

**UNIVERSITE DE NANTES**

—————  
**FACULTE DE MEDECINE**  
—————

Année 2008

N° 165

**THESE**

Pour le

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

DES de NEPHROLOGIE

Par

*Alexandre DUFAY*

Né le 29 juillet 1979 à Roubaix

—————  
Présentée et soutenue publiquement le *31 octobre 2008*  
—————

**FONCTION RENALE CHEZ LES DONNEURS VIVANTS  
A MOYEN TERME**

—————  
Président : Monsieur le Professeur Jacques DANTAL

Directeur de thèse : Madame le Professeur Maryvonne HOURMANT

# **PLAN**

## **INTRODUCTION**

LA TRANSPLANTATION

LA PLACE DU DONNEUR VIVANT EN TRANSPLANTATION RENALE

1) Les Chiffres

- A. A l'étranger
- B. En France

2) Les avantages de la transplantation à partir de donneur vivant

LA SELECTION DU DONNEUR VIVANT

1) L'éthique  
2) L'évaluation et les critères de sélection

- A. Les contre-indications au don
- B. Les critères de sélection

## **MATERIEL ET METHODES**

- I. LES CRITERES DE SELECTION DES DONNEURS INCLUS DANS L'ETUDE
- II. LES DONNEES
- III. LA MESURE DE LA FONCTION RENALE
- IV. LES OUTILS STATISTIQUES

## **RESULTATS**

I. DESCRIPTION DES DONNEES

1) Les méthodes d'estimations par rapport à la clairance isotopique

- A. La clairance isotopique
- B. Evaluation de la corrélation

- 2) Description de la population de donneurs
  - A. Les caractéristiques au moment du don
  - B. La fonction rénale
  - C. La protéinurie et l'albuminurie des 24 heures
  - D. Le bilan lipidique
  
- 3) Selon le seuil de 60 ml/min de clairance de créatinine sur les 91 donneurs.
  - A. A moins de 60 ml/min
    1. La population
    2. La fonction rénale
    3. La protéinurie et l'albuminurie des 24 heures
  
  - B. A plus de 60 ml/min
    1. La population
    2. La fonction rénale
    3. La protéinurie et l'albuminurie des 24 heures
  
  - C. Description des différences entre les 2 groupes

## II. ETUDE DES FACTEURS DE RISQUE D'UNE DIMINUTION DE LA CLAIRANCE DE LA CREATININE A MOINS DE 60 ML/MIN

- 1) Analyse uni variée
- 2) Analyse multi variée
- 3) Construction d'un score pronostique

## DISCUSSION

### I. LA FONCTION RENALE

- 1) Le niveau de la clairance de la créatinine en post don inférieur à 5 ans
- 2) Les méthodes de mesures de la clairance de la créatinine
- 3) Les enjeux du niveau de clairance de la créatinine en post don
  - A. L'insuffisance rénale terminale
  - B. La mortalité
  - C. La morbidité cardiovasculaire
  - D. La protéinurie
  - E. La tension artérielle

II. LES FACTEURS PREDICTIFS

**CONCLUSION**

**BIBLIOGRAPHIE**

**ANNEXES**

# INTRODUCTION

La transplantation à partir d'un donneur vivant est apparue comme une solution à la pénurie d'organes.

Ce type de transplantation dans certains pays représente de 30 à 50 % du nombre annuel total des transplantations. Mais en France, elle progresse de 9 % environ ce qui est peu malgré l'extension de la définition du donneur vivant.

Le risque pris par le donneur peut-être la raison de cette réticence, malgré que la littérature soit rassurante sur la mortalité et la morbidité dont la fonction rénale à court et long terme. (1-7)

Le niveau de fonction rénale en post don est variable dans la littérature. La méta-analyse de Garg et al (8) sur 42 études retrouve un débit de filtration glomérulaire (DFG) à 82 ml/min en moyenne tandis que d'autres études ont un DFG à 60 ml/min en moyenne.

Le but principal de l'étude est d'étudier la fonction rénale dans les 5 premières années post don à partir de la population de donneurs vivants de Nantes depuis 1987 à 2007. On testera la corrélation des formules MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) et Cockcroft-Gault par rapport à un gold standard : la scintigraphie rénale au Chrome 51-EDTA.

Et de déterminer quels sont les facteurs prédictifs d'un débit de filtration glomérulaire inférieur à 60 ml/min et d'essayer d'établir un score pronostique.

En effet, l'insuffisance rénale chronique qui est définie par un débit de filtration glomérulaire inférieur à 60 ml/min selon la classification KDOQI (9) est associée avec un risque plus élevée de morbidité cardiovasculaire.

## LA TRANSPLANTATION RENALE

Le nombre de patients traités au stade terminal d'insuffisance rénale est en croissance continue. La dialyse et la transplantation rénale en sont les traitements.

Cette croissance des patients en insuffisance rénale terminale est de cinq fois la croissance démographique mondiale (1,3%) et continue d'augmenter, ne montrant aucun signe de parvenir à un état d'équilibre dans les deux prochaines décennies.

Les raisons qui contribuent à cette croissance sont généralement considérées comme le vieillissement à l'échelle mondiale, multi-morbidité de la population, l'augmentation espérance de vie des patients traités en insuffisance rénale terminale et l'amélioration de l'accès aux jeunes patients au traitement dans les pays où l'accès à ce jour a été limité.

À la fin de 2001 dans une étude sur 120 pays, 1 479 000 personnes sont en cours de traitement dans le cadre de l'insuffisance rénale terminale.

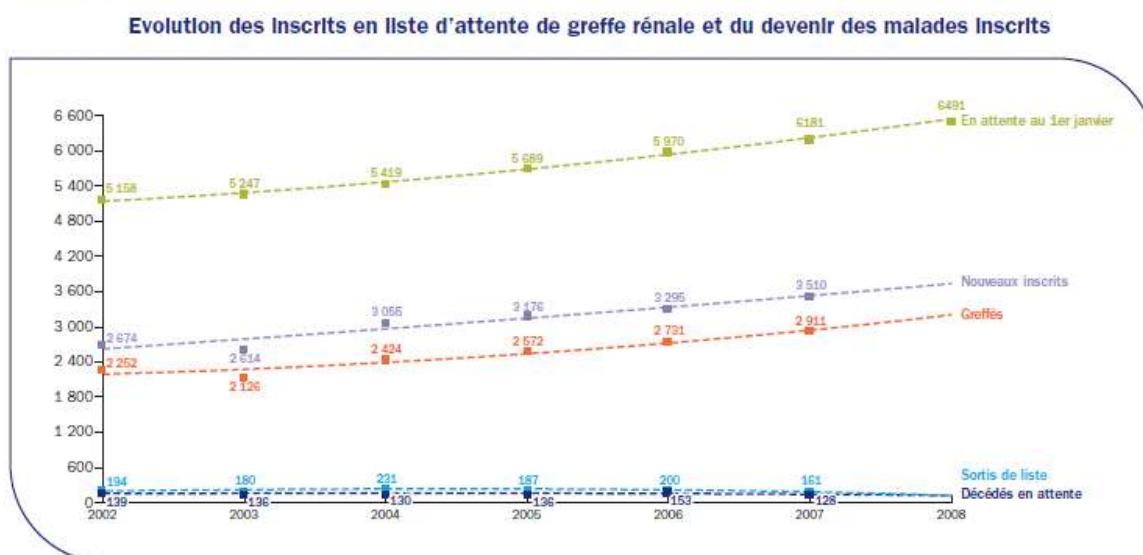
Et une estimation du nombre de patients en insuffisance rénale terminale est portée à 2,5 millions d'ici à 2010. (10)

Selon le rapport REIN 2006 en France, les modalités du traitement de l'insuffisance rénale terminale sont pour 52,8% des patients l'hémodialyse, 4,9% la dialyse péritonéale et 42,3% la transplantation rénale. (11)

Chez les patients avec un stade terminal d'insuffisance rénale, l'allogreffe rénale améliore la qualité de la vie et augmente la survie, par rapport au traitement par la dialyse à long terme. (12-17)

Le nombre d'organes disponibles cadavériques n'est pas allé de pair avec l'augmentation du nombre de patients en attente de transplantation. (14)

En France aussi comme dans le reste du monde, il y a moins de greffons disponibles chaque année (2911) que de nouveaux inscrits sur liste d'attente (3510) et du nombre total d'inscrits en attente (6491) selon le bilan d'activité de greffe en France en 2007. (18) (Graphique 1)



*Graphique 1*

L'expansion rapide du nombre de receveur potentiel, en particulier des patients à haut risque, a augmenté la pression sur les centres de transplantations de mettre au point des critères de sélection pour optimiser l'utilisation des organes.

L'âge des malades était fortement lié à l'inscription sur la liste d'attente de greffe rénale

En France, seulement 14 % des malades présents en dialyse au 31/12/2006 étaient inscrits sur la liste nationale d'attente pour une greffe rénale, 7 % étaient en cours de bilan en vue d'une inscription Parmi les non-inscrits, 81 % l'étaient pour des raisons médicales et 7 % du fait d'un refus du patient. (18)

## **LA PLACE DU DONNEUR VIVANT EN TRANSPLANTATION RENALE**

En décembre 1952, à Paris, était réalisée la première tentative d'allogreffe de l'histoire moderne de la transplantation, et c'était à partir d'un donneur vivant: un jeune garçon atteint d'insuffisance rénale aiguë après néphrectomie sur traumatisme d'un rein unique, reçut un rein prélevé chez sa mère. Malgré le succès de la chirurgie, le receveur décéda après trois semaines des suites d'un rejet irréversible, en l'absence de toute immunosuppression.

Puis la première transplantation réussie a été réalisée à partir d'un donneur vivant HLA-identique entre jumeaux en 1954.

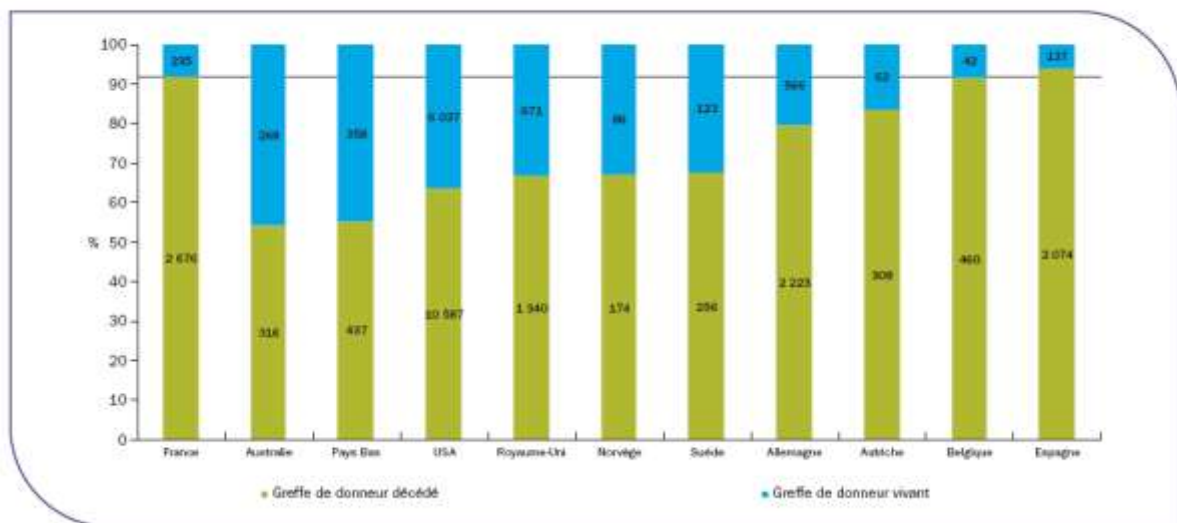
Depuis cet événement médical historique, la transplantation rénale a progressé d'une procédure expérimentale au meilleur traitement pour l'insuffisance rénale terminale.

## 1) Les chiffres

### A. A l'étranger

Le taux de don vivant varie dans le monde, mais dans certains pays occidentaux, il a récemment augmenté : environ 45% en Australie et aux Pays Bas, 36% aux Etats-Unis, 33% au Royaume-Uni. Tandis que dans d'autres comme l'Espagne, il est de 6 % environ en 2007. (15) (Graphique 2)

Activités respectives de greffes rénales de donneur vivant et de donneur décédé dans différents pays en 2007 (représentation des données en pourcentage et affichage du nombre de greffes dans l'histogramme)

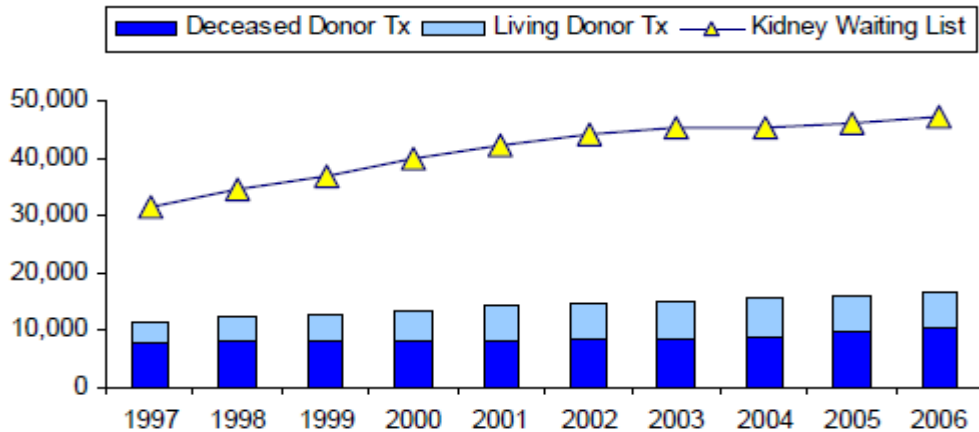


Graphique 2

Aux États-Unis, le nombre annuel de donneur vivant a dépassé le nombre de donneurs décédés depuis 2001, mais le nombre absolu des greffes de donneurs décédés dépasse encore ceux des donneurs vivants. Le nombre de donneurs vivants a plus que doublé, passant de 3933 en 1997 à 6647 en 2004 mais a diminué très légèrement à 6436 en 2006. (19) (graphique 3)

En effet, l'extension de la définition du donneur vivant aux collatéraux a permis cette expansion.





Graphique 3

En outre, des données montrant que les greffes à partir d'un donneur non apparenté ont la même survie que les donneurs apparentés (20) ce qui a permis d'augmenter le nombre de donneurs. Les donneurs non apparentés ont augmenté de 2,5% de tous les donneurs vivants en 1994 à 24% en 2006 aux Etats-Unis. (19)

Cependant, dans certains endroits, comme l'Asie et le Moyen-Orient, il y a beaucoup moins de transplantation à partir de donneurs décédés. Par exemple, en Iran, plus de 95% de l'expérience greffe est faite à partir de donneurs vivants, avec 16000 transplantations faites depuis 1984. (21)

Le don vivant provient d'un patient en meilleure santé et apporte une meilleure survie allogreffe par rapport aux donneurs décédés, en particulier lorsque la transplantation est effectuée avant le début de la dialyse.

