $p = 0,65$ ).

Relation donneur-receveur	Tous (n=767)			70-74 ans (n=511)			>75 ans (n=256)			p-value
	NA	n	%	NA	n	%	NA	n	%	
Donneur masculin	1	332	43,3	0	234	45,8	1	98	38,4	0,063
Donneur décédé	0	708	92,3	0	462	90,4	0	246	96,1	<b>0,008</b>
<i>Donneur décédé EME</i>		694	90,7	0	453	88,6		241	94,9	–
<i>Donneur décédé Maastricht</i>		12	1,6	0	9	1,8		3	1,2	–
Décès de cause vasculaire	59	549	77,5	49	354	76,6	10	195	79,3	0,479
Donneur décédé à critères élargis	65	650	92,6	53	420	91,7	12	230	94,3	0,279
Antécédents du donneur :										
<i>Hypertension artérielle</i>	47	364	50,6	34	232	48,6	13	132	54,3	0,173
<i>Diabète</i>	133	76	12,0	88	52	12,3	45	24	11,4	0,837
<i>Dyslipidémie</i>	200	153	27,0	136	94	25,1	64	59	30,7	0,181
<i>Protéinurie</i>	58	250	35,3	43	166	35,5	15	84	34,9	0,937
<i>Hématurie</i>	105	413	62,4	75	277	63,5	30	136	60,2	0,447
<i>Utilisation d'amine vasopressive</i>	104	582	87,8	80	379	87,9	24	203	87,5	0,969
Traitement d'induction :	15			9			6			
<i>Déplétant</i>		391	52,0		252	50,2		139	55,6	0,187
<i>Non déplétant</i>		361	48,0		250	49,8		111	44,4	0,187
Traitement d'entretien initial :	15			9			6			
<i>Inhibiteur de calcineurine</i>		737	98,0		494	98,4		243	97,2	0,277
<i>Ciclosporine</i>		121	16,1		87	17,3		34	13,6	0,228
<i>Tacrolimus</i>		631	83,9		418	83,3		213	85,2	0,566
<i>Belatacept</i>		2	0,3		2	0,4		0	0,0	–
<i>Acide mycophénolique</i>		710	94,4		477	95,0		233	93,2	0,392
<i>Azathioprine</i>		15	2,0		6	1,2		9	3,6	0,048
<i>Inhibiteur de mTOR</i>		43	5,7		28	5,6		15	6,0	0,946
<i>Corticoïdes</i>		703	93,5		471	93,8		232	92,8	0,704
<i>Autre immunosuppresseur</i>		53	7,0		39	7,8		14	5,6	0,345
Incompatibilité ABDR >4	17	207	27,6	11	122	24,4	6	85	34,0	<b>0,007</b>
AntiHLA de classe I pré-greffe	80	227	33,0	55	147	32,2	25	80	34,6	0,586
AntiHLA de classe II pré-greffe	97	204	30,4	66	141	31,7	31	63	28,0	0,373
DSA pré-greffe	208	54	9,7	153	36	10,1	55	18	9,0	0,784
AntiHLA de classe I post-greffe	226	214	39,6	153	146	40,8	73	68	37,2	0,470
AntiHLA de classe II post-greffe	228	218	40,4	155	154	43,3	73	64	35,0	0,079
DSA post-greffe	250	97	18,8	172	66	19,5	78	31	17,4	0,653

**Tableau 3.** Caractéristiques des donneurs, paramètres concernant la relation donneur – receveur, et paramètres immunologiques des receveurs.

Evolution de la fonction rénale	70-74 ans (n=511)				>75 ans (n=256)				p-value
	NA	Moyenne	SD	Médiane	NA	Moyenne	SD	Médiane	
Créatinine à 3 mois (µmol/L)	98	163,7	65,1	154,0	56	173,0	79,2	157,5	0,153
MDRD à 3 mois (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	98	41,3	17,9	38,1	56	38,2	15,3	36,7	<b>0,028</b>
Créatinine à 6 mois (µmol/L)	115	162,6	65,7	150,0	72	163,4	58,3	155,5	0,881
MDRD à 6 mois (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	115	41,1	16,7	39,2	72	39,2	14,6	36,2	0,148
Créatinine à 12 mois (µmol/L)	118	158,2	65,2	147,0	84	155,9	50,6	150,5	0,643
MDRD à 12 mois (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	118	42,4	17,2	39,7	84	40,6	14,8	38,2	0,218
Créatinine à 2 ans (µmol/L)	217	158,0	56,7	150,5	135	160,1	60,1	149,0	0,734
MDRD à 2 ans (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	217	41,4	16,5	38,8	135	40,3	14,7	38,2	0,478
Créatinine à 5 ans (µmol/L)	381	163,6	66,0	149,5	224	152,4	76,2	132,0	0,449
MDRD à 5 ans (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	381	40,5	15,0	40,3	224	45,2	17,2	47,8	0,167

**Tableau 4.** Evolution de la fonction rénale au cours du temps (DFG évalué par méthode MDRD).

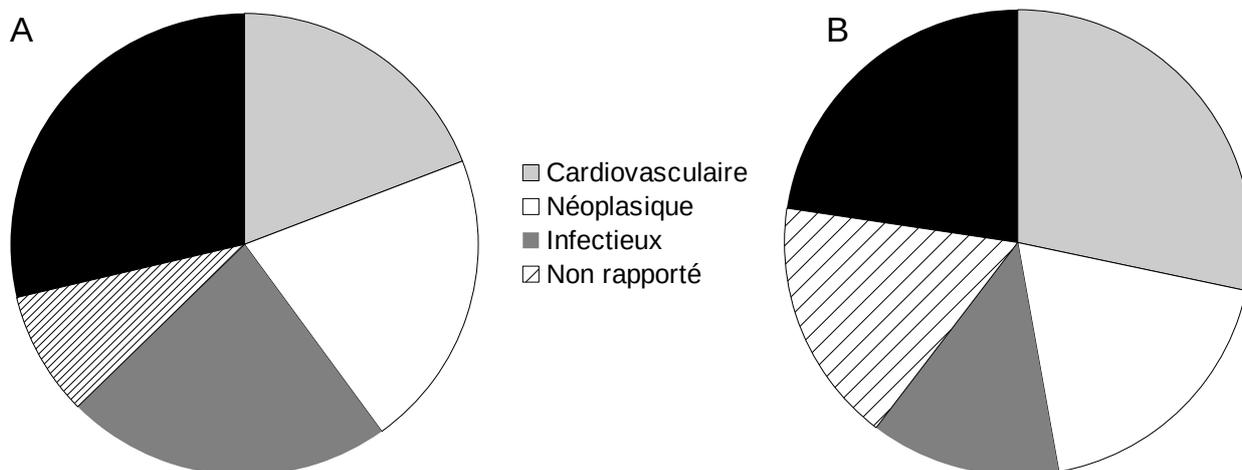
En revanche, les receveurs de plus de 75 ans ont significativement plus d'incompatibilités HLA (sur les locus A, B et DR) (34 % avec plus de 4 incompatibilités, contre 24,4 % dans le groupe « 70-74 ans »,  $p < 0,01$ ), que nous expliquons par un risque immunologique pris par les néphrologues transplantateurs plus élevé chez les receveurs plus âgés qui ne seront probablement pas greffés une nouvelle fois par la suite, ainsi que par le score d'attribution des greffons plus tolérant sur les incompatibilités HLA avec l'âge. Concernant le statut sérologique, nous notons une meilleure couverture vaccinale contre l'hépatite B et une sérologie EBV plus fréquemment positive chez les receveurs les plus jeunes (*données présentées dans le tableau S1*).

Le tableau 4 présente l'évolution de la fonction rénale. Celle-ci est comparable entre les deux groupes à 6 mois ( $p=0,15$ ), 1 an ( $p=0,22$ ), 2 ans ( $p=0,48$ ) et 5 ans ( $p=0,17$ ) post-transplantation, mais légèrement inférieure à 3 mois post-transplantation chez les receveurs de 75 ans et plus (DFG-MDRD 36,7 mL/min/1,73m<sup>2</sup> contre 38,1 chez les receveurs de 70 à 74 ans,  $p=0,03$ ).

	Tous (n=767)			70-74 ans (n=511)			>75 ans (n=256)			p-value
	NA	n	%	NA	n	%	NA	n	%	
Rejet au cours de la première année de greffe	0	114	14,9	0	79	15,5	0	35	13,7	0,583
Perte de greffon	0	305	39,8	0	209	40,9	0	96	37,5	0,407
Dont décès avec greffon fonctionnel	0	170	22,2	0	115	22,5	0	55	21,5	0,819
<i>Décès au cours de la première année de greffe</i>	0	49	6,4	0	31	6,1	0	18	7,0	0,720
Dont retour en dialyse	0	135	17,6	0	94	18,4	0	41	16,0	0,474
<i>Retour en dialyse (au cours de la première année de greffe)</i>	0	70	9,1	0	45	8,8	0	25	9,8	0,763
Pertes de vue	0	138	18,0	0	84	16,4	0	54	21,1	0,138

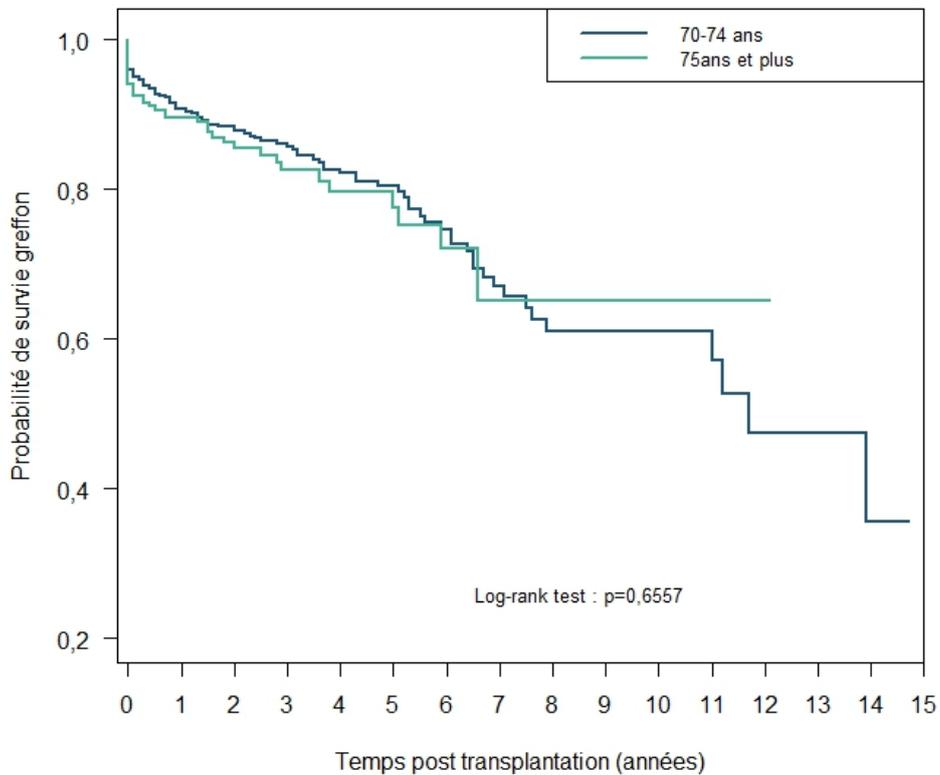
**Tableau 5.** Rejet et survie patient et greffon au cours de l'étude.