Le nombre de patients en attente de transplantation rénale est en augmentation mais il y a une pénurie de greffon.

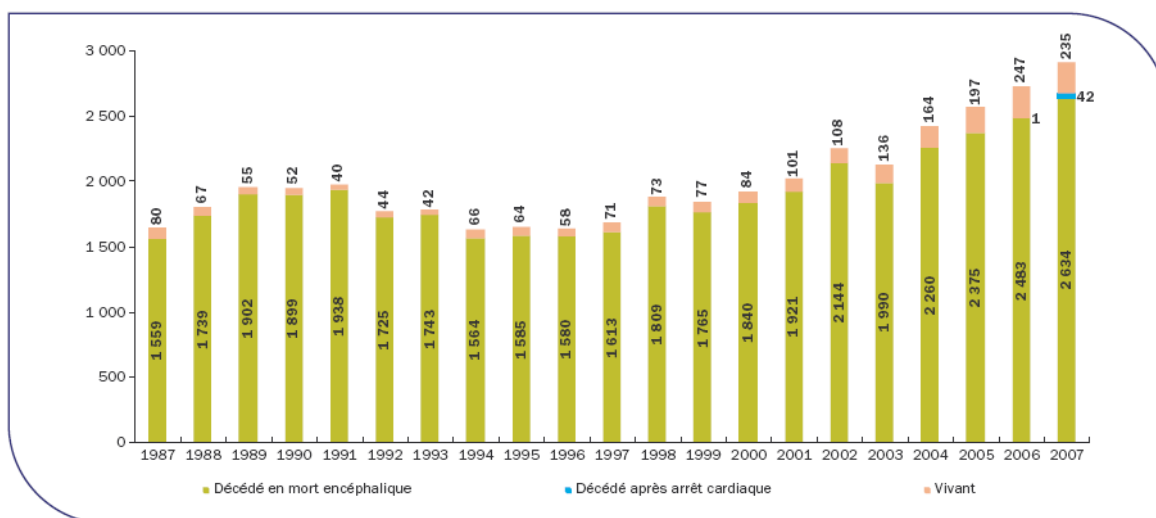
La transplantation à partir d'un donneur vivant est une alternative de choix.

## B. En France

Depuis 1959, année de la première greffe rénale enregistrée dans Cristal en France, un total de 52 488 greffes rénales a été enregistré, ce qui représente l'expérience cumulée globale française en matière de greffe rénale. (Graphique 4)

Le nombre estimé de malades porteurs d'un greffon rénal est de 27 127 au 31 décembre 2007, soit une prévalence de l'ordre de 429,1 par million d'habitants (pmh).

#### Evolution de l'activité de greffe rénale depuis 1987



Graphique 4

En 2007, sur 2 911 greffes rénales, 235 ont été effectuées à partir de donneurs vivants soit 8.1 %. (Graphique 5 et Tableau 1)

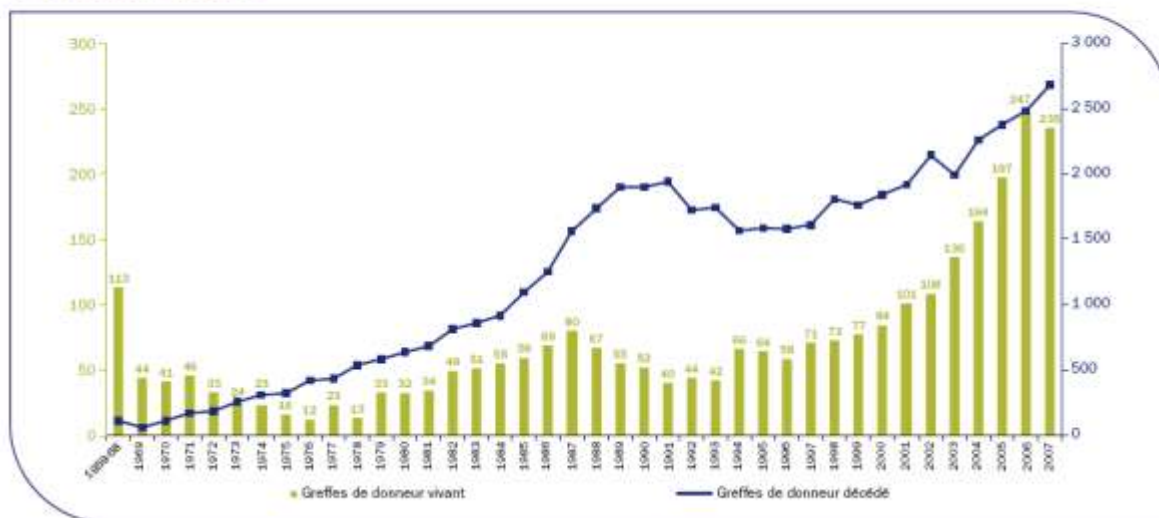
L'activité de greffe rénale à partir de donneurs vivants diminue de 4,9 % par rapport à 2006, et reste très inférieure à l'activité rénale à partir de greffe de donneurs vivants dans la plupart des pays européens et aux Etats-Unis.

La loi de bioéthique modifiée en 2004 permet d'élargir le don aux personnes apparentées mais génétiquement éloignées et aux personnes non apparentées mais affectivement liées au receveur.

Pour ces 235 greffes, le donneur était un ascendant direct du receveur dans 98 cas (41,7 %), un collatéral direct dans 74 cas (31,5 %), un collatéral indirect (oncle, tante ou cousin germain) dans 5 cas (2,1 %), le conjoint dans 43 cas (18,3 %) et une personne pouvant justifier de plus de 2 ans de vie commune avec le receveur dans 6 cas (2,6 %). (8) (Tableau 2)

## Greffe rénale de donneur vivant

Évolution annuelle depuis 1959 du nombre de greffes rénales issues de donneurs vivants et de donneurs décédés



Graphique 5

### Évolution du nombre de greffe rénale de donneur vivant chez les adultes et les enfants de moins de 16 ans

	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Nombre de greffes (dont réalisées chez des enfants âgés de moins de 16 ans au moment de la greffe)	108 (7)	136 (6)	164 (16)	197 (6)	247 (7)	235 (10)

Tableau 1

### Évolution du nombre de greffes rénales avec donneur vivant selon la relation entre le donneur et le receveur

	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Donneur ascendant direct (père, mère)	41	50	60	69	118	98
Donneur collatéral direct (frère, sœur)	47	53	69	81	77	74
Donneur conjoint	14	24	28	39	36	43
Donneur descendant direct (fils, fille)	6	9	5	4	9	7
Donneur ascendant indirect (grand-père, grand-mère)	0	0	0	0	0	1
Donneur collatéral indirect (cousin germain, oncle, tante)	0	0	1	0	5	5
Donneur conjoint vie commune supérieure à 2 ans	0	0	1	4	1	6
Donneur résidu opératoire	0	0	0	0	1	1

Tableau 2

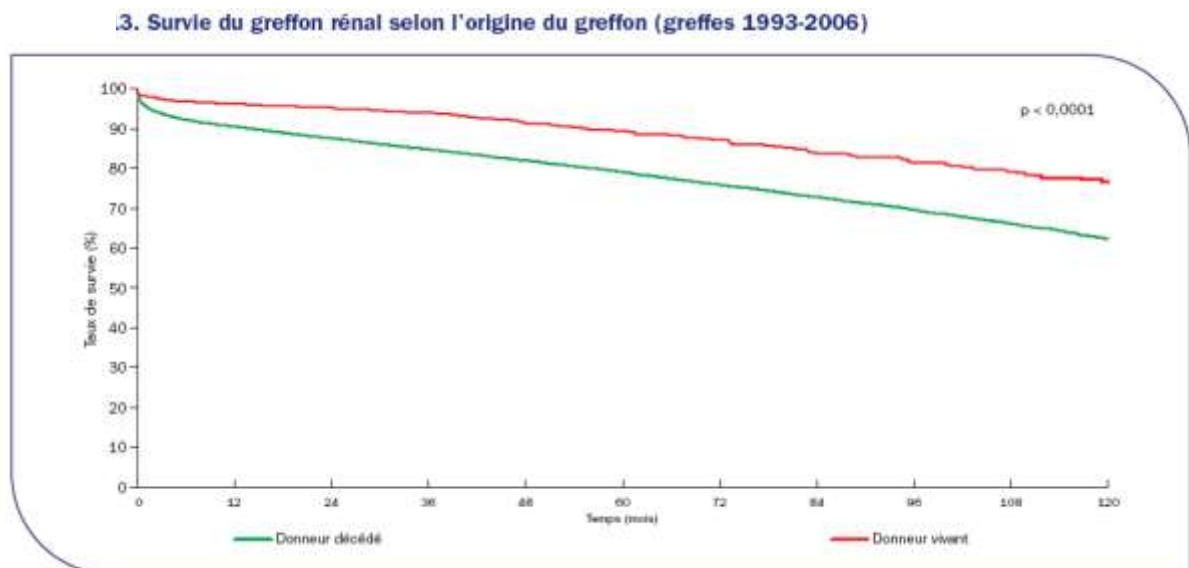
A Nantes, on enregistre 110 greffes à partir de donneurs vivants de 1974 à 2008.

En 2007, il y a eu 16 greffes à partir de donneur vivant ce qui représente environ 10% de l'activité de greffe dans le centre.

### AVANTAGES DE LA TRANSPLANTATION A PARTIR DE DONNEUR VIVANT.

Les résultats de transplantation rénale à partir des donneurs vivants en termes de survie du greffon et du receveur sont supérieurs à ceux issus de donneurs cadavériques.

En France, selon le rapport 2007 de l'agence de biomédecine, le taux de survie d'un greffon issu d'un donneur vivant est de 96.3% à 1an, 89.6% à 5 ans et 76.7% à 10 ans tandis que la survie d'un greffon d'origine cadavérique est de 90.5% à 1 an ,79.1% à 5 ans et 62 .4% à 10 ans. (Graphique 6)(15)



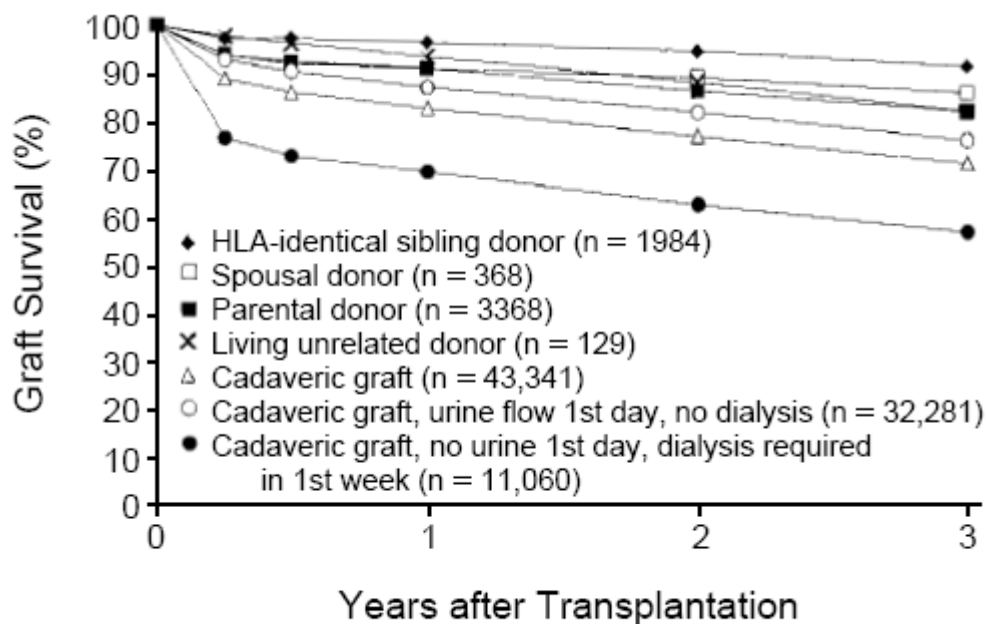
Graphique 6

Les données du registre nord américain (UNOS/OPTN) en 2007 sont en faveur aussi d'un meilleur survie du greffon dans le cadre de la transplantation rénale à partir de donneur vivant : 95.1% à 1 an, 80.3% à 5ans et 57.7% à 10 ans par rapport à la transplantation à partir de donneur cadavérique : 90% à 1 an ,67.5% à 5ans et 41.8% à 10 ans.(19)

En effet, l'étude de Terasaki et al compare le taux de survie de la greffe de donneur apparenté, non apparenté par rapport au greffe de donneur cadavériques à partir des données de l' UNOS en 1995.

Le taux de survie à trois ans était 85 % pour les reins de 368 conjoints, 81 % pour les reins de 129 donneurs vivants non apparentés qui n'ont pas été mariés aux bénéficiaires, 82 % pour les reins de 3368 parents, et 70 % pour 43341 reins cadavériques.

Ils démontrent que le taux de survie du greffon de donneur non apparenté et apparenté est identique et est même supérieur au greffe de rein cadavérique à 3 ans malgré le mismatch HLA (20) (Graphique 7)



Graphique 7

De plus la survie du receveur est meilleure en transplantation à partir de donneur vivant selon le rapport de l'UNOS/OPTN 2007 : 98% à 1an, 90.3% à 5ans et 77% à 10 ans par rapport au receveur de donneur cadavérique : 94.8% à 1an, 80.6% à 5 ans et 60.9% à 10 ans selon le même registre. (19)

Les meilleurs résultats sont dus à différents facteurs :

- Une meilleure qualité du greffon car les critères de sélection du donneur vivant sont stricts permettant de prélever des personnes en excellent états de santé par rapport à certains donneurs cadavériques.
- L'absence de mort encéphalique qui permet de diminuer le risque de séquelles sur le greffon et le retard de démarrage.
- Une plus courte durée de l'ischémie froide et l'absence de retard au démarrage du greffon sont des facteurs influençant sur la survie à long terme du greffon. (20)

- Le caractère programmé de la greffe permettant de limiter les risques péri opératoires dont anesthésiques.
- Le bénéfice de la greffe préemptive sur la survie du greffon. L'absence et la durée de dialyse sont des facteurs influençant le risque de perte du greffon cadavérique. (22,23)

De même dans une étude américaine sur les transplantés rénaux entre 1994 et 1997 à partir de donneurs vivants dont 1819 non dialysés et 6662 dialysés, le risque de perte du greffon était diminué de 52% la première année puis de 82-86% les années suivantes pour les patients non dialysés. Le risque de rejet aigu augmente aussi avec la durée de dialyse. (24)

## **LA SELECTION DU DONNEUR VIVANT**

### **1) L'Ethique**

L'objectif principal de l'évaluation des donneurs vivants est de veiller à l'adéquation de la sécurité et du bien-être des donneurs. Il s'agit d'identifier des contre-indications et des risques médicaux trop importants. Afin d'éviter toute anomalie de bilan qui pourrait augmenter le risque opératoire ou, péri-opératoire ou altérer à long terme l'état de santé du donneur, l'évaluation du potentiel donneur devrait être effectuée conformément à des recommandations et dans une logique à partir de test de dépistage de routine telle que l'examen clinique et biologique standard pour éviter des examens invasifs comme l'imagerie vasculaire ou coûteux comme la scintigraphie rénale.

De plus le don doit répondre à différents critères médicaux mais aussi éthique qui sont:

- Le libre arbitre,
- Le respect de l'autonomie,
- L'absence de nuisance,
- L'existence de bénéfices,
- Le principe de justice.

En France, le principal élément du dispositif législatif et réglementaire concernant les prélèvements sur donneurs vivants est la loi no 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique complétée par le décret no 2005-443 du 10 mai 2005 fixant les ressorts territoriaux et la composition des Comités d'experts.

Les points importants de la révision de la loi bioéthique sont les suivants :

- Création de l'agence de biomédecine qui est informée, préalablement à sa réalisation, de tout prélèvement d'organes à des fins thérapeutiques sur une personne vivante : article L. 1231 alinéa 6.
- L'élargissement du cercle des donneurs : article L 1231—1

- Le prélèvement d'organes sur une personne vivante, qui en fait le don, ne peut être opéré que dans l'intérêt thérapeutique direct d'un receveur.  
Le donneur doit avoir la qualité de père ou de mère du receveur.

Par dérogation, peuvent être autorisés à se prêter à un prélèvement d'organes dans l'intérêt thérapeutique direct d'un receveur :

- son conjoint,
  - ses frères ou sœurs,
  - ses fils ou filles,
  - ses grands-parents,
  - ses oncles ou tantes,
  - ses cousins germains ou cousines germaines,
  - le conjoint de son père ou de sa mère,
  - toute personne apportant la preuve d'une vie commune d'au moins deux ans avec le receveur.
- L'expression du consentement devant le président du tribunal de grande instance
  - L'extension des compétences des comités d'experts : article L1231—1(suite) :

Le donneur vivant est informé des risques qu'il encourt et des conséquences éventuelles du prélèvement par le Comité d'experts sauf dans les cas d'urgence vitale.

L'information porte sur :

- toutes les conséquences prévisibles d'ordre physique et psychologique du prélèvement,
- les répercussions éventuelles du prélèvement sur la vie personnelle, familiale et professionnelle du donneur,
- les résultats attendus de la greffe pour le receveur,
- une interrogation est faite sur la délivrance d'une information écrite.

Le Comité d'experts donne une autorisation de prélèvement postérieurement à l'expression du consentement.

Chaque Comité d'experts est composé de cinq membres (trois médecins, un psychologue et une personne qualifiée en sciences humaines et sociales). Ils ont été nommés par l'arrêté du ministre de la santé du 13 mai 2005, sur proposition de la directrice de l'Agence de la biomédecine. Trois suppléants sont nommés pour chaque titulaire. Il y a huit Comités différents sur l'ensemble du territoire (Nord, Est, Centre-Est, Sud, Ouest, Ile de France - Centre, la Réunion et Antilles-Guyane).

Le don d'organe ne peut avoir lieu que sous réserve de l'autorisation délivrée par un Comité d'experts indépendant.

Il doit rencontrer chaque donneur potentiel (à l'exception du père et de la mère) et est chargé de plusieurs missions :

- informer le donneur des risques qu'il encourt et des conséquences et répercussions éventuelles d'ordre physique, psychologique, sur sa vie personnelle, familiale et professionnelle.

L'information porte également sur les résultats qui peuvent être attendus de la greffe pour le receveur. Il est bien évident que cette information ne remplace pas celle qui a été délivrée au préalable par les équipes médicales et chirurgicales qui suivent les patients.

- vérifier que l'information est bien comprise.
- s'assurer qu'il n'existe pas de réticence inavouée pour le don, que le donneur vivant est véritablement libre de sa décision et ne fait pas l'objet de pressions.

La décision du Comité d'experts, qu'elle soit positive ou négative, n'a pas à être motivée.

- L'obligation d'information des insuffisants rénaux chroniques évoluant vers le stade terminal sur la greffe avec donneur vivant en même temps que celle sur les autres traitements de suppléance : hémodialyse, dialyse péritonéale, transplantation avec rein prélevé sur sujet décédé.
- Un registre de suivi mis en place depuis mai 2004 et géré par l'Agence de la biomédecine. Il regroupe les données médicales concernant le suivi à long-terme des donneurs vivants d'organes en France (pour tous les prélèvements réalisés depuis mai 2004). Ces informations sont recueillies à l'issue du prélèvement, puis chaque année à sa date d'anniversaire.
- Prise en charge financière du don de rein qui repose sur la non-patrimonialité du corps humain :
  - aucun paiement pour le donneur.
  - prise en charge de la totalité des frais par l'établissement qui effectue le prélèvement et même si le donneur n'est pas retenue en pré-don ; sauf les indemnités journalières d'arrêt de travail qui sont à la charge de la sécurité sociale.
- Le prélèvement d'organes sur une personne vivante se retrouve dans la catégorie des actes de soins. Cela signifie que les donneurs obtiennent le droit à la réparation des préjudices au titre de la solidarité nationale (dispositif d'indemnisation des accidents médicaux).



Prochainement, la loi de bioéthique va être de nouveau modifiée. Par ailleurs, il a fallu au moins 5 ans pour modifier la précédente. Les travaux commencent en 2009. Nul ne sait quand ils finiront et quels sont les sujets abordés pour le donneur vivant.

## 2) Les critères de sélection

Les critères de sélection des donneurs vivants sont stricts pour éviter une morbidité et une mortalité secondaire pour le donneur et le receveur à court et long terme ce qui excluent de nombreux donneurs potentiels.

En effet Beekman et al en 1994 retrouvaient 66% des potentiels donneurs exclus en pré don dont environ 30 % pour raison médicale.

Les motifs d'exclusion de 92 de 139 donneurs étaient soit pour des raisons immunologiques (incompatibilité HLA ou groupe ABO): 32 (35%) ou soit pour des raisons médicales : 27 (29%) ou d'autres causes. Pour les raisons médicales étaient pour 14 d'entre eux en raison de certains signes de maladie rénale: 4 en raison de la faible clairance de la créatinine, 6 raison de la persistance de l'hématurie microscopique, un avait une protéinurie persistante, un pour des infections urinaire récurrentes, un parce que l'un des deux reins était trop petit, et une seulement parce que un seul rein fonctionnait. (5) (Tableau 3)

<b>Reasons for exclusion of potential donors</b>	
<b>Reason</b>	<b>Cases (n)</b>
ABO blood group incompatibility	7
HLA incompatibility	5
Positive cross-match test	
at presentation	10
after DST	10
Medical reasons	
renal dysfunction	14
other	13
Psychological or psychiatric reasons	11
Social reasons	1
Transplantation elsewhere	1
Recipient reasons	7
Postmortem kidney	9
Unknown	4
<b>Total</b>	<b>92 (66%)</b>

Tableau 3

Le bilan pré don du donneur vivant est capital. Il permet de dépister toutes pathologies générales ou rénales susceptibles de compliquer le don au niveau chirurgical, anesthésique, rénale ou en générale. Donc tout bilan anormal contre indique le don.

Le bilan du donneur vivant en pré don, en France, suit des recommandations émises par l'agence de biomédecine pour l'évaluation c'est à dire les recommandations par rapport au bilan mais il n'y a pas de guidelines officiels comme dans d'autres pays comme le Royaume-Uni (25) ou l'Australie sur les critères de sélection en fonction de chaque situation comme des donneurs âgé ou hypertendu normalisé par exemple. Actuellement, elles sont en cours d'élaboration dans notre pays.

A Nantes, l'évaluation suit les recommandations de l'agence de biomédecine et les critères de sélection se réfèrent aux guidelines émis en 2000 (26) et à la conférence de consensus d'Amsterdam de 2004. (27)

#### A. Les contre-indications au don

Les contre-indications concernent le donneur ou le receveur au niveau rénal et extra-rénal. (26)

Pour le donneur vivant, les contre-indications rénales sont :

- Une insuffisance rénale,
- Une multikystose
- Un rein porteur de plus de 3 artères ou plus,
- Des antécédents familiaux de polykystoses rénales sauf si le sujet a plus de 30 ans et une imagerie rénale normale,
- Prise de néphrotoxiques au long cours,
- Une dysplasie artérielle fibromusculaire bilatérale,
- Une protéinurie de plus de 0,3g/24h,
- Une hématurie d'origine rénale.

Les contre-indications extra-rénales sont :

- une hypertension artérielle non contrôlée
- un diabète
- une maladie cardio-vasculaire
- une insuffisance respiratoire
- un cancer
- une toxicomanie
- une infection sévère ou non contrôlée
- une positivité de la sérologie HIV, HVC ou de l'antigénémie HbS.

Pour le receveur, les contre-indications sont toutes les néphropathies pouvant récidiver précocement sur le greffon : SHU, HSF, GNPP, hyperoxalurie primitive de type 1, etc.

B. l'évaluation et les critères de sélection

Dans un premier temps, un bilan de débrouillage est réalisé. S'il n'y a pas d'anomalie, on poursuit les examens établis par l'agence de biomédecine résumé dans le tableau 4 :

Évaluation du donneur potentiel.

<p>Typage érythrocytaire ABO Rh Kell</p> <p>Typage HLA A, B, DR selon les normes recommandées par l'EFI</p> <p>Test de <i>cross-match</i> entre les lymphocytes du donneur et le(s) sérum(s) du receveur selon les normes recommandées par l'EFI</p> <p><b>Évaluation générale</b></p> <p>Évaluation clinique</p> <p>Recueil des antécédents personnels et familiaux</p> <p>Évaluation psychique</p> <p>Examen physique</p> <p>Mesure de la pression artérielle selon les recommandations de l'Anaes, complétée selon le cas par une mesure ambulatoire de la pression artérielle.</p> <p>Examens biologiques</p> <p>Numération globulaire et plaquettaire</p> <p>Mesure du taux de prothrombine et du TCA, temps de saignement</p> <p>Dosage de l'urée et de la créatinine sanguine, des taux sanguins de potassium, de sodium, de bicarbonate, de calcium, de phosphore, de protides totaux, de glucose à jeun, d'acide urique. Dosage sanguin des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, phosphatases alcalines, gamma-GT), de la bilirubinémie.</p> <p>Dosage de la cholestérolémie, de la triglycéridémie et du LDL cholestérol à jeun.</p> <p>Électrophorèse des protides</p> <p>Dosage de la C-Réactive protéine (CRP)</p> <p>Autres examens</p> <p>Électrocardiogramme</p> <p>Radiographie de thorax de face</p> <p>Échographie cardiaque (optionnel)</p> <p>Échographie rénale bilatérale et abdomino-pelvienne</p> <p>Évaluation cardiovasculaire pour les donneurs potentiels de plus de 50 ans et/ou ayant des antécédents de tabagisme et/ou avec une légère hypertension comportant un test de dépistage de la maladie coronarienne (épreuve d'effort, échographie et/ou scintigraphie)</p> <p>Recherche de diabète</p> <p>Le diabète est défini par une glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/l (6,1 mmol/l) à deux reprises. Si la glycémie à jeun est au-delà de cette norme, si le patient présente un index de masse corporelle élevé (&gt; 25), s'il existe des antécédents familiaux de diabète, une hyperglycémie provoquée par voie orale doit être réalisée. Le diabète est défini par une glycémie supérieure à 2 g/l à deux heures après ingestion.</p>	<p><b>Évaluation rénale</b></p> <p>Examen cytologique et bactériologique des urines avec culture</p> <p>Dosage de micro-albuminurie</p> <p>Dosage de la protéinurie des 24 heures</p> <p>Évaluation de la fonction rénale</p> <p>Calcul de la clairance de la créatinine (Cockcroft et Gault)</p> <p>Mesure de la clairance de la créatinine sur une période de 24 heures</p> <p>Mesure du débit de filtration glomérulaire par une méthode de référence : clairance de l'insuline, ou clairance d'un isotope</p> <p>Évaluation isotopique (scintigraphie) fonctionnelle des deux reins isolés séparés (optionnel)</p> <p>Urographie intraveineuse (optionnelle)</p> <p>Imagerie vasculaire rénale</p> <p><b>Tests de dépistage des maladies transmissibles</b></p> <p>Recueil des antécédents par l'interrogatoire</p> <p>Examen clinique</p> <p>Tests biologiques selon la législation en vigueur<sup>a</sup></p> <p>Antigène HBs, Ac anti-HBc</p> <p>Anticorps anti-HCV</p> <p>Anticorps anti-HIV 1 et 2, antigénémie p24</p> <p>Anticorps anti-HTLV 1 et 2</p> <p>Sérologie toxoplasmose</p> <p>Anticorps anti-CMV</p> <p>Sérologie syphilis</p> <p>Anticorps anti-EBV</p> <p><b>Consultation d'anesthésiologie</b></p> <p><b>Autres examens spécifiques</b></p> <p>Femmes : test de grossesse en période d'activité génitale, examen gynécologique avec frottis et mammographie au-delà de 40 ans.</p> <p>Hommes : dosage de PSA au-delà de 50 ans.</p>
--	--

<sup>a</sup> En application de l'arrêté du 24 juillet 1996 et du décret N° 97-926 du 9 octobre 1997.

Tableau 4

Le problème qui se pose est donc d'avoir des recommandations claires et précises pour chaque situation après l'évaluation du donneur.

Récemment, un forum international sur le donneur vivant en transplantation rénale s'est tenu à Amsterdam en 2004. Les participants au Forum incluant plus de 100 experts dont des dirigeants de la transplantation, représentant 40 pays des quatre coins du monde : Afrique, Asie, Australie, Europe et Amérique du Nord et du Sud, ont convenu qu'avant don, un donneur potentiel doit recevoir une évaluation médicale et psychosociale complète, être dûment informé, et être capable de comprendre l'information présentée dans ce processus, ceci visant à rendre une décision volontaire.

Différentes recommandations sur les facteurs susceptibles d'altérer la fonction rénale y sont donnés (27) :

- Une hypertension artérielle de plus de 140/90 mmHg dépistée selon les recommandations de l'ANAES et si besoin d'une mesure ambulatoire de pression artérielle si le donneur est âgé de plus de 50 ans et ou dépistage d'une hypertension artérielle inconnue ultérieurement lors du bilan pré don contre-indique le don. Mais l'hypertension artérielle contrôlée n'est pas une contre-indication si l'âge est de plus de 50 ans, la clairance de la créatinine est supérieur à 80ml/min et la protéinurie est inférieur à 0,30 g/24h .
- La fonction rénale est évaluée par le débit de filtration glomérulaire soit par une mesure de la clearance de la créatinine sur les urines de 24heures ou calculé par la formule de Cockcroft-Gault. Les méthodes de références, la clearance de l'inuline ou une technique isotopique ,ne sont pas obligatoires .Un débit de filtration glomérulaire inférieur à 80 ml/min ou 2 déviations standard en dessous de la normale pour l'âge, le sexe et la surface corporelle ramenée à 1,73 m<sup>2</sup> sont une contre indication au don.
- Une protéinurie supérieure à 0,30 g/24h contre- indique le don.
- La présence d'une hématurie doit faire l'objet d'un bilan et si elle s'avère d'origine haute, contre-indique le don. Une biopsie rénale peut être pratiquée à la recherche d'une néphropathie à IgA.
- Le diabète contre indique le don et d' être réserver sur les potentiel donneurs à risque de développer un diabète en post don de part les antécédents familiaux, un index de masse corporelle supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup>, un alcoolisme chronique et un antécédent de diabète gestationnel. Si une hyperglycémie est diagnostiquée durant le bilan, il faut la confirmer par une hyperglycémie orale provoquée.
- L'obésité définit par un index de masse corporelle supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup> n'est pas une contre-indication mais les risques postopératoires sont plus important comme le risque de développer une protéinurie jusqu'à l'insuffisance rénale chronique. Pour les index de masse corporelle supérieur à 35 kg/m<sup>2</sup>, ils ne contre-indiquent pas le don formellement mais le déconseille. Pour tous les cas, ils doivent perdre du poids.