Le tableau 5 résume les données relatives à la survie des greffons et des patients. Le pourcentage de patients ayant présenté un rejet au cours de la première année après la transplantation (période considérée comme la plus à risque sur le plan immunologique) est également comparable entre les deux groupes (13,7 % dans le groupe « 75 ans », 15,5 % dans le groupe « 70-74 ans »,  $p=0,58$ ), et correspond à la proportion de rejets habituellement observée dans la population générale transplantée. Ces rejets, lorsque la cause est connue, sont majoritairement des rejets borderline (50 % dans le groupe « >75 ans » et 40,5 % dans le groupe « 70-74 ans »), et plus fréquemment humoraux et moins souvent cellulaires chez les receveurs de plus de 75 ans (respectivement 25 % et 21,9 % contre 17,7% et 36,6 % chez les receveurs de 70 à 74 ans) (*tableau S2*). Le traitement du rejet est similaire dans les deux groupes avec environ 50 % de bolus de corticoïdes seuls, 20 % de traitement par anti-thymoglobines, échanges plasmatiques et/ou rituximab, et 30 % d'abstention thérapeutique. Les rejets borderline sont plus souvent pris en considération chez les receveurs du groupe « >75 ans » (traités dans 68,8 % des cas, contre 37,5 % dans le groupe « 70-74 ans »). En excluant les rejets borderline, l'abstention thérapeutique est plus fréquente chez les receveurs de 75 ans et plus, puisque seuls 70,8 % des rejets ont été traités, contre 90,5 % de patients traités chez les receveurs de 70 à 74 ans.

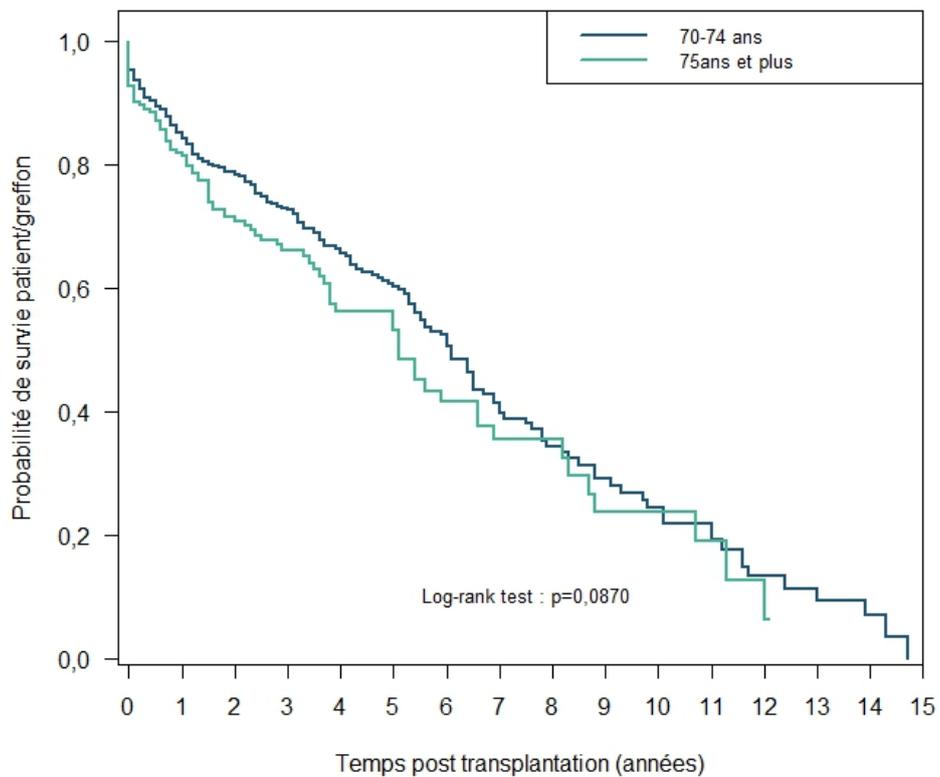


**Figure 3.** Répartition des causes de décès chez les receveurs âgés de 70 à 74 ans (A) et de plus de 75 ans (B). Les causes autres sont notamment digestives, traumatiques, hémorragiques.

La principale cause de perte de greffon est de loin le décès, dans plus de 55 % des cas dans les deux groupes. Après censure des décès, les receveurs des deux groupes ne subissent que peu de perte de greffon (16 % dans le groupe « >75 ans », 18,4 % dans le groupe « 70-74 ans »,  $p=0,47$ ). Les principales causes de retour en dialyse (perte de greffon après censure des décès) sont les complications d'ordre vasculaire (29,2 % dans le groupe « >75 ans », 16 % dans le groupe « 70-74 ans ») et les dysfonctions chroniques (respectivement 24,4 % et 36,2 % dans les deux groupes). La mortalité est comparable entre les deux groupes, autour de 6,5 % dans la première année ( $p=0,72$ ), et à 21,5 % au cours du suivi dans le groupe « >75 ans » contre 22,5 % dans le groupe « 70-74 ans » ( $p=0,82$ ). Enfin, la proportion de patients perdus de vue était également comparable entre les deux groupes ( $p=0,14$ ). Les causes de décès avec greffon fonctionnel sont représentées dans la figure 3, les trois principales causes sont cardiovasculaires (AVC, coronaropathie, insuffisance cardiaque), infectieuses et néoplasiques, comme classiquement décrit dans la littérature, même si on observe chez les receveurs de plus de 75 ans une mortalité plus fréquemment en lien avec une cause cardiovasculaire (27,3%), et moins fréquemment d'origine infectieuse (12,7%), que chez les receveurs de 70 à 74 ans (respectivement 19,1 % et 22,6%).



**Figure 4.** *Survie greffon au cours du temps, représentée selon méthode de Kaplan-Meier.*



**Figure 5.** *Survie patient/greffon au cours du temps, selon méthode de Kaplan-Meier.*

	Délai post-transplantation					
	3 mois	6 mois	12 mois	2 ans	5 ans	10 ans
<b>70-74 ans</b>						
Survie greffon	94,4%	93,3%	90,6%	87,8%	80,3%	60,7%
Survie patient	97,6%	96,6%	93,0%	89,1%	74,7%	39,5%
Nombre de patients à risque	445	426	373	287	120	20
<b>75 ans et plus</b>						
Survie greffon	92,4%	90,5%	89,6%	86,1%	77,1%	64,8%
Survie patient	97%	96,0%	91,3%	82,3%	68,5%	36,1%
Nombre de patients à risque	210	195	166	113	34	5

**Tableau 6.** Taux de survie greffon et de survie patient selon délai post-transplantation.

La cause du décès est plus souvent non rapportée chez les receveurs >75 ans. La figure 4 illustre la survie des greffons, les deux courbes sont comparables pour les deux groupes ( $p=0,64$ ). De même, la figure 5 représente la survie patient / greffon, avec là encore l'absence de différence entre les deux groupes ( $p=0,08$ ). Les survies actuarielles greffon et patient sont rapportées dans le tableau 6 : les patients de plus de 75 ans ne présentent pas de mortalité précoce, ni de perte de greffon précoce, la survie patient et greffon à 1 an étant respectivement de 91,3 % et 89,6 %, contre 93,0 % et 90,6 % chez les patients de 70 à 74 ans (*la survie composite patient/greffon est présentée dans le tableau S3*).

Concernant les complications post-transplantation (tableau 7), les deux groupes présentent un taux comparable de complications vasculaires, cardiaques, chirurgicales vasculaires, et néoplasiques cutanées. Le type de complication le plus fréquemment observé est les événements cardiaques, à hauteur de 31,9 % chez les receveurs de 70 à 74 ans et 30,5 % chez ceux de 75 ans et plus. Environ 20 % des patients des deux groupes développent une maladie néoplasique.

	Tous (n=767)			70-74 ans (n=511)			>75 ans (n=256)			p-value
	NA	n	%	NA	n	%	NA	n	%	
Complications post-transplantation	0			0			0			
Complication vasculaire hors HTA		132	17,2		86	16,8		46	18,0	0,770
Complication cardiaque		241	31,4		163	31,9		78	30,5	0,749
Complication chirurgicale urologique		150	19,6		110	21,5		40	15,6	0,065
Complication chirurgicale vasculaire		161	21,0		105	20,5		56	21,9	0,740
Complication néoplasique		155	20,2		109	21,3		46	18,0	0,318
Cancer cutané		105	13,7		72	14,1		33	12,9	0,731
Autre cancer		69	9,0		53	10,4		16	6,2	0,081
Infections post-transplantation	0			0			0			
Infection bactérienne		403	52,5		271	53,0		132	51,6	0,758
Infection mycotique		35	4,6		21	4,1		14	5,5	0,505
Infection parasitaire		2	0,3		2	0,4		0	0,0	–
Infection virale symptomatique		127	16,6		87	17,0		40	15,6	0,697
Infection virale asymptomatique		177	23,1		112	21,9		65	25,4	0,324

**Tableau 7.** Complications médico-chirurgicales post-transplantation et évènements infectieux.

On note une tendance, non significative, à plus de complications urologiques ( $p=0,07$ ) et plus de complications néoplasiques non cutanées ( $p=0,08$ ) chez les receveurs du groupe « 70-74 ans » (possiblement expliqué par la durée de suivi plus importante dans ce groupe). Le pourcentage de patients ayant présenté au moins un évènement infectieux est similaire entre les deux groupes pour les infections bactériennes ( $p=0,76$ ), virales (symptomatique ou non), mycotiques et parasitaires ; plus de 50 % des receveurs de chaque groupe ont présenté au moins un épisode infectieux bactérien au cours du suivi.

Uniquement chez les patients transplantés et suivis à Nantes, le nombre de traitements prescrits a été observé avant et après la transplantation : celui-ci est légèrement inférieur chez les receveurs de 75 ans et plus (8,7 en moyenne, contre 10,2 chez les receveurs de 70 à 74 ans,  $p<0,01$ ) mais s'équilibre entre les deux groupes après la transplantation (respectivement en moyenne 9,4 et 9,5 traitements prescrits à un an,  $p=0,82$ ). Nous observons une proportion similaire de patients traités par AVK avant la transplantation (19,3%,  $p=0,95$ ), cette proportion augmentant dans les deux groupes de façon comparable après la transplantation (32%,

p=0,69). Nous n'avons pas noté de différences significatives en analysant un sous-groupe « patients décédés », notamment sur la proportion de patients traités par AVK après la transplantation, même si nous observons que les patients décédés présentent une tendance à être plus fréquemment traités par AVK avant la transplantation (*données présentées dans le tableau S4*).

## Discussion

Dans cette étude rétrospective observationnelle comparative, évaluant les patients ayant reçu une transplantation rénale entre le 1<sup>er</sup> janvier 2000 et le 31 mars 2018 et âgés de 75 ans et plus au moment de la transplantation, nous montrons que les résultats de la transplantation sont équivalents à ceux obtenus chez les patients transplantés sur la même période et moins âgés (de 70 à 74 ans), en terme de de fonction et de survie du greffon et de survie patient. Les receveurs de 75 ans et plus ne présentent pas plus de complications après la transplantation, notamment néoplasiques et infectieuses, que le groupe de comparaison.