- La dyslipidémie n'est pas une contre-indication mais fait parti des facteurs de risques cardiovasculaire ou de progression d'une néphropathie.
- Un antécédent de lithiase rénale de petite taille sans maladie métabolique sous-jacente n'est pas une contre indication. Mais par contre les lithiases multiples, non opérables, récidivantes, secondaire à une maladie métabolique ou systémique sont une contre-indication.
- Les antécédents de néoplasies évolutives sont une contre-indication sauf les néoplasies cutanées de bas grades, hors mélanome. Le don est possible si la néoplasie est curable, qu'il n'y a pas de risque de transmission au receveur et que le traitement n'est pas altérée la fonction rénale et ni augmenter le risque opératoire du donneur.
- Les infections urinaires hautes multiples non expliquées sont une contre-indication .Il faudra éliminer une prostatite chronique chez l'homme mais les infections urinaires basses ne le sont pas chez une femme jeune en bonne santé.
- La tuberculose pulmonaire traitée ne contre-indique pas le don mais par contre une tuberculose uro-génitale la contre-indique formellement.
- L'absence de compatibilité HLA n'est pas une contre-indication pour les donneurs non apparentés. (20)

Mais aussi une prise en charge psychologique avant le don d'un rein est préconisée par tous. Il n'y pas de critères psychiatriques de sélection établis. Il paraît logique d'écarter du don toutes personnes ayant une pathologie psychiatrique évolutive.

# **MATERIEL ET METHODE**

## **I. LES CRITERES DE SELECTION DES DONNEURS INCLUS DANS L'ETUDE**

La population étudiée représente les donneurs prélevés à Nantes du 9 avril 1984 au 2 juillet 2007 ayant au moins un dosage de créatinine entre 1 à 5 ans post don.

## **II. LES DONNEES**

Les données sont issues de la base de données DIVAT (Données Informatisées et Validées en Transplantation) mise en place par le Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, Service d'Immuno Néphrologie regroupant les informations médicales des patients greffés rein et ou pancréas et des donneurs vivants en greffe rénale.

Les données pré-don sont recueillies lors du bilan initial puis les données post don : le jour de la sortie d'hospitalisation puis à 3 mois puis annuellement .Ces données sont soit récupérer lors d'une consultation au CHU ou sous la forme d'un questionnaire et d'une ordonnance pour un bilan biologique standard et une scintigraphie au Chrome51-EDTA à 1 an du don si le patient ne peut pas se déplacer.

Les données qui nous intéressent sont :

- Sexe
- Age au moment du don
- Date du don

Puis en pré-don et post don à 1 an :

- Poids en kg
- Tension artérielle systolique et diastolique en mmHg
- Créatinine plasmatique en mmol/L
- Une clairance de la créatinine en Cockcroft-Gault et MDRD pré et post don
- Une scintigraphie au Chrome51-EDTA à 1 an du don en ml/min
- Protéinurie des 24 heures en g/24h
- Albuminurie des 24 heures en mg/24h
- HDL cholestérol en mmol/L
- LDL cholestérol en mmol/L
- PSA pour l'homme de plus de 50 ans
- Grossesse
- Evénements médicaux dont cardiovasculaire

Avant 2004, date de la dernière modification de la loi bioéthique, le suivi des donneurs n'était pas organisé et la mesure de la fonction rénale n'était pas régulière. Avec l'installation du registre des donneurs vivants, une évaluation de la fonction rénale est devenue obligatoire.

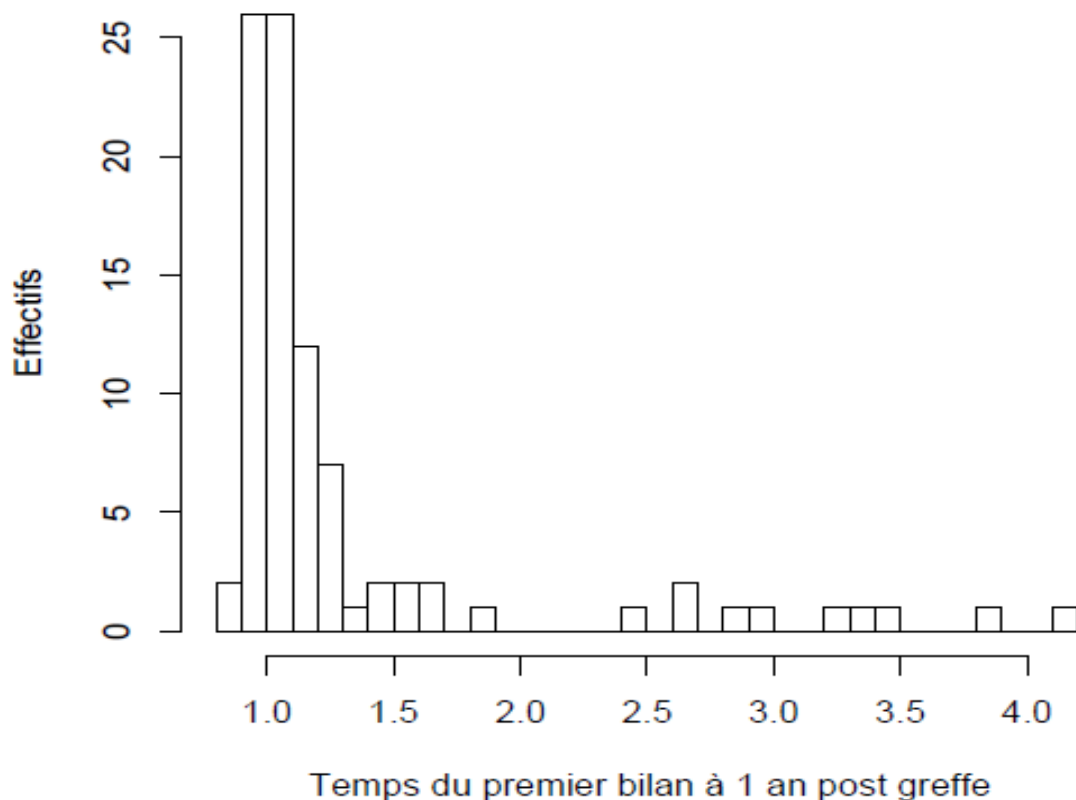


Avant le don, nous disposons de l'âge, du sexe, de la créatinémie, du poids, de la taille, de la protéinurie des 24 heures, de l'albuminurie des 24heures, du cholestérol HDL et LDL et de la consommation tabagique.

Mais après le don, seules les données sur le sexe, la créatinémie, de protéinurie des 24 heures et d'albuminurie des 24 heures sont exploitables.

### III. MESURE DE LA FONCTION RENALE

L'objectif principal de l'étude est l'évaluation de l'évolution à moyen terme du DFG des donneurs vivants. Nous avons choisi le délai des 5 premières années car nous pouvons ainsi nous affranchir de la diminution de la fonction rénale liée à l'âge. En considérant les 5 premières années post-don, nous augmentons aussi notre cohorte en incluant des personnes ayant donné avant l'installation du registre et ayant eu un suivi irrégulier mais avec au moins une mesure de la créatinine sanguine dans les 5 premières années. Comme certains patients ont leur mesure de CrCl un peu avant 1 an, nous avons choisi 3 mois de tolérance c'est-à-dire dès 9 mois en post don. De plus, certains ont leur mesure de CrCl bien au-delà d'un an. La répartition des temps de mesure post-don est représentée par le graphique 8 suivant :



Graphique 8

Etant donné le manque de validation des formules d'estimation du DFG chez les donneurs vivants et de fiabilité dans la comparaison avec les techniques de référence, nous avons aussi voulu mesurer le DFG par une scintigraphie au Cr-EDTA et établir des corrélations avec la mesure par la formule MDRD.

Les patients ont été classés parmi les différents stades de l'insuffisance rénale établie par les KDOQI. (Tableau 5)

<b>Stage</b>	<b>Description</b>	<b>(mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)</b>
<b>1</b>	<b>Kidney damage with normal or ↑ GFR</b>	<b>≥90</b>
<b>2</b>	<b>Kidney damage with mild ↓ GFR</b>	<b>60–89</b>
<b>3</b>	<b>Moderate ↓ GFR</b>	<b>30–59</b>
<b>4</b>	<b>Severe ↓ GFR</b>	<b>15–29</b>
<b>5</b>	<b>Kidney failure</b>	<b>&lt;15 (or dialysis)</b>

**Chronic kidney disease is defined as either kidney damage or GFR <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> for ≥3 months. Kidney damage is defined as pathologic abnormalities or markers of damage, including abnormalities in blood or urine tests or imaging studies.**

*Tableau 5*

L'insuffisance rénale modérée avec un DFG < 60 ml/min est considérée comme une insuffisance rénale chronique. Cela va du stade 3 au stade 5 de la classification des KDOQI. (9)

Il y a différentes méthodes d'estimation de la clairance de la créatinine:

- La clairance de la créatinine sur les urines des 24 heures qu'il ne faut plus utiliser à cause des problèmes de recueils fréquents surestimant ou sous estimant les résultats.
- La clairance de l'inuline ou isotopique : scintigraphie au 51chrome-EDTA, iothalamate qui sont les gold standard.
- La clairance estimée par des formules : Cockroft-Gault et MDRD

Il est préférable d'utiliser pour cela des formules d'estimation du débit de filtration glomérulaire en pratique quotidienne:

- La formule de Cockroft & Gault, proposée par Cockroft et Gault en 1976 (28) : chez les patients âgés (notamment au-delà de 65 ans), elle sous-estime la fonction rénale. Elle peut ainsi aboutir à traiter par excès des insuffisances rénales qui n'en sont pas ;
- La formule MDRD proposée par Levey en 2000 (29). Cette formule a par ailleurs l'avantage de ne pas prendre en compte le poids du patient.

Ces formules, toutefois, n'ont pas été validées chez les personnes qui ont subi une néphrectomie unilatérale. Bien qu'il n'y ait aucune raison de croire que ces formules s'interprètent différemment chez les donneurs que dans les autres populations, il est nécessaire d'obtenir une mesure fiable pour le suivi et discuter avec précision des conséquences rénale à long terme.

En France, le DFG est souvent estimé par la formule de Cockcroft-Gault car il est plus facile et moins invasif et coûteux qu'une méthode isotopique ou d'une clairance à l'inuline. Par contre au Royaume-Uni, l'estimation se fait couramment avec la formule MDRD. (30)

#### **IV. LES OUTILS STATISTIQUES**

Les analyses statistiques portent ainsi sur 91 patients ayant au moins une CrCl calculée entre la première et la cinquième année du don.

Pour un sous-groupe de ces patients (79 sur 91), nous disposons aussi de la CrCl isotopique par la scintigraphie au chrome<sup>51</sup>-EDTA en pré-don et post-don.

Nous décrivons dans un premier temps les variables de la base de données. Les variables quantitatives seront décrites par leur moyenne et leur écart-type. Un histogramme renseignera aussi sur leur distribution. Les variables qualitatives seront décrites par de simples pourcentages par modalité.

La variable à expliquer est binaire (1 si passage au-dessous du seuil de 60 ml/min et 0 sinon) et par définition elle n'est pas censurée.

Dans un second temps, nous utiliserons donc une régression logistique (31) pour identifier les facteurs associés à la probabilité d'observer l'échec du don. Pour respecter l'hypothèse de log-linéarité (le risque augmente de façon proportionnelle avec les valeurs de la covariable), les facteurs explicatifs quantitatifs seront analysés en deux classes. Cette analyse étant pilote, aucun seuil ne préexiste dans la littérature. Nous choisirons le seuil qui maximise l'écart entre les pourcentages d'échecs entre les deux groupes (Maximally Selected Statistics développée par Lausen et al. (32)). Les facteurs seront tout d'abord sélectionnés en univarié (test de Wald,  $p < 0; 20$ ) puis en multivarié (test de Wald,  $p < 0; 05$ ). Les interactions entre ces dernières variables seront enfin testées (test de Wald,  $p < 0; 05$ ).

Dans un troisième temps, nous construirons un score pour tenter de proposer un outil concret de prise de décision. La même méthodologie que précédemment sera utilisée, mais le risque de 1ère espèce sera fixé à 0,15 en multivariée et des transformations plus complexes des facteurs explicatifs seront utilisées. Ces deux différences sont justifiées par la différence d'objectif de la modélisation : aucune inférence et interprétation de l'effet des facteurs explicatifs ne sont réalisées. Des facteurs peuvent être informatifs au-delà d'une p-value de 0,05, même si on est moins certain de leur association. Le score est alors défini par le prédicteur linéaire du modèle logistique.

Le pouvoir de discrimination du score est évalué par courbes ROC (33). La courbe ROC et l'aire sous la courbe sont estimées non paramétriquement. L'intervalle de confiance de l'aire sous la courbe est estimé par bootstrap (34). Si le pouvoir de discrimination est bon (aire sous la courbe supérieure à 0,70), nous proposerons des seuils de décision permettant concrètement l'utilisation de ce score.

# Résultats

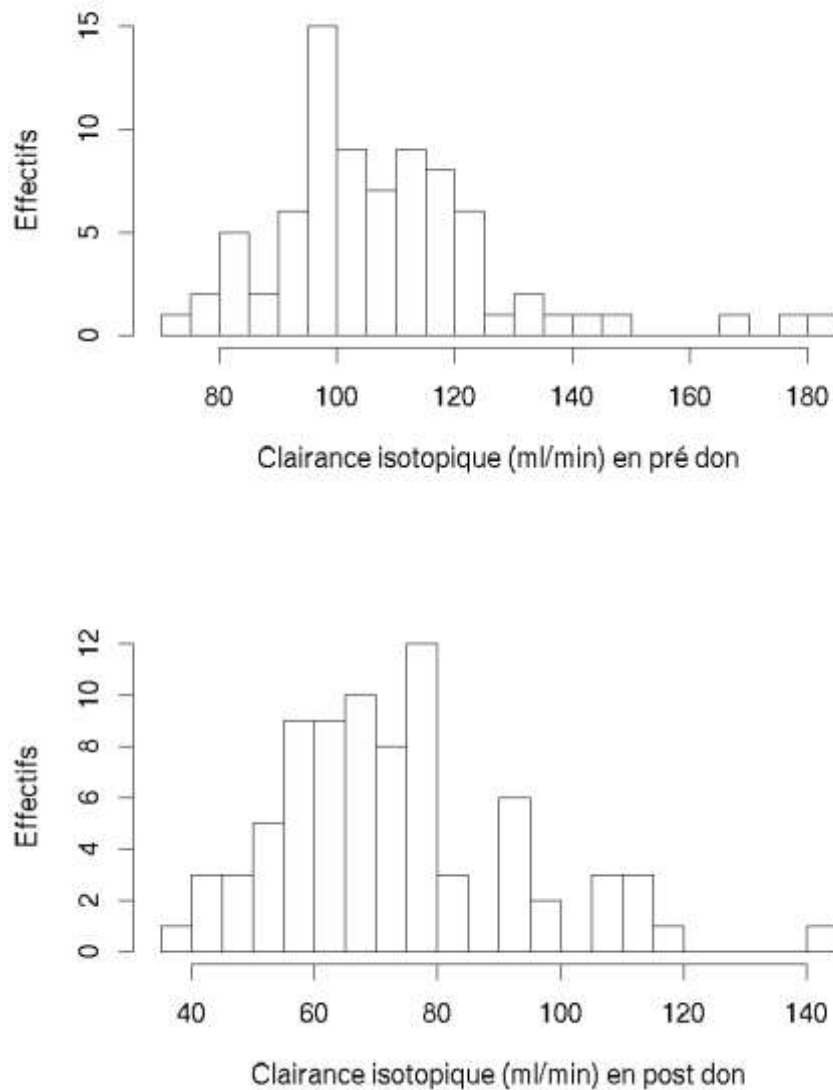
## I. DESCRIPTION DES DONNEES

### 1) Les méthodes d'estimation par rapport à la clairance isotopique

#### A. La clairance isotopique

La moyenne de la clairance isotopique en pré don et post don sont de 108 ml/min (+/- 20,20 ml/min) et 73,36 ml/min (+/-19,75 ml/min).

La répartition est représentée par le graphique 9 en pré don et post don. Les minimums et les maximums sont 74 ml/min et 183 ml/min en pré don ; 39 ml/min et 142 ml/min en post don.



Graphique 9

## B. Evaluation de la corrélation

Pour l'étude de la corrélation avec la clairance isotopique en pré et post don, on ne comparera que la formule MDRD.

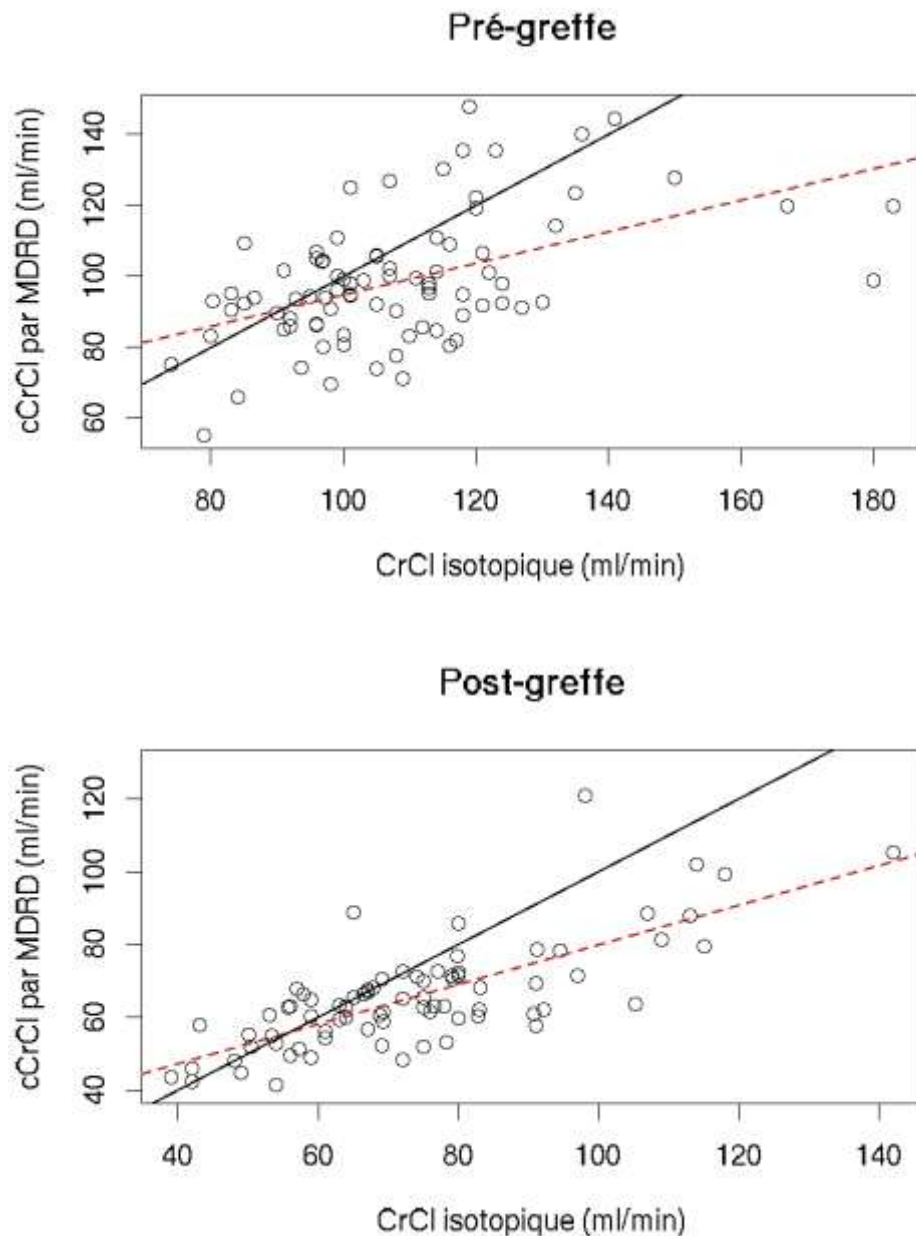
La formule MDRD utilisée dans cette étude est :

$$\text{ClCr MDRD} = 32788 \times \text{créatinine}^{-1.154} \times \text{âge}^{-0.203} \times \text{constante}$$

(Constante = 1 pour les hommes et constante = 0.742 pour les femmes)

Il nous manque souvent le poids en post don ce qui ne nous permet pas d'appliquer la formule de Cockcroft-Gault. Et ne prendre que le poids pré don n'est pas possible car notre échantillon de donneurs est compris entre 9 mois et 5 ans, le poids a pu se modifier dans cet intervalle. On ne peut pas vérifier si cette formule est corrélée en post don par rapport aux résultats de la clairance isotopique.

Le graphique 10 représente la corrélation entre la formule MDRD et la clairance isotopique.



Graphique 10

Comme cela a été rapporté dans la population générale, la formule MDRD a tendance à surestimer les faibles valeurs de clairances isotopiques tandis qu'elle sous estime les clairances plus élevées chez nos donneurs.

Le Tableau 6 montre la répartition des 79 patients en fonction du seuil de 60 ml/min en fonction de la clairance isotopique et la clairance estimée par MDRD.

Elle n'est pas totalement adaptée car il y a 33,3 % le risque d'avoir une clairance MDRD à moins de 60 ml/min par rapport à une clairance isotopique supérieure à 60 ml/min et 20,69 % d'avoir une clairance MDRD à plus de 60 ml/min quand la clairance isotopique est à moins de 60 ml/min en post don.



		Clairance MDRD		
		> 60 ml/min	<60 ml/min	
Clairance	> 60 ml/min	46	12	58
isotopique	<60 ml/min	7	14	21
		53	26	79

Tableau 6

Malgré tout, il semble qu'il y ait moins d'erreur pour les clairances en dessous de 60 ml/min. La corrélation entre la MDRD et la clairance isotopique semble aussi plus importante en post-don qu'en pré-don (coefficient de corrélations respectivement de 0,75 et 0,50) et pour les valeurs de CrCl à moins de 60 ml/min. (Graphique 9)

C'est justement la mesure en post-don (critère de jugement principal) qui nous préoccupe. Cependant cette corrélation ne signifie pas qu'il y est une concordance. Nous supposons que les différences entre les deux mesures sont aléatoires et nous admettrons les résultats non biaisés. Cela va permettre d'augmenter la taille de notre échantillon et essayer un moyen d'estimation facile d'utilisation, non invasif par la formule MDRD.

## 2) Description de la population de donneurs

Nous avons étudié 91 donneurs correspondant aux critères d'inclusion dont 79 avaient eu une scintigraphie au Chrome51-EDTA.

### A. Les caractéristiques au moment du don

L'âge moyen est de 42,2 années (+/-11,6) dont 40,7% sont des hommes.

Le poids moyen est de 67,8 Kg (+/-16,6).

Enfin, notons que 51 donneurs (56% des 91 patients) ont été opérés après le 13 décembre 2002, date du changement du mode opératoire par laparoscopie au lieu de la chirurgie ouverte.

### B. La fonction rénale

Sur les 91 patients, 29 individus, soit 32%, présentent une CrCl post-don inférieure à 60 ml/min en MDRD. Les 100% des 32% sont au stade 3 de l'insuffisance rénale chronique.

Plus précisément, la CrCl moyenne pré-don est de 98,10 ml/min (+/- 18,4) contre 66,27 ml/min (+/- 16,8) en post-don. Ceci correspond donc à une diminution moyenne de 33,2 ml/min (+/-11,9) et soit 67,55% de la CrCl pré don.

### C. La protéinurie et l'albuminurie des 24 heures

Les moyennes de protéinurie pré et post don sont respectivement de 0,07 g/24h (+/- 0,04) et de 0,09 g/24h (+/- 0,07). Ces valeurs sont de 7,85 mg/24h (+/- 6,34) et de 10,45 mg/24h (+/- 17,75) pour l'albuminurie. Ces deux marqueurs ont donc une tendance à l'augmentation, plus nette pour l'albuminurie mais sans valeur pathologique.

### D. Le bilan lipidique

Le bilan lipidique est normal. Le cholestérol LDL moyen est de 2,4 mmol/L (+/- 1,23) et le cholestérol HDL moyen de 1,61 mmol/L (+/-0,5) en pré don.

### E. Les données manquantes

Le tableau 5 décrit le type et le pourcentage de données manquantes par variable en post don. Par exemple, une des données importantes, la pression artérielle ne pourra pas être prise en compte dans 52,7% des cas. Ces données ne sont soit pas disponibles soit présentes mais non exploitables.

Variable	Effectif	Pourcentage
CrCl pré-don par MDRD	5	5,5%
Age	0	0,0%
Sexe	0	0,0%
Poids	4	4,4%
Protéinurie pré-don	8	8,8%
Albuminurie pré-don	15	16,5%
Cholestérol HDL	48	52,7%
Cholestérol LDL	23	25,3%
Tabagisme	13	14,3%
Protéinurie post-don	24	26,4%
Albuminurie post-don	25	27,5%
Pression artérielle post-don	48	52,7%

Nombre de valeurs manquantes par variable (échantillon de 91 patients).

Tableau 7

3) **Selon le seuil de 60 ml/min de clairance de la créatinine en MDRD sur les 91 donneurs.**

A. A moins de 60 ml/min

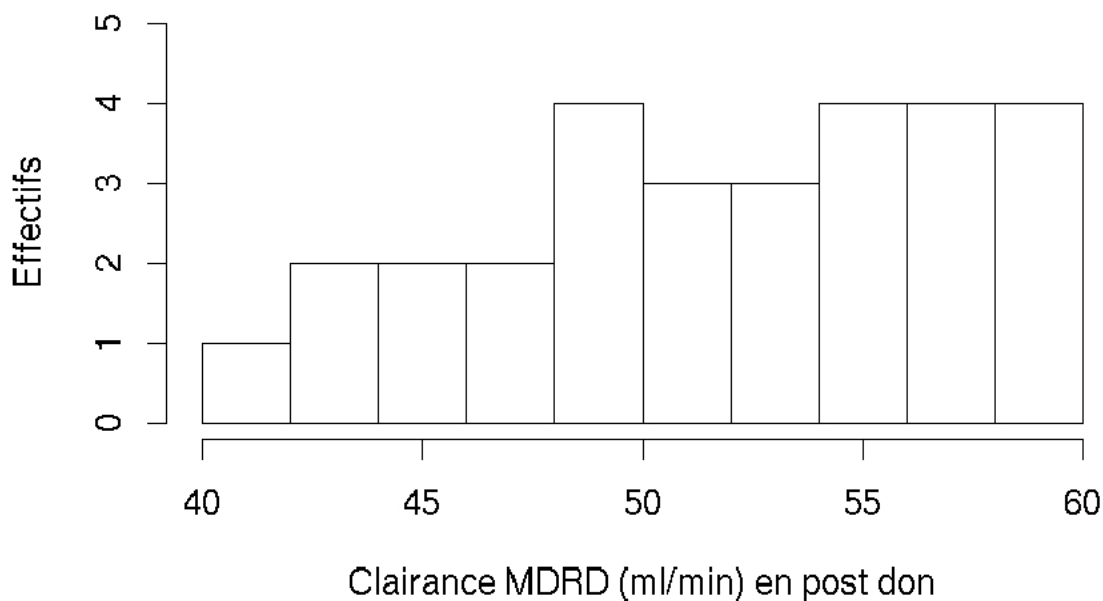
1. La population

L'âge moyen est de 46,42 ans dont 31% d'hommes avec un poids moyen de 67,7kg en pré don.

2. La fonction rénale

La CICr MDRD moyenne en pré don est de 84,40 ml/min puis diminue en post don à 51 ml/min en moyenne avec un minimum à 41,46 ml/min et un maximum à 59,87 ml/min, la diminution moyenne est de 33,4 ml/min et correspond à 60,42% de la CICr pré don. (Graphique 11)

Cent pour cent étaient en insuffisance rénale chronique stade 3 selon les KDOQI dont 3 patients qui avaient moins de 35 ans.



Graphique 11

3. La protéinurie et l'albuminurie des 24 heures

La protéinurie moyenne pré don et post don est de 0,07 g/24h et de 0,08 g/24h respectivement. L'albuminurie moyenne pré don et post don est de 6,39 mg/24h puis à 16,26 mg/24h.