De nombreuses études antérieures rapportent les données de transplantation chez des receveurs âgés, avec généralement un critère d'âge fixé entre 60 ans (équivalent à l'âge classant les donneurs en ECD) et 70 ans (15,34,38,39,41,44). En 2014, Karim et al. en 2014 rapportaient les données issues de 19103 receveurs dont 600 âgés de 70 ans et plus (35), la mortalité augmentait avec l'âge des receveurs, et atteignait 12 % à un an chez les receveurs de plus de 70 ans. Une étude française de 2019 montrait, chez 171 receveurs de plus de 70 ans, une mortalité comparable à celle de notre étude (10 % à un an) mais plus souvent d'origine infectieuse (près de 50 % sur la durée de l'étude), et avec des taux de complications plus élevés que dans notre étude (21 % de rejets dans la première année, 82 % de complications infectieuses au cours du suivi) (36). Notre étude est la première en France à rapporter les données concernant la transplantation rénale chez des receveurs d'âge aussi avancé, et le caractère multicentrique de cette étude nous a permis d'obtenir un effectif important (256 patients de 75 ans et plus). Nous avons fixé ce seuil d'âge de 75 ans, car c'est celui qui est le plus fréquemment retenu comme permettant de classer et d'orienter les patients vers une prise en charge gériatrique.

En transplantation rénale comme ailleurs, les patients d'âge avancé sont souvent écartés des études réalisées (45). Les études épidémiologiques se heurtent fréquemment à la difficulté de définir un groupe de comparaison. Les patients de même classe d'âge mais dialysés sont souvent plus graves et peuvent présenter des contre-indications à la transplantation (antécédent de néoplasie, infection active, ou liées à des comorbidités trop lourdes). Les patients du même âge sur liste d'attente de transplantation sont plus représentatifs des patients transplantés mais posent le problème du délai d'attente variable d'un patient à l'autre. C'est pourquoi nous avons comparé dans notre étude une population de receveurs très âgés (75 ans et plus au moment de la transplantation) aux receveurs de la classe d'âge immédiatement inférieure (âgés de 70 à 74 ans).

Si la transplantation rénale est désormais banalisée chez les patients sexagénaires (représentant actuellement près de 50 % de l'ensemble des transplantations rénales) (46), elle est aussi de plus en plus acceptée chez les patients ayant dépassé les 70 ans mais peu de données existent concernant l'accès à la greffe, les bénéfices et les conséquences de la transplantation rénale chez les sujets très âgés (15). Ainsi, des réticences peuvent persister au sein de la communauté médicale sur l'indication de transplantation rénale chez le patient gériatrique (16). Il n'existe pas de critères consensuels permettant de définir, à l'échelle individuelle, les patients âgés pouvant bénéficier de la transplantation rénale, et leur inscription sur liste d'attente de transplantation dépend de leur état général, de leurs comorbidités (en particulier cardiovasculaire et diabète), de l'expérience et de l'impression générale du néphrologue transplantateur ainsi que des autres spécialistes impliqués (urologues et anesthésistes) (47). Certains scores permettant de quantifier les comorbidités comme le score de Charlson pourraient être utilisés (48), même s'ils restent peu utilisés en pratique courante car non validés (38,49).

Les résultats que nous observons sont proches des résultats obtenus chez les receveurs de tout âge en France : la survie du patient à un an à l'échelle nationale est autour de 97 % sur l'ensemble des receveurs (96,8 % sur la période 2015-2016) alors que nous observons une survie patient à un an à 92,3 % chez les receveurs de 75 ans et plus, et 93 % chez ceux de 70 à 74 ans (1,2). La survie greffon à un an était de 92,2 % sur la période 2015-2016 sur l'ensemble des receveurs contre un taux de perte de greffon dans notre étude de 10,4 % chez les receveurs de plus de 75 ans et 9,4 % chez ceux âgés de 70 à 74 ans. Nous montrons aussi que si la transplantation au-delà de 75 ans était encore marginale il y a quelques années, le nombre de procédures réalisées depuis le début des années 2010 augmente progressivement d'années en années : si cette augmentation suit mécaniquement l'augmentation du nombre de greffons disponibles, elle dénote aussi une plus grande expertise et une moindre réticence des équipes de transplantation concernant les sujets très âgés.

La première année après transplantation constitue une période charnière, particulièrement à risque de décès et de complications infectieuses (39,50). La première cause de perte de greffon chez le receveur très âgé, dans notre étude comme dans la littérature, est le décès, notamment de cause cardio-vasculaire et infectieuse (34,35). Les infections, potentiellement fatales, représentent en effet la complication post-transplantation de loin la plus fréquente notamment chez le sujet âgé (plus de la moitié des receveurs de notre étude ont présenté au moins un événement infectieux au cours de leur suivi) (51-53). Même si les receveurs les plus âgés sont susceptibles de décéder plus rapidement après la transplantation, le bénéfice sur la dialyse persiste dans cette catégorie d'âge (30,54,55).

Les patients âgés sont moins à risque de rejet du fait de l'immunosénescence, correspondant à une altération progressive du système immunitaire accompagnant le vieillissement, qui affecte principalement l'immunité adaptative (au cœur des mécanismes de rejet humoraux ou cellulaires), mais aussi l'immunité innée (notamment les macrophages,

éléments de défense anti-infectieux) (53,56–58). Dans notre étude, nous avons ainsi identifié un taux de rejet aigu à un an post-transplantation de 14,9 %, conforme aux données de la littérature (36,42,59). Plusieurs études ont démontré que chez le sujet âgé, le risque de rejet est moins élevé que chez le receveur plus jeune, alors même que les organes issus de donneurs plus âgés semblent plus immunogènes (42,60–62). D'autres études montrent en parallèle que les résultats après transplantation d'un rein issu d'un donneur très âgé restent bons et que ces greffons sont donc tout à fait acceptables (43,63). De plus, les receveurs âgés et très âgés sont généralement beaucoup plus observants que les receveurs plus jeunes (64,65). En revanche, les conséquences d'un rejet sont potentiellement plus délétères chez les patients les plus âgés (38), la période suivant le traitement d'un rejet aigu étant particulièrement à risque de mortalité et d'épisodes infectieux (66,67).

La question de l'immunosuppression est donc un élément majeur des résultats à court, moyen et long terme chez les receveurs âgés, d'autant plus que la pharmacocinétique et la pharmacodynamique sont modifiées chez la personne âgée (53,57,68). Plusieurs études chez des receveurs de plus de 65 ans ont démontré un bénéfice à un traitement d'induction par anti-thymoglobulines à faible dose, en terme de fonction de greffon, de risque infectieux et de taux de rejet, en particulier chez le sujet à haut risque immunologique (notamment greffon de donneur ECD) (69–72). L'association d'un inhibiteur de mTOR et d'un inhibiteur de calcineurine à faible dose pourrait être une association de choix chez ces patients, en permettant de diminuer le risque infectieux (en particulier viral) et néoplasique, sans augmenter le risque de rejet pouvant être fatal chez ces patients très âgés, et en limitant les effets indésirables des deux molécules (73,74). Le bélatacept peut être une alternative thérapeutique, en raison d'une moindre néphrotoxicité, et d'une incidence diminuée de diabète post-transplantation (ou NODAT, *New Onset Diabetes After Transplantation*), hypertension artérielle et dyslipidémie (75). L'étude BENEFIT-EXT, qui incluait uniquement

les donneurs ECD (âge moyen 56,2 ans), montrait ainsi une meilleure fonction de greffon à long-terme mais n'étudiait pas spécifiquement les receveurs âgés et très âgés (76,77).

Un élément souvent recueilli dans les études en gériatrie est celui du nombre de traitements prescrits au patient, reflet de la polymédication fréquente à cet âge et des comorbidités du patient (78–80). Dans notre étude, cette donnée n'a pu être recueillie que chez les patients transplantés à Nantes. Ce résultat confirme que les patients transplantés se voient prescrire un nombre important de médicaments, bien supérieur au seuil de polymédication de 5 médicaments. Cette polymédication ne semble cependant pas être associée à une mortalité plus élevée dans notre étude.

Le vieillissement et la fragilité ont été étudiés dans de nombreuses spécialités comme la chirurgie (14,81–83), mais aussi en néphrologie : ces deux éléments sont associés à une initiation plus précoce de l'hémodialyse, un taux d'hospitalisation plus élevé y compris en post-transplantation, des complications plus fréquentes et plus graves chez le patient âgé, voire une mortalité augmentée (7,9,32). Les études ayant étudié spécifiquement la fragilité en post-transplantation restent rares, et le plus souvent chez des receveurs relativement jeunes : une étude publiée en 2013 évaluant la mesure systématique de score de fragilité (score de Fried ou FFP) montrait que celui-ci était associé à une réhospitalisation précoce plus fréquente, mais chez des receveurs âgés en moyenne de 53,5 ans (10). Dans l'étude suivante, la même équipe montrait, sur la même population suivie longitudinalement (537 receveurs âgés en moyenne de 53 ans), un risque de décès 2,17 fois plus élevé chez les patients fragiles que chez les patients non fragiles (29), et suggère de plus une amélioration du FFP à moyen terme après transplantation (84).

A l'heure actuelle, il n'existe pas de score pleinement validé ou de critères objectifs permettant de sélectionner au mieux les patients âgés et très âgés pour une inscription en vue d'une transplantation rénale (47,85–87). Ces éléments pourraient par exemple reposer sur une évaluation systématique gériatrique (comprenant le score de Fried) avant et après la transplantation, sur la prise en compte des comorbidités cardiaques avec test d'ischémie coronarienne par scintigraphie myocardique ou échographie-dobutamine voire coronarographie systématique, sur le dépistage précoce d'un diabète pré-existant et des patients à risque de diabète post-transplantation (NODAT) et viendraient compléter le bilan pré-greffe déjà réalisé chez tous les patients (échographie cardiaque, évaluation vasculaire par scanner abdominopelvien et doppler artérioveineux des membres inférieurs ...) (48,49,88,89). La consultation de gériatrie peut permettre de mettre en évidence des facteurs de risque de mauvaise adhérence au traitement immunosuppresseur (polymédication, dépistage d'un « mild cognitive impairment » ou trouble cognitif léger) (79,90,91). La consultation de gériatrie systématique chez les patients de plus de 75 ans, sur le modèle d'autres spécialités (comme l'oncogériatrie ou l'évaluation gériatrique systématique du sujet âgé avant chirurgie cardiaque de remplacement valvulaire ou pontage), pourrait s'intégrer dans la prise en charge globale du patient (92). Un Programme Hospitalier de Recherche Clinique a été déposé cette année au CHU de Lyon portant sur les modalités d'évaluation des candidats « seniors » à la transplantation rénale, les résultats seront attendus dans les prochaines années. L'objectif est de greffer ces patients âgés rapidement, si possible de façon pré-emptive, pour leur apporter un bénéfice rapide et éviter une durée de dialyse prolongée (89,93,94).