## **B. A plus de 60 ml/min**

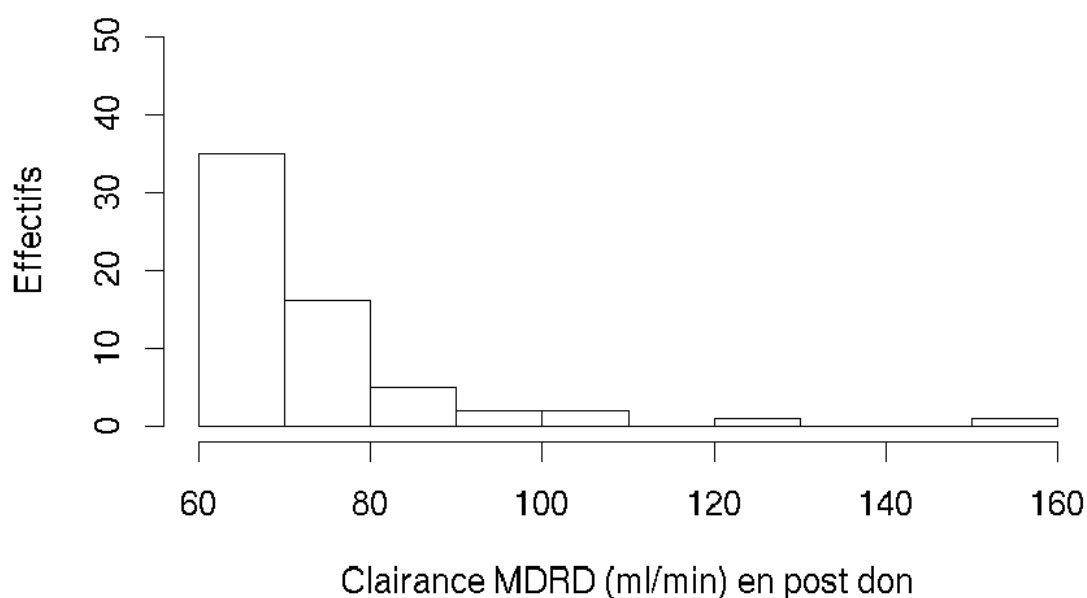
### 1. La population

L'âge moyen est de 40,2 ans dont 45,1% d'hommes avec un poids moyen de 68,11 kg.

### 2. La fonction rénale

La ClCr MDRD moyenne avant don est de 104,72 ml/min puis diminue à 72,96 ml/min en post don. La diminution moyenne est de 31,76 ml/min et correspond à 69,67 % de la ClCr pré don. (Graphique 12)

Ce qui correspond à 64% au stade 2 et 36% au stade 1 des 68% des donneurs à plus de 60 ml/min selon les KDOQUI.



*Graphique 12*

### 3. La protéinurie et l'albuminurie des 24 h

La protéinurie moyenne pré don et post don est de 0,07 g/24h et de 0,09 g/24h respectivement. L'albuminurie moyenne pré don et post don est de 8,56 mg/24h puis à 7,72 mg/24h.

### C. Description des différences entre les 2 groupes

Dans le groupe à moins de 60 ml/min, l'âge moyen est plus élevé significativement et la clairance pré don moyenne est plus basse de manière significative. Il n'y a pas de différence retrouvée avec les autres données exploitables. (Tableau 8)

Ce n'est qu'une description des données. La partie qui suit est consacrée à la modélisation des facteurs de risque de pronostic d'une ClCr à plus ou moins 60 ml/min.

Moyenne	ClCr MDRD>60 ml/min	ClCr MDRD<60ml/min	p-value
<b>Avant don</b>			
Pu/24h (g/24h)	0,07	0,07	0,6995
AlbU/24h (mg/24h)	8,56	6,39	0,0877
Age (ans)	40,2	46,4	<b>0,0166</b>
Sexe (homme) en %	45,10%	31,00%	0,2039
poids en kg	68,11	67,17	0,7671
LDL cholestérol mmol/l	2,43	2,26	0,6063
HDL cholestérol mmol/l	1,66	1,52	0,3782
Tabagisme	26,70%	11,50%	0,1317
ClCr MDRD ml/min	104,72	84,4	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Après don</b>			
Pu/24h (g/24h)	0,09	0,08	0,7184
AlbU/24h (mg/24h)	7,74	16,26	0,208
ClCr MDRD ml/min	72,96	51,96	

Tableau 8

## II. ETUDE DES FACTEURS DE RISQUE D'UNE DIMINUTION DE LA CLAIRANCE DE LA CREATININE A MOINS DE 60 ML/MIN

### 1) Analyse uni variée

Entre les facteurs : poids, taille et indice de masse corporelle, nous avons choisi celui qui minimise la p-value, c'est à dire le poids du donneur au moment du don. Les résultats sont présentés dans le tableau 9. La plus grande partie des variables sont retenues pour la régression multiple ( $p < 0; 20$ ). L'âge et la clairance pré-don sont significativement associées au risque de passer à moins de 60 ml/min de ClCr en post don.

Notons que nous avons testé un éventuel effet période dû au changement de mode opératoire. Même si la nouvelle chirurgie est plutôt en faveur d'une diminution du risque de passer au stade d'insuffisance rénale à moins 60ml/min de ClCr, cette association n'est pas significative ( $p = 0; 3090$ ).

	Coef.	SD	OR	p-value
CrCl pré-don par MDRD ( $> 99,12 \text{ ml/min}$ )	-2,84	0,78	0,06	<b>0,0003</b>
Age ( $> 35 \text{ years}$ )	1,63	0,66	5,10	<b>0,0140</b>
Sexe (Hommes)	-0,60	0,48	0,55	0,2039
Poids ( $> 75 \text{ Kg}$ )	-0,59	0,62	0,55	0,3435
Protéinurie pré-don ( $> 0,08 \text{ g/24h}$ )	-0,89	0,57	0,41	<b>0,1191</b>
Albuminurie pré-don ( $> 3,30 \text{ g/24h}$ )	-1,31	0,70	0,27	<b>0,0612</b>
Cholestérol HDL ( $> 1,37 \text{ mmol/L}$ )	-1,34	0,70	0,26	<b>0,0564</b>
Cholestérol LDL ( $> 1,94 \text{ mmol/L}$ )	-0,88	0,52	0,42	<b>0,0920</b>
Tabac (Fumeurs)	-1,04	0,69	0,35	<b>0,1317</b>
Chirurgie de prélèvement ( $> 13/12/2002$ )	-0,46	0,45	0,63	0,3090

Résultats de l'analyse univariée.

Tableau 9

### 2) Analyse multi variée

On ne prendra que la population totale pour cette analyse car il n'y a pas de différence entre les 2 groupes répartis selon le niveau de clairance de créatinine.

Les résultats sont présentés dans le tableau 10.

	Coef.	SD	OR	p-value
CrCl pré-don par MDRD ( $> 99,12 \text{ ml/min}$ )	-2,84	0,78	0,06	<b>0,0003</b>

Résultats de l'analyse multivariée.

Tableau 10

Un seul facteur semble associé à la probabilité d'observer une CrCl post-don inférieure à 60 ml/min. Les patients ayant une CrCl inférieure à 99,12 ml/min ont plus de risque d'être observés avec ClCr à moins de 60 ml/min que ceux qui ont une CrCl plus forte (Odds Ratio égal 17,12,  $p = 0; 0026$ ). Les autres facteurs semblent peu informatifs une fois la CrCl pré-don prise en compte.

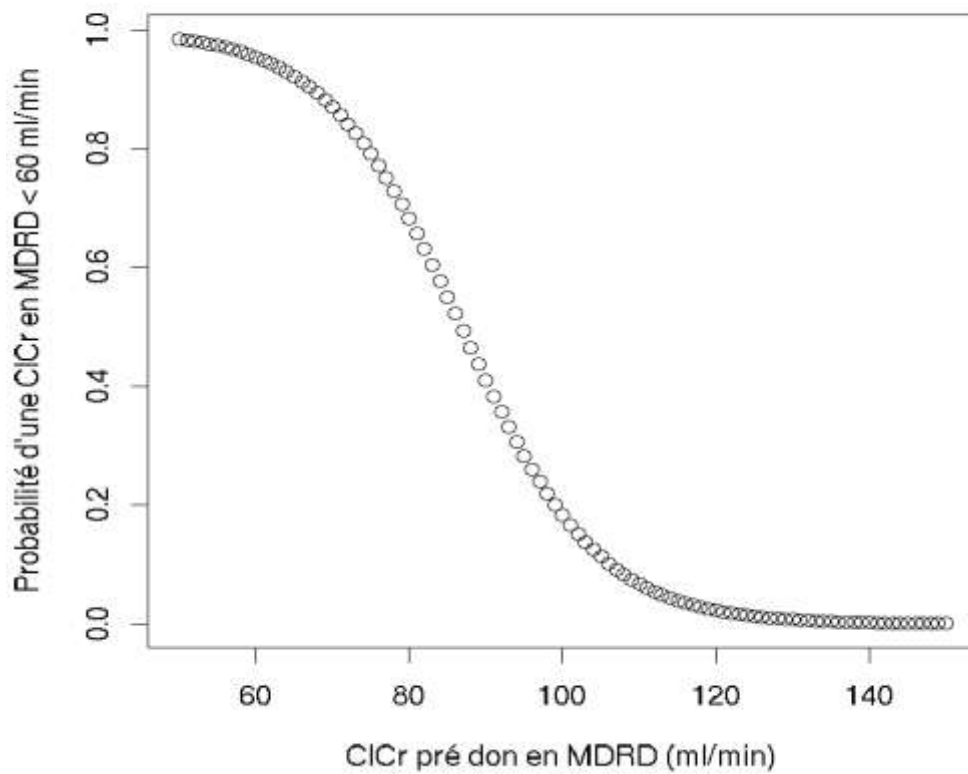
### 3) Construction d'un score pronostic

L'analyse précédente peut-être vue comme classique. En parallèle, nous avons tenté de prendre en compte les facteurs de risque de manière plus complexe (utilisation de base de fonction B-splines, polynomiales, logarithmique, etc.). Il apparaît que seule la CrCl pré-don est un facteur important de pronostic. Le tableau 11 et le graphique 13 présentent le modèle final. La CrCl est simplement prise en compte en continue (ml/min), l'hypothèse de log-linéarité semble donc respectée. Cette manière de modéliser la probabilité d'échec est plus précise que précédemment. Ainsi, l'augmentation du risque est proportionnelle à la diminution de la CrCl pré-don (Odds Ratio égal 1,12,  $p = 0; 0001$ ).

	Coef.	SD	OR	p-value
CrCl pré-don par MDRD ( $\text{ml/min}$ )	-0,11	0,03	0,89	<b>0,0001</b>

Résultats de la construction du score.

Tableau 11

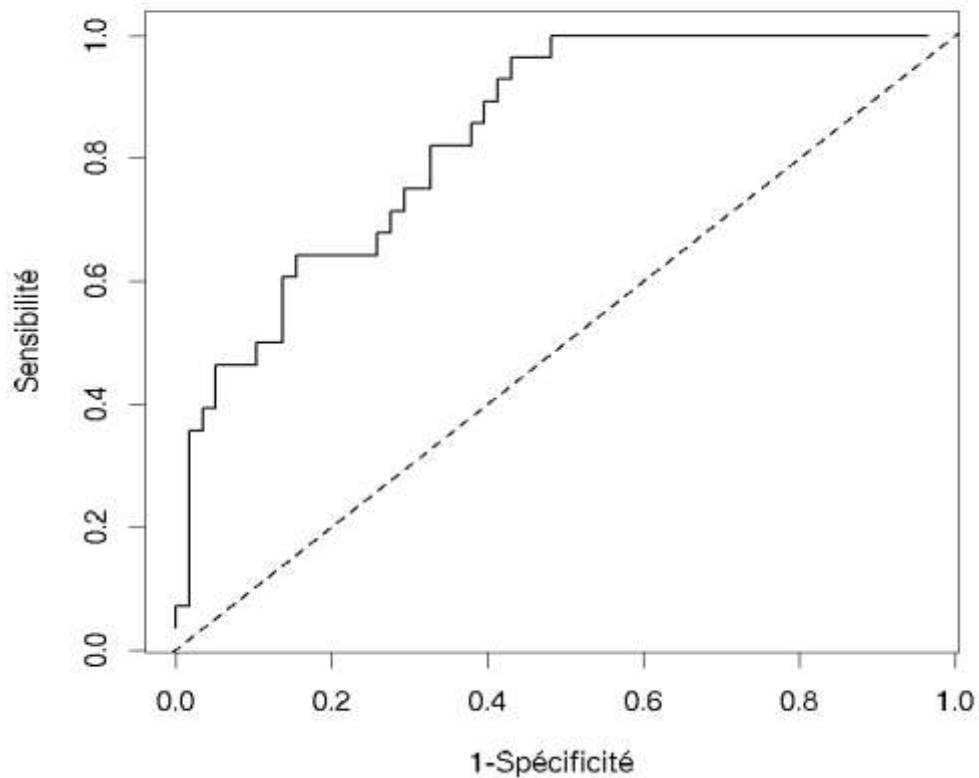


*Graphique 13*

Même si nous venons de montrer la corrélation entre la CrCl et la probabilité d'avoir une CrCl à moins de 60 ml/min, cela n'est pas forcément synonyme d'un bon marqueur de discrimination.

La courbe ROC montre cependant un très bon pouvoir pronostique de la CrCl. L'aire sous la courbe est en effet égale à 0,84 (IC95% = [0; 75; 0; 91]). (Graphique 14)

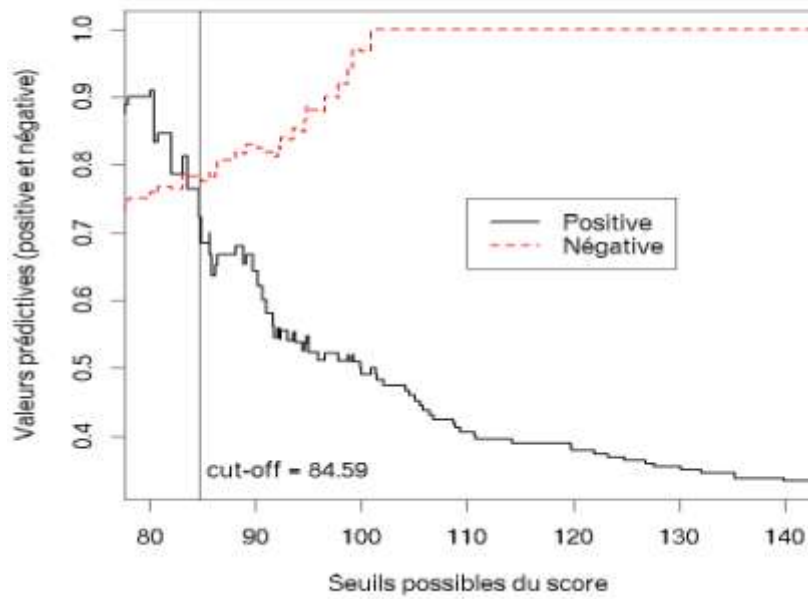




Graphique 14

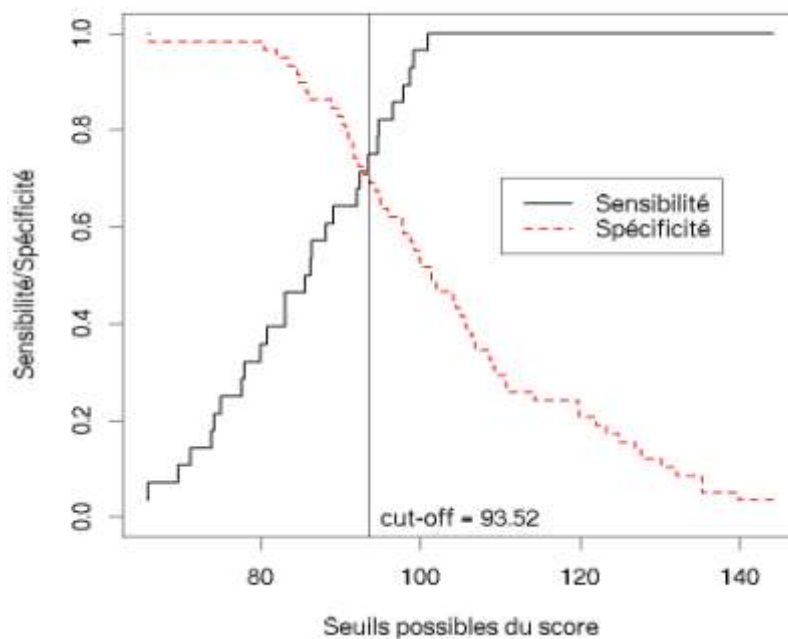
Deux seuils de décision sont donc calculés :

- Le premier est égal à 84,6 ml/min et correspond à la maximisation des valeurs prédictives positive et négative. En dessous de cette valeur de CrCl, les patients sont très à risque d'insuffisance rénale. Parmi les 17 patients classés dans ce groupe, 13 patients passent sous les 60 ml/min de CrCl en post-don, soit 76,5%. (Graphique 15)



Graphique 15

- Le second seuil est égal à 93,5 ml/min et correspond à la maximisation de la sensibilité et de la spécificité. Les donneurs présentant une CrCl supérieure à cette valeur sont peu à risque d'insuffisance rénale. Parmi les 48 donneurs concernés, 14,6% ont une CrCl post-don inférieure à 60 ml/min (soit 7 donneurs). (Graphique 16)



Graphique 16

- On peut finalement classer le groupe intermédiaire (CrCl pré-don entre 84,6 et 93,5 ml/min) comme moyennement à risque. Parmi les 28 patients de ce groupe, 38,1% sont en à moins de 60 ml/min de ClCr (soit 8 donneurs).