Le caractère rétrospectif de notre étude représente une de ses limites. En effet, la qualité de vie, ainsi que les scores et index de fragilité utilisés en gériatrie, n'ont pas pu être évalués car non recueillis en pratique courant dans tous les centres (3,4,95). De plus, la durée de suivi chez les patients âgés de 75 ans et plus était plus courte que chez les receveurs de 70

à 74 ans, et nous notons un taux légèrement supérieur (non statistiquement significatif) de perdus de vue dans le groupe des receveurs les plus âgés. Nous n'avons pas réalisé d'analyse statistique selon l'hypothèse la plus pessimiste (assimilant tous les patients perdus de vue à des patients décédés), car les perdus de vue comprennent également tous les patients ayant changé de centre au cours du suivi. Au vu du contexte de notre étude et de l'âge des patients analysés, il est cependant possible que, parmi les patients perdus de vue, une proportion corresponde effectivement à des patients décédés. Enfin, dans notre étude, les décès après perte de greffon et retour en dialyse n'ont pas été évalués, ce qui sous-estime la mortalité, la période du retour en dialyse après transplantation étant particulièrement à risque et associée à une mortalité importante. D'après les données disponibles au sein de notre cohorte, nous estimons le taux de décès à 3 mois après retour en dialyse autour de 15 % dans les deux groupes. La longue période d'inclusion représente également un biais potentiel, en raison des changements de protocole d'immunosuppression, de l'apparition de nouvelles molécules (immunosuppressives ou non), de l'évolution des techniques chirurgicales.

## Conclusion

Notre étude montre que la transplantation rénale reste un traitement de choix de l'insuffisance rénale chronique terminale, y compris chez les receveurs très âgés. Les transplantés rénaux de 75 ans et plus montrent des résultats comparables à ceux des transplantés rénaux de tout âge. La première cause de perte de greffon est logiquement le décès. Cependant, des précautions doivent être prises : les patients âgés inscrits sur liste d'attente doivent être sélectionnés après évaluation globale robuste en tenant compte des comorbidités (notamment cardiaques) et de l'état général pour écarter les patients à risque, et trop fragiles. Une évaluation systématique des patients insuffisants rénaux chroniques très âgés, appuyée par une consultation systématique de gériatrie, pourrait permettre d'élargir l'accès à la greffe dans cette classe d'âge. La situation idéale reste celle d'une transplantation pré-emptive ou rapidement après l'initiation de la dialyse (38), et ce d'autant que les stratégies de transplantation « old-to-old » permettent un accès relativement rapide à la transplantation pour les patients âgés (63,94). La transplantation de donneur vivant ne doit pas être négligée y compris à un âge avancé (15,16). Le choix du patient (ainsi que ses attentes et sa motivation) doit permettre de proposer autant que possible la transplantation rénale lorsque les comorbidités le permettent (96).

# Références bibliographiques

1. Rapport 2017 du registre REIN (Réseau Epidémiologie, Information, Néphrologie) [Internet]. Agence de la Biomédecine; Disponible sur: [https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport\\_rein\\_2017\\_v3.pdf](https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_rein_2017_v3.pdf)
2. Le rapport médical et scientifique de l'Agence de la Biomédecine 2017- Greffe rénale [Internet]. Agence de la Biomédecine; Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2017/donnees/organes/06-rein/synthese.htm>
3. Morley JE, Vellas B, van Kan GA, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, et al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc.* juin 2013;14(6):392-7.
4. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1 mars 2001;56(3):M146-57.
5. Rockwood K, Andrew M, Mitnitski A. A comparison of two approaches to measuring frailty in elderly people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* juill 2007;62(7):738-43.
6. Searle SD, Mitnitski A, Gahbauer EA, Gill TM, Rockwood K. A standard procedure for creating a frailty index. *BMC Geriatr* [Internet]. déc 2008 [cité 28 févr 2019];8(1). Disponible sur: <http://bmcgeriatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2318-8-24>
7. van Loon IN, Goto NA, Boereboom FTJ, Bots ML, Hoogeveen EK, Gamadia L, et al. Geriatric Assessment and the Relation with Mortality and Hospitalizations in Older Patients Starting Dialysis. *Nephron.* 13 août 2019;1-12.
8. Johansen KL. The Frail Dialysis Population: A Growing Burden for the Dialysis Community. *Blood Purif.* 2015;40(4):288-92.
9. Bao Y, Dalrymple L, Chertow GM, Kaysen GA, Johansen KL. Frailty, dialysis initiation, and mortality in end-stage renal disease. *Arch Intern Med.* 23 juill 2012;172(14):1071-7.
10. McAdams-DeMarco MA, Law A, Salter ML, Chow E, Grams M, Walston J, et al. Frailty and early hospital readmission after kidney transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* août 2013;13(8):2091-5.
11. Kallenberg MH, Kleinveld HA, Dekker FW, van Munster BC, Rabelink TJ, van Buren M, et al. Functional and Cognitive Impairment, Frailty, and Adverse Health Outcomes in Older Patients Reaching ESRD-A Systematic Review. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 07 2016;11(9):1624-39.
12. Nixon AC, Bampouras TM, Pendleton N, Woywodt A, Mitra S, Dhaygude A. Frailty and chronic kidney disease: current evidence and continuing uncertainties. *Clin Kidney J.* 1 avr 2018;11(2):236-45.
13. Farrington K, Covic A, Aucella F, Clyne N, de Vos L, Findlay A, et al. Clinical Practice Guideline on management of older patients with chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR <45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>). *Nephrol Dial Transplant.* nov 2016;31(suppl 2):ii1-66.
14. Bottiger BA, Nicoara A, Snyder LD, Wischmeyer PE, Schroder JN, Patel CB, et al. Frailty in the End-Stage Lung Disease or Heart Failure Patient: Implications for the Perioperative Transplant Clinician. *J Cardiothorac Vasc Anesth* [Internet]. août 2018 [cité 28 févr 2019]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053077018306074>
15. McAdams-DeMarco MA, James N, Salter ML, Walston J, Segev DL. Trends in kidney transplant outcomes in older adults. *J Am Geriatr Soc.* déc 2014;62(12):2235-42.

16. Salter ML, McAdams-Demarco MA, Law A, Kamil RJ, Meoni LA, Jaar BG, et al. Age and sex disparities in discussions about kidney transplantation in adults undergoing dialysis. *J Am Geriatr Soc.* mai 2014;62(5):843-9.
17. Rosengard BR, Feng S, Alfrey EJ, Zaroff JG, Emond JC, Henry ML, et al. Report of the Crystal City meeting to maximize the use of organs recovered from the cadaver donor. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* sept 2002;2(8):701-11.
18. Port FK, Bragg-Gresham JL, Metzger RA, Dykstra DM, Gillespie BW, Young EW, et al. Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors. *Transplantation.* 15 nov 2002;74(9):1281-6.
19. Wohlfahrtova M, Viklicky O. New strategies for evaluating the quality of kidney grafts from elderly donors. *Transplant Rev.* oct 2015;29(4):212-8.
20. Pérez-Sáez MJ, Montero N, Redondo-Pachón D, Crespo M, Pascual J. Strategies for an Expanded Use of Kidneys From Elderly Donors. *Transplantation.* avr 2017;101(4):727-45.
21. Frei U, Noeldeke J, Machold-Fabrizii V, Arbogast H, Margreiter R, Fricke L, et al. Prospective age-matching in elderly kidney transplant recipients--a 5-year analysis of the Eurotransplant Senior Program. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* janv 2008;8(1):50-7.
22. Snanoudj R, Timsit M-O, Rabant M, Tinel C, Lazareth H, Lamhaut L, et al. Dual Kidney Transplantation: Is It Worth It? *Transplantation.* mars 2017;101(3):488-97.
23. Remuzzi G, Cravedi P, Perna A, Dimitrov BD, Turturro M, Locatelli G, et al. Long-term outcome of renal transplantation from older donors. *N Engl J Med.* 26 janv 2006;354(4):343-52.
24. Anglicheau D, Loupy A, Lefaucheur C, Pessione F, Létourneau I, Côté I, et al. A simple clinico-histopathological composite scoring system is highly predictive of graft outcomes in marginal donors. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* nov 2008;8(11):2325-34.
25. Leichtman AB, McCullough KP, Wolfe RA. Improving the allocation system for deceased-donor kidneys. *N Engl J Med.* 7 avr 2011;364(14):1287-9.
26. Moers C, Smits JM, Maathuis M-HJ, Treckmann J, van Gelder F, Napieralski BP, et al. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *N Engl J Med.* 1 janv 2009;360(1):7-19.
27. Andrés A, Budde K, Clavien P-A, Becker T, Kessler M, Pisarski P, et al. A randomized trial comparing renal function in older kidney transplant patients following delayed versus immediate tacrolimus administration. *Transplantation.* 15 nov 2009;88(9):1101-8.
28. Le Meur Y. What immunosuppression should be used for old-to-old recipients? *Transplant Rev.* oct 2015;29(4):231-6.
29. McAdams-DeMarco MA, Law A, King E, Orandi B, Salter M, Gupta N, et al. Frailty and mortality in kidney transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* janv 2015;15(1):149-54.
30. Neri F, Furian L, Cavallin F, Ravaioli M, Silvestre C, Donato P, et al. How does age affect the outcome of kidney transplantation in elderly recipients? *Clin Transplant.* oct 2017;31(10).
31. Adani GL, Baccarani U, Crestale S, Pravisani R, Isola M, Tulissi P, et al. Kidney Transplantation in Elderly Recipients: A Single-Center Experience. *Transplant Proc.* févr 2019;51(1):132-5.
32. Dempster NJ, Ceresa CDL, Aitken E, Kingsmore D. Outcomes following renal transplantation in older people: a retrospective cohort study. *BMC Geriatr.* 24 juill 2013;13:79.

33. Fabrizii V, Winkelmayr WC, Klauser R, Kletzmayer J, Säemann MD, Steininger R, et al. Patient and graft survival in older kidney transplant recipients: does age matter? *J Am Soc Nephrol JASN*. avr 2004;15(4):1052-60.
34. Sener A, Schweitzer EJ, Munivenkatappa R, Cooper M, Bartlett ST, Philosophe B, et al. Deceased-donor renal transplantation in the geriatric population demonstrates equal graft survival compared with younger recipients. *Transplantation*. 27 mai 2009;87(10):1549-54.
35. Karim A, Farrugia D, Cheshire J, Mahboob S, Begaj I, Ray D, et al. Recipient age and risk for mortality after kidney transplantation in England. *Transplantation*. 27 avr 2014;97(8):832-8.
36. Lemoine M, Titeca Beauport D, Lobbedez T, Choukroun G, Hurault de Ligny B, Hazzan M, et al. Risk Factors for Early Graft Failure and Death After Kidney Transplantation in Recipients Older Than 70 Years. *Kidney Int Rep*. janv 2019;
37. Boesmueller C, Biebl M, Scheidl S, Oellinger R, Margreiter C, Pratschke J, et al. Long-term outcome in kidney transplant recipients over 70 years in the Eurotransplant Senior Kidney Transplant Program: a single center experience. *Transplantation*. 27 juill 2011;92(2):210-6.
38. Heldal K, Hartmann A, Leivestad T, Svendsen MV, Foss A, Lien B, et al. Clinical outcomes in elderly kidney transplant recipients are related to acute rejection episodes rather than pretransplant comorbidity. *Transplantation*. 15 avr 2009;87(7):1045-51.
39. Legeai C, Andrianasolo RM, Moranne O, Snanoudj R, Hourmant M, Bauwens M, et al. Benefits of kidney transplantation for a national cohort of patients aged 70 years and older starting renal replacement therapy. *Am J Transplant*. nov 2018;18(11):2695-707.
40. Heldal K, Leivestad T, Hartmann A, Svendsen MV, Lien BH, Midtvedt K. Kidney transplantation in the elderly--the Norwegian experience. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. mars 2008;23(3):1026-31.
41. Rao PS, Merion RM, Ashby VB, Port FK, Wolfe RA, Kayler LK. Renal Transplantation in Elderly Patients Older Than 70 Years of Age: Results From the Scientific Registry of Transplant Recipients: *Transplantation*. avr 2007;83(8):1069-74.
42. Chavalitdhamrong D, Gill J, Takemoto S, Madhira BR, Cho YW, Shah T, et al. Patient and graft outcomes from deceased kidney donors age 70 years and older: an analysis of the Organ Procurement Transplant Network/United Network of Organ Sharing database. *Transplantation*. 15 juin 2008;85(11):1573-9.
43. Maanaoui M. Pronostic de 116 greffes rénales issues de donneurs cadavériques âgés de plus de 70 ans : une étude rétrospective et monocentrique [Internet] [Thèse d'exercice]. [Lille, France]: Université de Lille 2; 2018. Disponible sur: <http://pepite.univ-lille2.fr/notice/view/UDSL2-workflow-9787>
44. Fabrizii V, Kovarik J, Bodingbauer M, Kramar R, Hörl WH, Winkelmayr WC. Long-term patient and graft survival in the eurotransplant senior program: a single-center experience. *Transplantation*. 15 sept 2005;80(5):582-9.
45. Blosser CD, Huverserian A, Bloom RD, Abt PD, Goral S, Thomasson A, et al. Age, exclusion criteria, and generalizability of randomized trials enrolling kidney transplant recipients. *Transplantation*. 27 avr 2011;91(8):858-63.
46. Sørensen SS. Rates of renal transplantations in the elderly—data from Europe and the US. *Transplant Rev*. oct 2015;29(4):193-6.
47. Ponticelli C, Podestà MA, Graziani G. Renal transplantation in elderly patients. How to select the candidates to the waiting list? *Transplant Rev Orlando Fla*. oct 2014;28(4):188-92.

48. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol.* nov 1994;47(11):1245-51.
49. Jassal SV, Schaubel DE, Fenton SSA. Predicting mortality after kidney transplantation: a clinical tool. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* nov 2005;18(11):1248-57.
50. Gill JS, Schaeffner E, Chadban S, Dong J, Rose C, Johnston O, et al. Quantification of the Early Risk of Death in Elderly Kidney Transplant Recipients: Early Risk of Death in the Elderly. *Am J Transplant.* févr 2013;13(2):427-32.
51. Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Hanson JA, Kaplan B. Exponentially increased risk of infectious death in older renal transplant recipients. *Kidney Int.* avr 2001;59(4):1539-43.
52. Trouillhet I, Benito N, Cervera C, Rivas P, Cofán F, Almela M, et al. Influence of age in renal transplant infections: cases and controls study. *Transplantation.* 15 oct 2005;80(7):989-92.
53. Martins PNA, Pratschke J, Pascher A, Fritsche L, Frei U, Neuhaus P, et al. Age and immune response in organ transplantation. *Transplantation.* 27 janv 2005;79(2):127-32.
54. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 2 déc 1999;341(23):1725-30.
55. Pérez-Sáez MJ, Arcos E, Comas J, Crespo M, Lloveras J, Pascual J, et al. Survival Benefit From Kidney Transplantation Using Kidneys From Deceased Donors Aged  $\geq 75$  Years: A Time-Dependent Analysis. *Am J Transplant.* sept 2016;16(9):2724-33.
56. Berrut G, de Decker L. [Immunosenescence: a review]. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil.* sept 2015;13 Suppl 2:7-14.
57. Krenzien F, ElKhal A, Quante M, Rodriguez Cetina Biefer H, Hirofumi U, Gabardi S, et al. A Rationale for Age-Adapted Immunosuppression in Organ Transplantation. *Transplantation.* nov 2015;99(11):2258-68.
58. Heinbokel T, Hock K, Liu G, Edtinger K, Elkhall A, Tullius SG. Impact of immunosenescence on transplant outcome. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* mars 2013;26(3):242-53.
59. Chuang FP, Novick AC, Sun GH, Kleeman M, Flechner S, Krishnamurthi V, et al. Graft Outcomes of Living Donor Renal Transplantations in Elderly Recipients. *Transplant Proc.* sept 2008;40(7):2299-302.
60. Tullius SG, Tran H, Guleria I, Malek SK, Tilney NL, Milford E. The combination of donor and recipient age is critical in determining host immunoresponsiveness and renal transplant outcome. *Ann Surg.* oct 2010;252(4):662-74.
61. Tullius SG, Milford E. Kidney allocation and the aging immune response. *N Engl J Med.* 7 avr 2011;364(14):1369-70.
62. Friedman AL, Goker O, Kalish MA, Basadonna GP, Kliger AS, Bia MJ, et al. Renal transplant recipients over aged 60 have diminished immune activity and a low risk of rejection. *Int Urol Nephrol.* 2004;36(3):451-6.
63. Arcos E, Pérez-Sáez MJ, Comas J, Lloveras J, Tort J, Pascual J. Assessing the Limits in Kidney Transplantation: Use of Extremely Elderly Donors and Outcomes in Elderly Recipients. *Transplantation.* avr 2019;1.
64. Wiebe C, Gibson IW, Blydt-Hansen TD, Karpinski M, Ho J, Storsley LJ, et al. Evolution and clinical pathologic correlations of de novo donor-specific HLA antibody post kidney transplant. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* mai 2012;12(5):1157-67.

65. Everly MJ, Rebellato LM, Haisch CE, Ozawa M, Parker K, Briley KP, et al. Incidence and impact of de novo donor-specific alloantibody in primary renal allografts. *Transplantation*. 15 févr 2013;95(3):410-7.
66. Hosseini-Moghaddam SM, Shokoohi M, Singh G, Dufresne SF, Boucher A, Jevnikar A, et al. A Multicenter Case-control Study of the Effect of Acute Rejection and Cytomegalovirus Infection on Pneumocystis Pneumonia in Solid Organ Transplant Recipients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 8 avr 2019;68(8):1320-6.
67. Fishman JA. Infection in Organ Transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2017;17(4):856-79.
68. Shi Y-Y, Hesselink DA, van Gelder T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of immunosuppressive drugs in elderly kidney transplant recipients. *Transplant Rev*. oct 2015;29(4):224-30.
69. Patel SJ, Knight RJ, Suki WN, Abdellatif A, Duhart BT, Krauss AG, et al. Rabbit antithymocyte induction and dosing in deceased donor renal transplant recipients over 60 yr of age. *Clin Transplant*. juin 2011;25(3):E250-256.
70. Gill J, Sampaio M, Gill JS, Dong J, Kuo H-T, Danovitch GM, et al. Induction immunosuppressive therapy in the elderly kidney transplant recipient in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. mai 2011;6(5):1168-78.
71. Laftavi MR, Patel S, Soliman MR, Alnimri M, Kohli R, Said M, et al. Low-dose thymoglobulin use in elderly renal transplant recipients is safe and effective induction therapy. *Transplant Proc*. mars 2011;43(2):466-8.
72. Khanmoradi K, Knorr JP, Feyssa EL, Parsikia A, Jawa P, Dinh D-B, et al. Evaluating safety and efficacy of rabbit antithymocyte globulin induction in elderly kidney transplant recipients. *Exp Clin Transplant Off J Middle East Soc Organ Transplant*. juin 2013;11(3):222-8.
73. Le Meur Y, Büchler M, Mousson C, Albano L, Merville P, Caillard S, et al. Étude randomisée multicentrique de l'utilisation de l'évérolimus dans la transplantation rénale de type « Id for old » (Everold). *Néphrologie Thérapeutique*. sept 2014;10(5):285-6.
74. Kauffman HM, Cherikh WS, Cheng Y, Hanto DW, Kahan BD. Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo malignancies. *Transplantation*. 15 oct 2005;80(7):883-9.
75. Masson P, Henderson L, Chapman JR, Craig JC, Webster AC. Belatacept for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 24 nov 2014;(11):CD010699.
76. Durrbach A, Pestana JM, Pearson T, Vincenti F, Garcia VD, Campistol J, et al. A phase III study of belatacept versus cyclosporine in kidney transplants from extended criteria donors (BENEFIT-EXT study). *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. mars 2010;10(3):547-57.
77. Durrbach A, Pestana JM, Florman S, Del Carmen Rial M, Rostaing L, Kuypers D, et al. Long-Term Outcomes in Belatacept- Versus Cyclosporine-Treated Recipients of Extended Criteria Donor Kidneys: Final Results From BENEFIT-EXT, a Phase III Randomized Study. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2016;16(11):3192-201.
78. Ballew SH, Chen Y, Daya NR, Godino JG, Windham BG, McAdams-DeMarco M, et al. Frailty, Kidney Function, and Polypharmacy: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. févr 2017;69(2):228-36.
79. Pasina L, Brucato AL, Falcone C, Cucchi E, Bresciani A, Sottocorno M, et al. Medication non-adherence among elderly patients newly discharged and receiving polypharmacy. *Drugs Aging*. avr 2014;31(4):283-9.