# **DISCUSSION**

Le but de la transplantation rénale à partir d'un donneur vivant est que la suppression d'un rein ne porte pas atteinte à la fonction rénale et à la survie à court et long terme du donneur.

## **I. LA FONCTION RENALE**

### **1) La clairance de la créatinine**

Nous avons choisi d'étudier la fonction rénale que l'on estime par la clairance de la créatinine selon la formule MDRD à partir de 1 an jusqu'à 5 ans du don en partant du principe qu'elle reflète le niveau réel et stabilisé du débit de filtration glomérulaire .

En effet ,les résultats sur la CICr à 1 an du don sont stables sur 5 ans de suivi dans l'étude de Beekman et al .La CICr à 1 an est de 86 ml/ par rapport à 110 ml/min en prédon.(5)

De plus après la néphrectomie, on sait que la fonction rénale diminue puis s'adapte rapidement avec une stabilisation à 1 an du don. L'hyper filtration compensatrice permet d'obtenir ce résultat mais à long terme elle peut développer une protéinurie, une hypertension artérielle et une insuffisance rénale progressive par le mécanisme d'une glomérulosclérose. (35,36)

Par contre dans une méta-analyse de Kasiske et al sur 48 études avec 3124 patients uninephrectomisés (réduction de masse rénale à la suite du don d'organes dans 60,5% ou d'un traumatisme dans 2,5% et 1703 contrôles). La néphrectomie unilatérale a causé une diminution du taux de filtration glomérulaire mais qui tend à s'améliorer avec les 10 années de suivi. Ainsi, pour les individus en bonne santé, la néphrectomie unilatérale n'est pas une cause de dysfonction rénale progressive. (37)

Aussi Narkun-Burgess et al démontrent sur le suivi de 45 ans de 62 vétérans du Vietnam uninephrectomisés post traumatique, qu'il n'y a pas de conséquence significative à long terme. Le débit de filtration glomérulaire est identique à la population de vétéran de même âge. Et quand des biopsies rénales étaient réalisées, on ne retrouvait pas de lésions rénales. (38)

Dans notre étude ,la clairance moyenne est de 66,27 ml/min et environ un tiers des donneurs (32 %) ont une clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min .Un seul facteur influence ce résultat :la clairance de la créatinine en prédon inférieure ou égale à 99 ml/min .On n'a pas retrouvé d' autre facteur influençant ce niveau de CICr que ce soit en pré don ou post don en les analysant séparément.

Dans la littérature,les résultats de CICr en post don sont variables.

En effet dans la méta-analyse de Garg et al sur 36 études comportants au total 3529 donneurs avec un suivi moyen de 6 ans ,la CICr moyenne est de 86 ml /min avec une créatininémie moyenne de 98  $\mu$ mol/l .La diminution en moyenne de la CICr est de 26 ml/min dans 22

études. Quand l'insuffisance rénale est définie en catégorie selon les KDOQI, ils retrouvent un résultat identique avec un ClCr de 85 ml/min en moyenne.

Mais le résultat le plus discordant avec nos résultats, c'est les 12% des donneurs qui avaient un ClCr entre 30-59 ml/min et 0,2% un ClCr inférieur à 30 ml/min avec des résultats comparables si le débit de filtration glomérulaire était mesuré ou estimé par une équation dans 8 études à 10 ans post don.(8)

Par contre dans une étude de Fehrman-Elkolm et al, la ClCr moyenne est similaire à 64 ml/min à notre résultat mais sur un suivi de 12 ans en moyenne. La moyenne estimée ClCr était de 72% des prévisions de sujets en bonne santé selon l'âge et le sexe. Par contre l'âge du donneur en post don influence la diminution du ClCr mais pas le temps passé depuis le don.(3)

Tandis que Wan et al, au Royaume Uni, à 1 an du don retrouvent une ClCr à 54,7 ml/min (+/- 9,26 sur 72 donneurs entre 2000 et 2005 qui ont eu un DFG isotopique de plus 80 ml/min/1.73m<sup>2</sup> en pré-don (moyenne de 103.4ml/min/1.73m<sup>2</sup>).

De plus 73,6% des donneurs ont une ClCr en dessous de 60 ml/min. Pour eux, cette différence avec la méta analyse de Garg et al serait dû aux méthodes de mesures.(30)

## **2) Les méthodes de mesures**

Nous avons choisi la formule MDRD pour estimer la ClCr post don pour différentes raisons. Le manque de données sur le poids en post don nous empêchait d'utiliser la formule de Cockcroft Gault. La taille de l'échantillon était plus petite si on ne prenait que la clairance isotopique et la ClCr MDRD était corrélée avec la ClCr isotopique en post don.

De plus dans l'étude de Ibrahim et al, la formule MDRD (quelque soit le type de formule) estime le mieux la ClCr mesurée en post don par rapport au gold standard (méthode isotopique au iohexol) mais avec une tendance à la sous évaluation, sur une population de 112 donneurs avec 12 ans en moyenne de post don par rapport à la formule de Cockcroft-Gault et une formule de la Mayo clinic. Ils retrouvaient 39.3% de patients à moins de 60 ml/min avec la formule MDRD avec les mêmes résultats démographiques que notre population. (39)

Cette discordance avec l'étude de Wan et al (30) est intéressante parce que nous avons la même méthodologie et des patients similaires. Cependant les résultats sont plus alarmant avec 73,6 % contre 32% de nos patients à moins de 60 ml/min.

Nous sommes loin d'un consensus sur l'importance de la chute de la fonction rénale après don. L'explication est peut être dû aux méthodes d'estimation.

Dans les études citées avant, les méthodes d'estimation de la ClCr sont différentes.

Garg et al rapportent les différentes méthodes de mesures du DFG dans 44 études. La plupart utilise l'estimation DFG par la clairance urinaire de la créatinine. D'autres méthodes incluent l'utilisation de radio-isotopes ou d'inuline ou une équation prédictive pour GFR. Dix études seulement décrivent un taux un résultats de créatinine sérique. 61% des études ont signalé que le DFG a été normalisé à 1.73m<sup>2</sup> de la surface corporelle.(10)

Tandis que dans l' étude suédoise, le DFG est estimé par la formule de Cockcroft-Gault dont un sous groupe de donneurs avec une méthode de référence par la clairance de l' iohexol. Les résultats étaient comparables.

### 3) Les enjeux du niveau de clairance de la créatinine en post don

#### A. L' insuffisance rénale terminale

Dans notre étude, on ne retrouve pas de donneurs au stade d'insuffisance rénale terminale mais il faudrait un suivi à plus long terme surtout chez les 32% de donneurs en insuffisance rénale modérée.

Mais l'incidence de l'insuffisance rénale terminale est faible et comparable à la population générale dans la littérature à long terme.

Dans un rapport de Ramcharan et Matas, sur un suivi de 20 à 37 ans de 256 donneurs, 3 avaient développé une insuffisance rénale et 2 autres étaient transplantés. Mais la créatinine moyenne n'était pas détériorée, une protéinurie de faible abondance et l'incidence de l'hypertension artérielle était similaire à la population. (7)

Néanmoins, Ellison et al. a identifié 56 donneurs vivants qui ont été indiqués pour une transplantation rénale. Le taux d'IRCT chez les donneurs a été calculé à soit 0,04%, comparable au taux de IRCT dans l'ensemble des États-Unis population (0,03%). (40)

Fehrman-Ekholm et al ne retrouve pas d'augmentation de l'incidence de l'insuffisance rénale terminale : 0,5 % (6/1112 donneurs). La moyenne d'âge était de 77 ans et le temps moyen du don était sur un suivi de 40 ans. Le stade d'insuffisance rénale terminale était atteint durant les années 2001-2006, c'est-à-dire 36-41ans après le début du don.

Les donneurs ont 45-89 ans, médiane de 77 ans, et cinq des six étaient des hommes. Le temps depuis don est 14-27 ans, avec une médiane de 20 ans. Les diagnostics étaient une néphroangiosclérose (4 cas), une hydronéphrose (1 cas), et le carcinome rénal (1 cas).5 donneurs étaient âgés. (4)

#### B. La mortalité

Il est donc logique au vue du taux d'insuffisance rénale chronique en post don dans notre étude de se poser la question de la mortalité chez les donneurs qui sont des personnes en excellent état de santé en pré don.

Un seul cas de décès est survenu à 3 ans du don suite à un choc septique compliquant une occlusion sur bride dans notre série. La relation avec la néphrectomie est possible. C'est le seul décès dans notre centre survenu chez un donneur vivant depuis les premières greffes.

Mais dans la littérature, les données sont très intéressantes que ce soit pour la chirurgie ou à long terme.

Par rapport à la technique opératoire nous avons seulement analysé l'impact sur la clairance de la créatinine en post don à 1 an sans tenir compte des complications éventuelles en péri opératoire. La technique opératoire n'influence pas le niveau de ClCr. En effet depuis décembre 2002, la néphrectomie s'opère par lomboscopie au lieu de la chirurgie ouverte à Nantes. Cette donnée n'est pas étudiée dans la littérature. On peut quand même cité deux chiffres importants : la mortalité péri opératoire est de 0,02% à 0,03% (1,6) et les complications nécessitant ou non une ré intervention sont de moins de 1%. (6).Ce qui en fait une chirurgie à faible risque quelque soit la technique.

Il n'y a pas de surmortalité dans la littérature Fehrman-Ekholm et al retrouvent une survie qui était de 29% de mieux dans le groupe des donneurs vivants par rapport au groupe contrôle avec les mêmes causes de décès (cardiovasculaire et néoplasique) que la population générale suédoise. (3,4)

### C. La morbi-mortalité cardiovasculaire

Nous avons défini comme seuil une ClCr inférieur ou égale à 60 ml/min ce qui correspond à une insuffisance rénale chronique modéré ou stade 3 selon les guideslines KDOQI. Nous avons pris cette référence qui est utilisée de tous. Mais Il convient toutefois de noter que la signification clinique d'un DFG  $\leq 60$  mL/min pour un seul rein sain n'est peut être pas similaire à celui du même niveau ClCr secondaire à une maladie rénale touchant les deux reins. Par conséquent, le limite utilisée ici pourrai être non applicable dans cette population en bonne santé des donneurs vivants. La signification clinique devrait être établie dans les études prospectives, face à la valeur pronostique à la fois pour l'avenir la fonction rénale et aux risques morbidité cardiovasculaire. Toutefois, la même incertitude s'applique aux autres stades d'insuffisance rénale définie par les KDOQI.

De plus, on sait qu'après 40 ans la clairance de la créatinine diminue de 1 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> par an chez patients non néphrectomisés et que la diminution brutale du ClCr est d'environ 30% après une néphrectomie unilatérale chez le donneur vivant.

Hors, l'insuffisance rénale chronique modérée, stade 3, est un facteur favorisant de survenue de maladies cardiovasculaire et de mortalité bien connue maintenant. (41)

Dans notre étude, il n'y a pas d'événement de ce type à moyen terme en post don.Par contre il serait intéressant de suivre à plus long terme les patients dont ceux à moins de 60 ml/min et qui selon le bilan pré-don, n'ont aucune pathologie cardio-vasculaire et un nombre nul à minime de facteurs de risque cardiovasculaire.

Dans la littérature, il n'y a pas de majoration des événements cardio-vasculaire mais toujours sous réserve d'un suivi à long terme.



En effet une étude récente chez 101 donneurs avec une médiane de durée de suivi de 64,7 mois après néphrectomie unilatérale et un DFG moyen de 75 ml / min ne montrait pas que la fréquence ou la gravité des calcifications des artère coronaire étaient augmentées.(42)

De même une étude rétrospective de 1993 à 2005 de Garg et al comparant 1278 donneurs à 6359 contrôles ne retrouve pas d'augmentation d'incidence des événements cardiovasculaires sur un suivi moyen de 6 ans.(43)

#### D. La protéinurie

Dans les critères de sélection du donneur, le diagnostic d'une protéinurie significative définie comme >300 mg/24h sur le recueil des urines des 24 heures contre indique le don mais la micro albuminurie des 24h, 30-300mg/24h, ne fait pas l'objet de recommandation si elle est retrouvée.

On sait que la micro albuminurie et la protéinurie sont associées à un risque plus élevé d'événements cardiovasculaires et de mortalité chez les patients diabétiques et non diabétiques. Et qu'elles favorisent la progression de l'insuffisance rénale.

Nos résultats montrent que la protéinurie à une tendance à l'augmentation mais en restant dans des valeurs normales et sans signification avec le niveau de la ClCr en post don. De même pour l'albuminurie des 24 heures qui est strictement normale, même chez des personnes ayant des clairances à moins 60 ml/min en post don. Donc même chez ces patients là, il n'y a pas d'argument pour un syndrome d'hyper filtration glomérulaire.