80. de Decker L, Launay C, Annweiler C, Kabeshova A, Beauchet O. Number of drug classes taken per day may be used to assess morbidity burden in older inpatients: a pilot cross-sectional study. *J Am Geriatr Soc.* juill 2013;61(7):1224-5.
81. Partridge JSL, Harari D, Dhesei JK. Frailty in the older surgical patient: a review. *Age Ageing.* mars 2012;41(2):142-7.
82. Dasgupta M, Rolfson DB, Stolee P, Borrie MJ, Speechley M. Frailty is associated with postoperative complications in older adults with medical problems. *Arch Gerontol Geriatr.* févr 2009;48(1):78-83.
83. Makary MA, Segev DL, Pronovost PJ, Syin D, Bandeen-Roche K, Patel P, et al. Frailty as a predictor of surgical outcomes in older patients. *J Am Coll Surg.* juin 2010;210(6):901-8.
84. McAdams-DeMarco MA, Isaacs K, Darko L, Salter ML, Gupta N, King EA, et al. Changes in Frailty After Kidney Transplantation. *J Am Geriatr Soc.* oct 2015;63(10):2152-7.
85. Dusseux E, Albano L, Fafin C, Hourmant M, Guérin O, Couchoud C, et al. A simple clinical tool to inform the decision-making process to refer elderly incident dialysis patients for kidney transplant evaluation. *Kidney Int.* juill 2015;88(1):121-9.
86. Couchoud C, Labeeuw M, Moranne O, Allot V, Esnault V, Frimat L, et al. A clinical score to predict 6-month prognosis in elderly patients starting dialysis for end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* mai 2009;24(5):1553-61.
87. Segall L, Nistor I, Pascual J, Mucsi I, Guirado L, Higgins R, et al. Criteria for and Appropriateness of Renal Transplantation in Elderly Patients With End-Stage Renal Disease: A Literature Review and Position Statement on Behalf of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association Descartes Working Group and European Renal Best Practice. *Transplantation.* oct 2016;100(10):e55-65.
88. Moore J, He X, Liu X, Shabir S, Ball S, Cockwell P, et al. Mortality prediction after kidney transplantation: comparative clinical use of 7 comorbidity indices. *Exp Clin Transplant Off J Middle East Soc Organ Transplant.* févr 2011;9(1):32-41.
89. Schaenman J, Liao D, Phonphok K, Bunnapradist S, Karlamangla A. Predictors of Early and Late Mortality in Older Kidney Transplant Recipients. *Transplant Proc.* avr 2019;51(3):684-91.
90. Butler JA, Roderick P, Mullee M, Mason JC, Peveler RC. Frequency and impact of nonadherence to immunosuppressants after renal transplantation: a systematic review. *Transplantation.* 15 mars 2004;77(5):769-76.
91. De Geest S, Burkhalter H, Bogert L, Berben L, Glass TR, Denhaerynck K, et al. Describing the evolution of medication nonadherence from pretransplant until 3 years post-transplant and determining pretransplant medication nonadherence as risk factor for post-transplant nonadherence to immunosuppressives: the Swiss Transplant Cohort Study. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* juill 2014;27(7):657-66.
92. De Breucker S. [Oncogeriatrics: An update on recent advances and knowledge]. *Rev Med Brux.* 2016;37(4):360-4.
93. Schold JD, Meier-Kriesche H-U. Which renal transplant candidates should accept marginal kidneys in exchange for a shorter waiting time on dialysis? *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* mai 2006;1(3):532-8.
94. Al-Shraideh Y, Farooq U, Farney AC, Palanisamy A, Rogers J, Orlando G, et al. Influence of recipient age on deceased donor kidney transplant outcomes in the expanded criteria donor era. *Clin Transplant.* déc 2014;28(12):1372-82.
95. Weber M, Faravarddeh A, Jackson S, Berglund D, Spong R, Matas AJ, et al. Quality of life in elderly kidney transplant recipients. *J Am Geriatr Soc.* oct 2014;62(10):1877-82.

96. Humar A, Denny R, Matas AJ, Najarian JS. Graft and quality of life outcomes in older recipients of a kidney transplant. *Exp Clin Transplant Off J Middle East Soc Organ Transplant*. déc 2003;1(2):69-72.
97. Metzger RA, Delmonico FL, Feng S, Port FK, Wynn JJ, Merion RM. Expanded criteria donors for kidney transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2003;3 Suppl 4:114-25.
98. Snanoudj R, Rabant M, Timsit MO, Karras A, Savoye E, Tricot L, et al. Donor-estimated GFR as an appropriate criterion for allocation of ECD kidneys into single or dual kidney transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. nov 2009;9(11):2542-51.
99. Rao PS, Schaubel DE, Guidinger MK, Andreoni KA, Wolfe RA, Merion RM, et al. A Comprehensive Risk Quantification Score for Deceased Donor Kidneys: The Kidney Donor Risk Index: Transplantation. *juill 2009;88(2):231-6*.
100. Isoniemi H, Taskinen E, Häyry P. Histological chronic allograft damage index accurately predicts chronic renal allograft rejection. *Transplantation*. 15 déc 1994;58(11):1195-8.
101. Colussi G, Casati C, Colombo VG, Camozzi MLP, Salerno FR. Renal transplants from older deceased donors: Is pre-implantation biopsy useful? A monocentric observational clinical study. *World J Transplant*. 9 août 2018;8(4):110-21.
102. Meier-Kriesche HU, Ojo A, Hanson J, Cibrik D, Lake K, Agodoa LY, et al. Increased immunosuppressive vulnerability in elderly renal transplant recipients. *Transplantation*. 15 mars 2000;69(5):885-9.
103. Maggiore U, Abramowicz D, Budde K. Renal transplantation in the elderly. *Transplant Rev*. oct 2015;29(4):191-2.
104. Lloveras J, Arcos E, Comas J, Crespo M, Pascual J. A Paired Survival Analysis Comparing Hemodialysis and Kidney Transplantation From Deceased Elderly Donors Older Than 65 Years: Transplantation. *mai 2015;99(5):991-6*.

# Annexes

## Revue de la littérature

### Epidémiologie de l'insuffisance rénale chronique en France et à Nantes

L'insuffisance rénale chronique terminale, définie par un débit de filtration glomérulaire inférieur à 15mL/min, est la conséquence de l'évolution d'une maladie rénale entraînant des lésions irréversibles. Deux traitements de suppléance existent : la transplantation rénale et l'épuration extra-rénale, par hémodialyse ou dialyse péritonéale. En France, un registre exhaustif recueille les données des patients en insuffisance rénale chronique terminale (Réseau Epidémiologie, Information, Néphrologie, *REIN*) et délivre un rapport annuel (1). Selon les données du dernier rapport publié en 2017, 87275 personnes étaient suivies et traitées pour une insuffisance rénale chronique terminale soit une proportion de 1,29 pour 100000 habitants, avec 11543 patients incidents sur l'année. La technique de suppléance était la dialyse pour 55 % d'entre eux et la transplantation pour 45 %, avec 3782 transplantations rénales réalisées dans l'année. On recensait 891 patients décédés dans l'année avec un greffon fonctionnel. En 2017 toujours, dans la région Pays-de-la-Loire (comprenant les CHU de Nantes et d'Angers et quatre CH dotés d'un service de néphrologie), 530 patients débutaient pour la première fois un traitement de l'insuffisance rénale chronique terminale, et 237 transplantations rénales ont été réalisées (2).

Le CHU de Nantes participe également avec plusieurs autres centres de transplantation rénale en France (Hôpitaux de Paris Necker et Paris St-Louis, CHU de Lyon, CHU de Montpellier, CHU de Nancy et CHU de Nice) à la cohorte DIVAT, qui permet le recueil de nombreux paramètres associés à la transplantation rénale et facilite leur exploitation statistique.

## La personne âgée malade

Le concept de fragilité (*frailty*) a émergé chez la personne âgée. La fragilité a été définie comme l'accumulation de déficiences sur plusieurs systèmes, chacune étant non significative isolément (3). Il a notamment été montré que la mortalité, ainsi que le nombre et la durée des hospitalisations, augmentent chez la personne âgée fragile (14,81). Deux modèles ont été proposés pour évaluer la fragilité :

- le FFP (Fried Frailty Phenotype), a été développé en 2001, il est centré sur la fragilité physique (4). Dans ce score, la fragilité était définie comme un syndrome clinique comprenant trois des cinq critères suivants : perte de poids involontaire (plus de 5kg en un an), asthénie (recueillie par auto-questionnaire), fatigabilité au test de force de préhension, faible vitesse de marche (test de marche standardisé), et activité physique faible.
- le FI (Frailty Index, ou Cumulative Deficit Model of Frailty), proposé plus récemment, qui lui prend en compte un large panel de critères généraux et psychologiques (nécessité d'assistance pour les tâches de la vie quotidienne, perception de l'état de santé et état d'esprit), de critères médicaux (antécédents notamment cardiovasculaires, néoplasiques, pulmonaires, arthrite, calcul du score MMSE ...) ainsi que certaines impotences fonctionnelles (5,6). Quarante items sont au total pris en compte.

Les cinq items du FFP sont inclus dans le calcul du FI. Certains éléments communs sont ainsi au cœur de ces deux modèles, notamment la masse musculaire et la sarcopénie évaluées par le test de force de préhension, ainsi que la malnutrition et la cachexie. S'ils permettent, notamment pour le FI, une évaluation globale de la personne âgée, leur application en routine clinique est limitée par le nombre important d'éléments à recueillir, en dehors d'une consultation dédiée.

La prévalence de la fragilité est estimée de 4 à 16 % chez les personnes de plus de 65 ans, mais est bien plus élevée chez les patients insuffisants rénaux, estimée jusqu'à plus de 60 % en dialyse (7–9). La fragilité grève le pronostic de ces patients, puisqu'elle représente un facteur de risque d'effets indésirables à tous les stades de la maladie rénale chronique, et est associée à la dégradation de la fonction rénale (78). Malgré ces éléments, la fragilité a été peu étudiée jusqu'à présent chez les patients âgés de néphrologie, en particulier en insuffisance rénale chronique terminale ou dans le contexte de transplantation rénale (10,29). Ainsi, les recommandations de l'ERBP chez les patients âgés insuffisants rénaux chroniques ne sont pas en faveur de l'utilisation d'un score en particulier. Certaines études (notamment en transplantation thoracique) suggèrent d'incorporer le concept de fragilité dans les scores d'attribution, qui ne contiennent actuellement que l'âge comme marqueur de fragilité (14).

### **La personne âgée en insuffisance rénale chronique terminale**

La population générale vieillit, comme le confirme régulièrement des données notamment de l'INSEE : ainsi, selon les dernières projections, la proportion de personnes âgées de 75 ans et plus augmentait de 6,8 % en 1990 à 9,1 % en 2015, et pourrait atteindre 15,6 % à l'horizon 2050. Cet enjeu se retrouve également dans la prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale traitée : on note une augmentation à la fois en valeur absolue et en proportion des patients incidents âgés de plus de 65 ans (5839 patients soit 60,9 % en 2011, 7435 patients soit 64,4 % en 2017). Plus de 50 % des initiations d'épuration extra-rénale en France concernent des patients âgés de plus de 70 ans (l'âge médian à l'initiation de la dialyse est actuellement de 71,4 ans) (1,36), et en 2017, près de 40 % des patients incidents en insuffisance rénale chronique terminale traitée (comprenant la transplantation et la dialyse) étaient âgés de plus de 75 ans.

Le patient âgé en néphrologie est particulièrement exposé à la fragilité, notamment du fait d'une diminution des apports énergétiques (diminution des apports alimentaires en parallèle de la dégradation de fonction rénale) et de l'activité physique, d'une inflammation chronique, de comorbidités surajoutées (en particulier cardiovasculaires), d'une polymédication ... Les mesures hygiéno-diététiques demandées aux patients (notamment une alimentation hypophosphatémiante) contre-balaçent la difficulté à maintenir des apports alimentaires protidiques et énergétiques suffisants. De plus, chez le patient dialysé, il existe une perte d'acides aminés inévitable.

### **Problématique de la transplantation chez la personne âgé**

En transplantation rénale également, la proportion de receveurs âgés augmente. Le nombre de patients âgés de plus de 65 ans inscrits sur liste d'attente est passé de 707 sur la période 1996-2003 à 6063 sur la période 2012-2017 (2,15). L'inscription sur liste des patients très âgés reste encore difficile, parfois en raison d'une réticence de leur praticien ou souvent de comorbidités contre-indiquant la transplantation (notamment antécédents de néoplasie) (16). La qualification de certains donneurs décédés en tant que « donneurs à critères élargis » (ECD en anglais) a été un premier moyen d'améliorer l'accès à la transplantation des receveurs âgés, initialement mis en place par le réseau américain de transplantation (UNOS / OPTN) (17). Ces critères sont soit un âge du donneur > 60 ans, soit un âge du donneur > 50 ans avec 2 critères parmi les 3 suivants : décès lié à un accident vasculaire cérébral, antécédent d'HTA, créatinine > 132 µmol/L (18,97). L'âge pour la qualification en ECD est donc relativement bas, et les donneurs ECD représentent ainsi maintenant plus de la moitié des reins greffés issus de donneurs décédés (2). D'autres données montrent que les greffons issus de donneurs âgés sont plus sensibles aux lésions d'ischémie-reperfusion induites par le processus de transplantation.

Certaines stratégies de transplantation, que l'on pourrait qualifier d'« alternatives », ont depuis été mises en place pour faciliter l'accès à la greffe et les résultats après transplantation des patients les plus âgés (19,20) :

- les stratégies de transplantation « old-for-old » : en effet, l'âge moyen des greffons issus de donneurs en mort encéphalique en 2017 était de 58,3 ans contre 41,5 ans en 2000, et 20 % de ces donneurs étaient âgés de plus de 75 ans. Cette stratégie repose sur un principe d'allocation des greffons de donneurs âgés de plus de 65 ans à des receveurs également âgés de plus de 65 ans, stratégie mise en place par l'Eurotransplant Senior Program en 1999, avec deux particularités : l'absence de prise en compte des incompatibilités HLA (supposant donc l'absence d'immunisation du receveur) et la favorisation d'un « circuit court » (transplantations uniquement locales) pour favoriser une ischémie froide courte. Ce programme est en place dans huit pays d'Europe Centrale, mais ne concerne pas la France (21,37,44). Le score d'attribution français (mis à jour en 2015) prend aussi en compte l'âge, notamment en limitant le différentiel d'âge entre donneur et receveur à 15 ans chez les receveurs de plus de 50 ans, ainsi en 2017, 84 % des greffons issus de donneurs âgés de plus de 65 ans étaient attribués à des receveurs de plus de 65 ans (2).
- la bigreffe, consistant à attribuer à un receveur les deux reins d'un donneur considéré de moins bonne qualité, et pour qui les greffons auraient été rejetés (98). 35 procédures ont été réalisées en France en 2017 (22).
- l'utilisation de scores pour prédire le risque d'échec du greffon selon les paramètres du donneur, comme le KDPI (Kidney Disease Profile Index), lui-même dérivé du KDRI (Kidney Disease Risk Index) (25,99). Ces scores sont pris en compte dans l'attribution des greffons aux Etats-Unis.

- la réalisation de biopsie du greffon pré-implantatoire, proposée notamment chez le donneur à critères élargis ou le donneur décédé à coeur arrêté, avec calcul de scores histologiques permettant une aide à la décision de greffer ou non l'organe. Ces scores, comme celui développé par Pirani (23), ou le score CADI (Chronic Allograft Damage Index) (100) sont utilisés comme simples indicateurs de la qualité du greffon, leur utilité en routine n'est pas encore démontrée (101). Une étude réalisée en 2008 à l'hôpital Necker montrait, sur 313 biopsies pré-implantatoires réalisées chez des donneurs âgés de plus de 50 ans, les paramètres histologiques (glomérulosclérose, score de Pirani, score CADI) étaient significativement associés à la fonction du greffon, contrairement aux scores cliniques (24).
- l'utilisation de machines de perfusion notamment sur les greffons issus de donneurs à critères élargis, permettant une meilleure préservation du parenchyme rénal en limitant notamment les lésions d'ischémie – reperfusion (26).
- l'utilisation de protocoles d'immunosuppression plus souples et allégés, en raison du risque immunologique plus faible et du risque de iatrogénie plus élevé (27,102).

Sur le plan immunologique, le vieillissement est responsable d'une perte progressive d'efficacité du système immunitaire, appelée immunosénescence, et qui prédomine sur l'immunité adaptative, même si l'immunité innée est également affectée (56,57). Cette altération du système immunitaire liée à l'âge est responsable d'un risque infectieux accru, mais pourrait être protectrice des lésions de rejet (53,58). En parallèle, il existe un état pro-inflammatoire chronique lié à l'âge, à l'insuffisance rénale chronique et à la dialyse chronique, aux comorbidités notamment cardio-vasculaires et aux épisodes infectieux répétés qui pourrait sensibiliser le système immunitaire. Chez le receveur âgé, le risque de rejet est moins important que chez le sujet jeune, mais les conséquences de l'immunosuppression et en particulier du traitement du rejet aigu sont plus délétères à un âge avancé, notamment du fait

des risques infectieux et néoplasiques associés, et des maladies liées à l'inflammation comme le diabète post-transplantation (57,64). En revanche, la greffe d'un organe âgé à un receveur jeune est plus à risque de rejet aigu (42,60,61). Le calcul du KDRI mentionné plus haut en est une illustration, puisque fortement pondéré par l'âge, et montre une augmentation du risque de perte de greffon en parallèle de l'âge des donneurs (99).

### **Littérature de la transplantation chez le sujet âgé**

De nombreuses études récentes étudient la transplantation rénale chez le sujet âgé (103), et son bénéfice comparativement à la dialyse est, comme dans la population générale, désormais prouvé dans cette catégorie de patients (30,54). Cependant, le critère d'âge retenu pour définir un sujet « âgé » n'est pas consensuel et varie d'une étude à l'autre. A l'étranger, la limite d'âge la plus fréquemment choisie chez les receveurs est de 60 ans (âge qui correspond chez le donneur à un ECD). En 2015 notamment, Lloveras et al. étudiaient sur une période de 20 ans les résultats de transplantation à partir de donneurs décédés âgés de plus de 65 ans : 823 receveurs (âgés en moyenne de 61,6 ans) étaient comparés après appariement à des patients dialysés et inscrits sur liste d'attente de transplantation ; les patients transplantés avaient une survie patient plus élevée, avec un risque de décès 2,66 fois plus élevés chez les patients dialysés (104). En 2017, une série italienne rétrospective étudiait 452 receveurs de plus de 60 ans avec une survie patient à 1 an de 98,7 % et une survie greffon à 94,4 %, et montrait que l'âge était un facteur de risque indépendant seulement pour la survie patient ( $p=0,008$ ) et la survie greffon ( $p=0,002$ ) (30). Cette étude a pour intérêt d'être réalisée dans un des pays les plus âgés d'Europe, mais son principal biais est de n'avoir été réalisée que dans deux centres qui différaient franchement sur le traitement immunosuppresseur utilisé, et avec un taux élevé de bigreffe (37,6%). Parmi les études ayant étudié des patients d'âge plus avancé, Karim et al. en 2014 rapportaient les données issues de registre de transplantation en Angleterre, avec au total 19103 receveurs dont 600 âgés de 70 ans et plus (35). La mortalité

augmentait avec l'âge des receveurs, et atteignait 11,9 % à un an et 32,2 % au cours du suivi chez les receveurs de plus de 70 ans ; les trois causes de décès les plus fréquentes étaient les causes cardiovasculaires, infectieuses et néoplasiques. Certaines études ont aussi mis en évidence le bénéfice de la transplantation chez le sujet âgé, en montrant que parmi les patients transplantés à partir d'un donneur âgé, les receveurs âgés avaient une survie du greffon au moins équivalente, voire meilleure que les receveurs plus jeunes, après ajustement sur les décès avec greffon fonctionnel (42,60–62).

L'expérience de notre centre montre que plus de 25 % de nos receveurs sont âgés au moment de la transplantation de plus de 60 ans, et la proportion est croissante avec les années (48 % en 2018). En France, certaines études ont analysé les données de la transplantation rénale chez des patients plus âgés (receveurs de plus de 70 ans (30,37–39), donneurs de plus de 70 ans (42,43)). En 2019 notamment, Lemoine et al. rapportaient les résultats de 171 receveurs âgés de plus de 70 ans, avec une survie patient à un an de 90,1 % et à 5 ans de 68,1 %, les causes de décès les plus fréquemment retrouvées étaient infectieuses (47,5 %), cardiovasculaires (25%) et néoplasiques (15%) (36). Les complications étaient fréquentes : 20,9 % de rejets dans la première année, 83,2 % de complications infectieuses, 45,1 % d'évènements cardiovasculaires. Cependant, très peu de centres rapportent leur expérience de transplantation chez des sujets que l'on pourrait qualifier de très âgés (34). Nous avons donc initié notre étude en fixant chez les receveurs une limite d'âge de 75 ans, ce seuil correspondant classiquement à celui retenu pour parler de patient gériatrique. Une des difficultés majeures des études de bénéfice et de morbidité en transplantation (rénale) est de définir un groupe de comparaison :

- les patients du même âge mais en dialyse : les patients en dialyse sont souvent plus graves et présentent éventuellement des contre-indications à la transplantation (néoplasiques ou liées à des comorbidités trop lourdes) ;

- les patients du même âge sur liste d'attente : qui posent le problème du délai d'attente variable d'un patient à l'autre, d'une durée d'inscription sur liste également variable, certains patients étant pré-emptifs et d'autres dialysés, mais présente l'avantage de ne considérer que des patients chez qui la transplantation est envisageable ;
- les patients transplantés mais d'âge différent.
- de plus, les patients âgés sont parfois écartés des études en transplantation rénale, limitant l'extrapolabilité des résultats à cette catégorie de patients (45).

Nous avons mené une étude de cohorte multicentrique, évaluant la morbidité et la mortalité après transplantation rénale chez des patients âgés de 75 ans et plus, et comparés à des patients âgés de 70 à 74 ans.

## Tableaux complémentaires

Statut sérologique	Tous (n=767)			70-74 ans (n=511)			>75 ans (n=256)			p-value
	NA	n	%	NA	n	%	NA	n	%	
Sérologie CMV du receveur positive	18	500	66,8	13	324	65,1	5	176	70,1	0,191
Sérologie EBV du receveur positive	19	733	98,0	14	492	99,0	5	241	96,0	<b>0,014</b>
Sérologie HCV du receveur positive	17	18	2,4	13	14	2,8	4	4	1,6	0,434
Sérologie AgHBs du receveur positive	18	12	1,6	12	8	1,6	6	4	1,6	1,000
Sérologie AcHBs du receveur positive	19	423	56,6	13	300	60,2	6	123	49,2	<b>0,005</b>
Sérologie HIV du receveur positive	16	3	0,4	10	2	0,4	6	1	0,4	1,000
Sérologie CMV du donneur positive	11	473	62,6	8	318	63,2	3	155	61,3	0,657
Sérologie EBV du donneur positive	21	721	96,6	16	482	97,4	5	239	95,2	0,184
Sérologie HCV du donneur positive	11	8	1,1	8	6	1,2	3	2	0,8	0,725
Sérologie AgHBs du donneur positive	10	4	0,5	7	2	0,4	3	2	0,8	0,605
Sérologie AcHBs du donneur positive	206	102	18,2	159	71	20,2	47	31	14,8	0,141

**Tableau S1.** Statut sérologique des donneurs et des receveurs au moment de la transplantation.

Caractéristiques des rejets	70-74 ans (n=95)		>75 ans (n=40)	
	n	%	n	%
Type de rejet	79		32	
<i>Borderline</i>	32	40,5	16	50
<i>Cellulaire</i>	29	36,7	7	21,9
<i>Humoral</i>	14	17,8	8	25
<i>Mixte</i>	4	5,1	1	3,1
Traitement du rejet	95			
<i>Abstention</i>	26	27,4	12	30
<i>Corticoïdes</i>	49	51,6	20	50
<i>Anti-thymoglobuline</i>	7	7,4	5	12,5
<i>Echanges plasmatiques / Rituximab</i>	13	13,7	3	7,5
Traitement du rejet (borderlines exclus)	63		24	
<i>Abstention</i>	6	9,5	7	29,2
<i>Corticoïdes</i>	37	58,7	9	37,5
<i>Anti-thymoglobuline</i>	7	11,1	5	20,8
<i>Echanges plasmatiques / Rituximab</i>	13	20,6	3	12,5

**Tableau S2.** Caractéristiques des rejets et traitements associés.

Survie composite	Délai post-transplantation					
	3 mois	6 mois	12 mois	2 ans	5 ans	10 ans
<b>70-74 ans</b>						
Taux de survie	92,0%	90,1%	84,3%	78,2%	60,0%	23,9%
Nombre de patients à risque	445	426	373	287	120	20
<b>75 ans et plus</b>						
Taux de survie	89,5%	86,9%	81,7%	71,2%	52,8%	23,4%
Nombre de patients à risque	210	195	166	113	34	5

**Tableau S3.** Taux de survie composite (survie greffon ou survie patient) selon le délai post-transplantation.

Traitements	Patients vivants (n=159)		Patients décédés (n=79)		p-value
	NA	Nombre	NA	Nombre	
Traitements prescrits avant transplantation	35	9,58	48	9,39	0,770
Traitements prescrits à 1 an	17	9,39	24	9,76	0,414
Patients sous AVK avant transplantation	32	16,53%	45	29,41%	0,141
Patients sous AVK à 1 an	1	31,01%	6	34,25%	0,630

**Tableau S4.** Nombre de traitements prescrits et pourcentage de patients sous AVK avant et à 1 an post-transplantation, en fonction du statut décédé ou non à la fin du suivi.

Auteur	Année	Pays	Âge seuil	Effectif	Résultats	Réf
Adani et al.	2019	Italie	65 ans	109 receveurs (1ère greffe), séparés en 2 groupes (65-70 et 71-76 ans)	Mortalité globale 39 % (infection 42 %, néoplasie 23 %, cardiaque 14%) Moins bonne survie greffon et patient dans le groupe des plus âgés	31
Boesmüller et al.	2011	Autriche	70 ans	19 receveurs (protocole old-to-old), comparés aux receveurs <70 ans	Survie greffon censurée des décès à 1 et 5 ans : 100 % et 82 % vs 98,1 % et 92,7 % Décès : le plus souvent cause cardiaque	37
Dempster et al.	2013	Ecosse	65 ans	59 receveurs, comparés à des receveurs 45-64 ans et <45 ans	Survie greffon à 1 an comparable (88,1%), mortalité à 1 an plus élevée (6,8%) Moins de rejets et plus de réhospitalisations chez les >65 ans	32
Fabrizzi et al.	2004	Autriche	65 ans	151 receveurs, comparés à des receveurs 60-64 ans et 50-59 ans	Même survie greffon à 5 ans dans les 3 groupes Même survie patient vs 60-64 ans et tendance non significative vs 50-59 ans	33
Heldal et al.	2008	Norvège	70 ans	301 receveurs (1ère greffe), comparés à des receveurs 60-69 ans et 45-54 ans	Survie greffon après censure des décès comparable à 5 ans dans les 3 groupes	40
Heldal et al.	2009	Norvège	70 ans	354 receveurs (1ère greffe), comparés à des receveurs 60-69 ans et 45-54 ans	Facteurs prédictifs mortalité chez >70 ans : rejet aigu <90 jours, durée dialyse, âge donneur >60 ans Pas d'association avec score de Charlson (mais oui dans les deux autres groupes)	38
Karim et al.	2014	Angleterre	70 ans	600 receveurs (dont 11 âge > 80 ans)	32 % de décès les plus fréquentes : cardiaque (21 %), infectieuse (21 %), néoplasique (20%)	35
Legat et al.	2018	France	70 ans	Etude basée sur registre REIN 877 receveurs comparés aux dialysés	Risque mortalité plus bas qu'en dialyse des M3, mais sur-risque initial vs liste d'attente Mortalité associée à diabète, durée prolongée dialyse, comorbidités cardiovasculaires	39
Lemoine et al.	2019	France	70 ans	171 receveurs	Survie greffon censurée des décès à 1, 3, 5 ans : 82,6 %, 78,7 %, 75,4 %. Mortalité à 1 an de 9,9 % Facteurs associés à mortalité : arythmie, FEVG<56 %, rejet aigu, immunisation HLA	36
Lloveras et al.	2015	Espagne	-	Donneurs de plus de 65 ans 823 receveurs appariés aux dialysés	Survie patient à 1, 5, 10 ans des greffés meilleure que celle des dialysés sur liste d'attente Risque de décès x2.66 pour les patients restés en dialyse	104
McAdams-DeMarco et al.	2014	USA	65 ans	Etude de cohorte sur 30207 receveurs	Augmentation x5 entre 1990 et 2011 du nombre de receveurs >65 ans Meilleure survie patient (+57%) et greffon (+65%) des receveurs de 2009-11 vs 1990-93	15
Rao et al.	2007	USA	70 ans	Etude de registre sur 2438 receveurs, dont 450 de plus de 75 ans	Risque décès 41 % plus bas vs liste d'attente Bénéfice maintenu si ECD, diabète, HTA	41
Sener et al.	2009	USA	65 ans	468 receveurs, dont 60 de plus de 75 ans	Survie greffon à 1 an = 83 % Même survie greffon que jeunes adultes	34

**Tableau S5. Principales études publiées concernant des receveurs de transplantation rénale âgés de plus de 65 ou 70 ans.**



UNIVERSITÉ DE NANTES  
FACULTÉ DE MÉDECINE

## AUTORISATION DE SOUTENANCE DE THÈSE EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

N° Etudiant : e14E789R

NOM de naissance : DUJARDIN

Prénom : Amaury

En D.E.S de : Néphrologie

Né(e) le 03/01/1991 à Saint-Omer

Département : 62

De nationalité : Française

Soutiendra le 11/10/2019, de 14h45 à 15h45, Faculté de Pharmacie - 9 rue Bias - Salle 102

Le sujet suivant :

**Transplantation rénale chez le sujet de plus de 75 ans, dans 6 centres français : aspects épidémiologiques, devenir à court et moyen terme.**

### COMPOSITION DU JURY

Intitulé, NOM, Prénom	Grade	Coordonnées	Tampon et Signature
<b>PRÉSIDENT DU JURY</b> Professeur Maryvonne HOURMANT	PU-PH	CHU Nantes Néphrologie 44093 NANTES maryvonne.hourmant@chu-nantes.fr	 Professeur Maryvonne HOURMANT N° Ordre 3495 Néphrologie-Immunoallergologie Clinique CHU - Hôtel Dieu 30, boulevard Jean Monnet 44093 NANTES CEDEX 1
<b>DIRECTEUR DE THÈSE</b> Docteur Claire GARANDEAU	Autre	CHU Nantes Néphrologie 44093 NANTES Claire.GARANDEAU@chu-nantes.fr	 Docteur Claire GARANDEAU Néphrologie-Immunoallergologie Clinique CHU Hôtel Dieu 44093 NANTES CEDEX 1
<b>MEMBRES</b> Professeur Laure DE DECKER	PU-PH	CHU Nantes Gériatrie 44093 NANTES laure.dedecker@chu-nantes.fr	 <b>EQUIPE MOBILE GÉRIATRIQUE</b> RCH Est - Hôtel Dieu Pôle Gériatrie Clinique 44093 NANTES Ceux
Professeur Georges KARAM	PU-PH	CHU Nantes Urologie 44093 NANTES georges.karam@chu-nantes.fr	 CLINIQUE UROLOGIQUE CHU 44093 NANTES
Docteur Sophie LIMOU	Autre	CHU Nantes / INSERM UMR 1064 44093 NANTES sophie.limou@chu-nantes.fr	

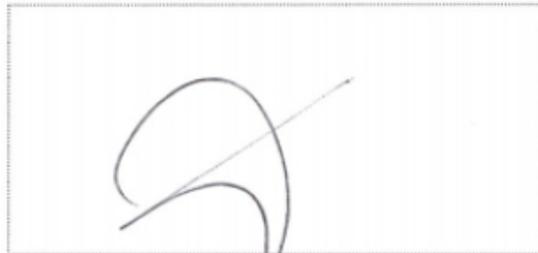
## Signatures

**Vu, le Président du Jury,**



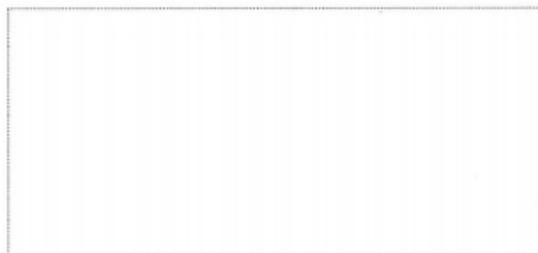
Professeur Maryvonne HOURMANT

**Vu, le Directeur de Thèse,**



Docteur Claire GARANDEAU

**Vu, le Doyen de la Faculté,**



Professeur Pascale JOLLIET

**Titre de Thèse : TRANSPLANTATION RÉNALE CHEZ LE SUJET DE PLUS DE 75 ANS, DANS SIX CENTRES FRANÇAIS : ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES, DEVENIR À COURT ET MOYEN TERME**

---

**RESUME**

**Introduction** : le vieillissement de la population générale se ressent aussi en transplantation rénale, l'âge moyen des receveurs augmentant d'année en année. Cette étude multicentrique rapporte les résultats de transplantation rénale chez des receveurs de 75 ans et plus. **Méthodes** : tous les patients transplantés d'un rein entre le 1er janvier 2000 et le 31 mars 2018 et âgés de plus de 75 ans au moment de la greffe ont été inclus, et leurs résultats ont été comparés à ceux des receveurs âgés de 70 à 74 ans. **Résultats** : 256 receveurs de 75 ans et plus ont été comparés à 511 receveurs de 70 à 74 ans. Nous ne notons pas de différence significative sur la survie greffon et la survie patient, qui étaient à un an de 92,4 % et 97 % dans le groupe « >75 ans » contre 94,4 % et 97,6 % dans le groupe « 70-74 ans ». L'incidence de rejet à un an et de complications post-transplantation étaient également comparables. **Conclusion** : les résultats de transplantation rénale chez des receveurs très âgés sont comparables à ceux des transplantés rénaux de tout âge. L'âge per se ne doit pas contre-indiquer la transplantation, mais impose une évaluation globale tenant compte des comorbidités du patient.

---

**MOTS-CLES**

TRANSPLANTATION RÉNALE, VIEILLISSEMENT RÉNAL, SUJET ÂGÉ, MORTALITÉ