Dans l'étude Fehrman-Elkohn et al, l'incidence de la protéinurie était de 9% a moins de 1g/24h et 3% au-delà. Chez les donneurs protéinuriques, la pression artérielle moyenne était significativement plus élevée et la ClCr était plus basse de manière significative que les donneurs non protéinurique. (3)

Dans la méta-analyse de Garg et al, l'incidence de la protéinurie est hétérogène entre les études de plus 20 % à moins de 5 % avec une incidence globale de 12 % avec 7 ans de suivi en moyenne. Ce chiffre concordait à peu près avec l'incidence des études prenant comme définition une protéinurie significative supérieure à 300 mg/24h :10 %. Ils retrouvent une augmentation significative de la protéinurie des 24h par rapport à des groupes contrôles et la différence augmentait avec la durée du don. De même, ils retrouvaient une augmentation de la micro albuminurie chez le donneur et le risque d'une micro albuminurie après le don était de 3,9 fois plus important. (8)

De même, Eberhard OK et al retrouvent une prévalence de la micro albuminurie de 24%(7/29 donneurs), dont une protéinurie à 300 mg/l, plus élevée par rapport la population générale. Mais ils ne retrouvaient pas d'insuffisance rénale majeure après 19,8 ans de suivi mais une augmentation très modérée de la créatinine dans un cas et une hypertension artérielle dans 3 cas. (44)

Beekmann et al retrouvaient que 4% de protéinurie très modérée (environ 0,5 g/24h) sur un suivi de 139 donneurs avec un suivi de 1 et 3 ans après la néphrectomie avec une ClCr moyenne de 86 ml/min.(5)

Les patients avec un seul rein ont augmentation progressive de la protéinurie (76 mg/jour/décennie, 52 à 101 mg/jour/décennie), mais la protéinurie était négligeable après néphrectomie pour un traumatisme ou un don. (34)

En résumé, l'incidence de la protéinurie varie selon les études mais reste faible même à long terme, ce qui ne va pas dans le sens d'un syndrome d'hyperfiltration glomérulaire sur le rein restant.

#### E. La tension artérielle

Le niveau de tension artérielle est un facteur favorisant d'apparition et d'aggravation de l'insuffisance rénale connue.

Et dans la population générale, toute augmentation de 10 mmHg de la tension artérielle systolique et de 5 mm Hg augmentation de la tension artérielle diastolique est associée 1,5 fois plus de décès par cardiopathie ischémique et d'accident vasculaire cérébral. (45)

Dans notre étude, aucun des donneurs n'est hypertendu en pré-don selon nos critères de sélection pré don. On ne peut affirmer si le niveau de tension artérielle en pré-don est associé ou non avec le niveau de fonction rénale en post don car il nous manque des données sur la tension artérielle systolique et diastolique.

De même, on ne peut rien dire en post don car les données ne sont pas exploitables dans 52,6% des cas: soit non renseignée soit mal codifiée en post-don.

Dans la littérature, l'hypertension artérielle en post don n'est pas plus fréquente que la population générale de même âge à long terme mais par contre on retrouve une augmentation modérée des tensions systolique et diastolique.

En effet la néphrectomie n'a pas d'incidence sur la prévalence de l'hypertension dans l'étude de Kasike et al mais il a été retrouvé une légère augmentation de la pression artérielle systolique qui a augmenté avec la durée du suivi La tension artérielle diastolique était plus élevée après néphrectomie mais cette augmentation n'a pas changé avec la durée de suivi. Ainsi, pour les individus en bonne santé, la néphrectomie unilatérale n'est pas une cause de dysfonction rénale progressive, mais peut être associée à une légère augmentation de la pression artérielle. (34)

Comme dans l'étude de Fehrman-Ekholm et al, la prévalence globale de l'hypertension artérielle était de 38% (n = 126) dont 31% des femmes et 46% chez les hommes. Le sexe, ainsi que l'âge et le temps écoulé depuis le don, de manière significative et indépendante, affectaient le développement de l'hypertension (P <0,01). La prévalence de l'hypertension dans divers les groupes d'âge par tranche de 10 ans était plus faible, cependant, que celui

signalé dans un échantillon aléatoire de la population suédoise. Il n'y avait pas de différence significative entre les DFG des donneurs hypertendus ou non (64 ml/min vs 63 ml/min). 38% des donneurs étaient hypertendus (46-91 ans) avec plus de 20 ans de suivi mais la prévalence était corrélée à la population générale du même âge. (3)

Mais aussi dans une étude égyptienne, sur un suivi de 5 à 27 ans, l'incidence de l'hypertension était de 22,1% mais plus faible que dans la population générale égyptienne. Les donneurs hypertendus étaient significativement plus âgés et leur moyenne ClCr était nettement plus basse que les donneurs normotendus. De même, le degré de protéinurie et l'incidence d'une protéinurie > 300 mg/24 h était plus élevé chez les donneurs hypertendus. (2)

La méta-analyse sur le risque d'hypertension chez les donneurs vivants de Boudeville et al ne peut conclure à une augmentation du risque d'hypertension artérielle à cause de la grande disparité des études au niveau de la durée du suivi en post don et du pourcentage de patients perdu de vue : 30% en moyenne. Par contre ils mettent en évidence une augmentation de la pression artérielle moyenne de 5 mm Hg à 5 -10 ans de suivi post don. L'augmentation moyenne de la pression artérielle systolique était de 6 mmHg et pour la pression artérielle diastolique de 4mmHg. La ClCr n'était pas prédictif de survenu d'hypertension artérielle. Seul le niveau élevé de tension artérielle systolique et diastolique en pré don était associé à une tension artérielle systolique et diastolique élevée en post don. (46)

Au total, il existe bien une augmentation de la tension artérielle mais sans hypertension significative. Ceci signifie que les chiffres tensionnels sont un paramètre important à surveiller chez les donneurs vivants.

## **II. Les facteurs de risques de passage au stade d'insuffisance rénale chronique**

Avec nos données et celle de la littérature, la diminution du débit de filtration glomérulaire est indéniable et logique mais le passage au stade critique de moins 60 ml/min de ClCr qui correspond à l'insuffisance rénale chronique selon KDOQI varie énormément selon les études de 12% à 73,5% après le don.

La clairance de la créatinine en pré don est le seul facteur significatif influençant nos résultats en uni variée ou multi variée sur l'ensemble des donneurs étudiés et même quand on analyse les différences entre les donneurs ayant plus de 60 ml/min et moins de 60 ml/min de ClCr post don.

Mais il se peut que si l'échantillon était plus grand et ou qu'il y ait moins de données manquantes, des facteurs comme la tension artérielle, l'âge ... deviendraient significatifs.

Malgré tout, la courbe ROC confirme que la ClCr pré don est un bon marqueur prédictif en plus de sa corrélation.

A partir de ce constat, on a pu définir des seuils à partir de la ClCr pré don permettant de répartir les donneurs en 3 groupes à risque de passer au stade d'insuffisance rénale à moyen terme en post don:

- Groupe à faible risque ( $>93.5$  ml/min) : 14,6%
- Groupe à risque modéré (84.6 ml /min-93.5 ml/min) : 38,1%
- Groupe à risque élevé ( $< 84.6$  ml/min) : 76,5%

C'est à dire que d'avoir une ClCr à moins de 84,6 ml/min en pré don en MDRD expose à risque de 76,5% d'avoir une ClCr à moins de 60 ml/min. Or actuellement, dans les critères de sélection des donneurs, il est admis de prendre jusqu'à 80 ml/min de clairance de la créatinine urinaire ou avec la formule de Cockoft-Gault comme rapporté dans le forum d'Amsterdam (27) en 2004. En France, environ 80% des centres français avaient déjà choisi cette limite en 1998. (47)

Dans la méta analyse de Garg et al, ils ne retrouvent pas de facteurs pré don statistiquement significatif influençant la diminution de la ClCr. Seul le niveau de ClCr pré don influence le niveau en post don. (8)

Dans l'étude de Rook et al, 25 % des donneurs sont à moins de 60 ml/min de ClCr .La ClCr pré don mais aussi l'âge et le BMI sont les facteurs influençant le passage à moins de 60 ml/min. La population qu'il étudie est similaire à la nôtre et les résultats sont stables à plus de 1 an de suivi. (48)

Il est donc important au vu de nos résultats de valider avec d'autres études cette approche que le niveau de ClCr pré don est un bon facteur pronostique en fonction des seuils.

Et doit-on ne prélever que des patients à plus de 85 ml/mn de clairance ? Tout en sachant qu'une clairance à moins de 60 ml/min chez une personne de plus de 60 ans n'a pas la même signification qu'un patient plus jeune. Nous ne pouvons répondre à cette question ici.

Dans la méta analyse de Garg et al, les donneurs âgés ont un DFG plus bas que les donneurs jeunes en pré et post don mais sans accélération de la diminution du DFG. (8)

Il reste donc prudent de suivre et de contrôler tous les donneurs chaque année pour dépister et prendre en charge les facteurs de risque de progression d'insuffisance rénale et des maladies cardiovasculaires.

# CONCLUSION

Le donneur vivant en transplantation rénale offre aux patients en insuffisance rénale terminale une des meilleures chances à long terme car c'est celle qui donne les meilleurs résultats.

La possibilité d'une transplantation préemptive permet d'améliorer la survie du receveur et du greffon, ce qui en fait le traitement de choix. Donc le recours à la transplantation à partir d'un donneur vivant offre la meilleure chance d'atteindre cet objectif et de maximiser les avantages pour le receveur.

Mais le don doit être médicalement et éthiquement réalisable pour le donneur et le receveur.

Etant donnée l'imprécision du DFG par les formules, nous avons réalisé chez une partie des patients une mesure DFG isotopique. Nous avons constaté une bonne corrélation avec la formule MDRD en post don sans qu'il y ait une concordance. Mais cela nous suffit pour étendre à toute la population de donneur.

Notre étude retrouve une clairance post don moyenne de 66,27 ml/min en MDRD. Mais un tiers environ des donneurs vivants ont une clairance de la créatinine à moins de 60 ml/min ce qui les fait rentrer dans la catégorie des insuffisants rénaux chroniques selon les KDOQUI. Il y a 3 donneurs de moins de 35 ans dans ce cas.

Ce chiffre doit nous faire réfléchir sur la sélection des donneurs vivants dont la limite de clairance admise est de 80ml/min. Si ce seuil est acceptable chez des donneurs âgés, il peut paraître inquiétant chez un donneur jeune. Ces donneurs sont sélectionnés sur leur excellent état santé par rapport à la population générale mais le donneur jeune qui a moins de 60 ml/min à 1 an du don pourrait développer des facteurs de risques cardiovasculaires à plus ou moins long terme dû au vieillissement en perdant son capital de néphrons. Dans la littérature on sait que si le DFG est diminué en-dessous de 60 ml/min, le risque de décès, des événements cardiovasculaires et d'hospitalisation est en augmentation dans la population générale.

Hormis la clairance pré don, il n'y a pas d'autres facteurs prédictifs pouvant expliquer ces résultats. Mais toutes les données de la littérature sont plutôt rassurantes. Il n'y a pas plus d'hypertension artérielle ou de protéinurie significative qui sont des facteurs d'aggravation de l'insuffisance rénale.

On peut suggérer qu'il ne faut pas accepter une clairance à moins de 100 ml/min chez un donneur potentiel jeune. Mais quelle est la limite d'âge à fixer: 35 ans, 40 ans... ?

Les trois groupes à risques établis à partir de nos résultats pourraient nous aider dans cette évaluation mais ils restent à les valider avec d'autres études.

Cela nécessite un suivi régulier annuel de la clairance de la créatinine, de la protéinurie et d'un dépistage des facteurs de risque cardiovasculaire dont l'hypertension artérielle en premier lieu qui nécessitent une prise en charge la plus précoce.

Les dispositions de la loi de la bioéthique vont aider à améliorer le suivi par le registre mis en place depuis 2004.

# **BIBLIOGRAPHIE**

- 1 Najarian JS, Chavers BM, McHugh LE, Matas AJ. 20 years or more of follow-up in living kidney donors. *Lancet* 1992; 340:807-10.
- 2 El-Agroudy AE, Sabry AA, Wafa EW, Neamatalla AH, Ismail AM, Mohsen T, Khalil AA, Shokeir AA, Ghoneim MA. Long-term follow-up of living kidney donors: a longitudinal study. *BJU Int.* 2007 Dec; 100(6):1351-5.
- 3 Fehrman-Ekholm I, Dunér F, Brink B, Tydén G, Elinder CG. No evidence of accelerated loss of kidney function in living kidney donors: results from a cross-sectional follow-up. *Transplantation.* 2001 Aug 15;72(3):444-9
- 4 Fehrman-Ekholm I, Nordén G, Lennerling A, Rizell M, Mjörnstedt L, Wramner L, Olausson M. Incidence of end-stage renal disease among live kidney donors. *Transplantation.* 2006 Dec 27; 82(12):1646-8.
- 5 Beekman GM, van Dorp WT, van Es LA, van Bockel JH, van Saase, JLCM, van der Woude FJ, et al. Analysis of donor selection procedure in 139 living related kidney donors and follow-up results for donors and recipients. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9:163—8.
- 6 Matas AJ, Bartlett ST, Leichtman AB, Delmonico FL. Morbidity and mortality after living kidney donation, 1999-2001: survey of United States transplant centers. *Am J Transplant.* 2003 Jul; 3(7):830-4.
- 7 Ramcharan T, Matas AJ. Long-term (20–37 years) follow-up of living kidney donors. *Am J Transplant* 2002; 2: 959–964
- 8 Garg AX, Muirhead N, Knoll G, Yang RC, Prasad GV, Thiessen-Philbrook H, Rosas-Arellano MP, Housawi A, Boudville N; Donor Nephrectomy Outcomes Research (DONOR) Network. Proteinuria and reduced kidney function in living kidney donors: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Kidney Int.* 2006 Nov; 70(10):1801-10.
- 9 K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation and stratification. *Kidney Disease Outcome Quality Initiative.* *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S1–S246.
- 10 Lysaght MJ. Maintenance dialysis population dynamics: current trends and long-term implications. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 37–40
- 11 REIN-Rapport annuel 2006. [http://www.soc-nephrologie.org/PDF/enephro/registres/rapport\\_2006/rapport\\_2006.pdf](http://www.soc-nephrologie.org/PDF/enephro/registres/rapport_2006/rapport_2006.pdf)
- 12 Evans RW, Manninen DL, Garrison LP, et al. The quality of life of patients with end-stage renal disease. *N Engl J Med* 1985; 312:553-9.
- 13 Laupacis A, Keown P, Pus N, et al. A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. *Kidney Int* 1996; 50:235-42.

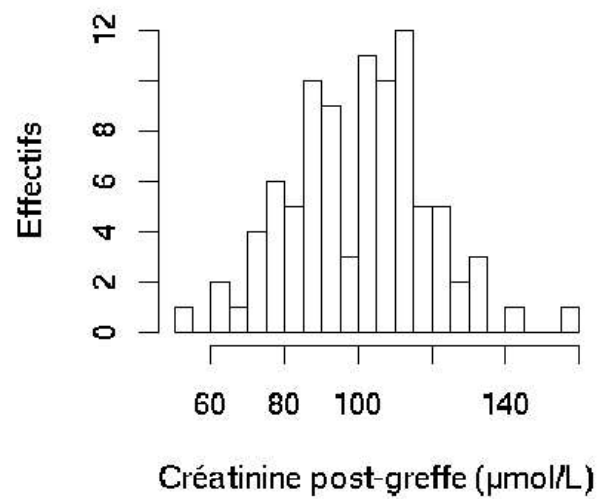
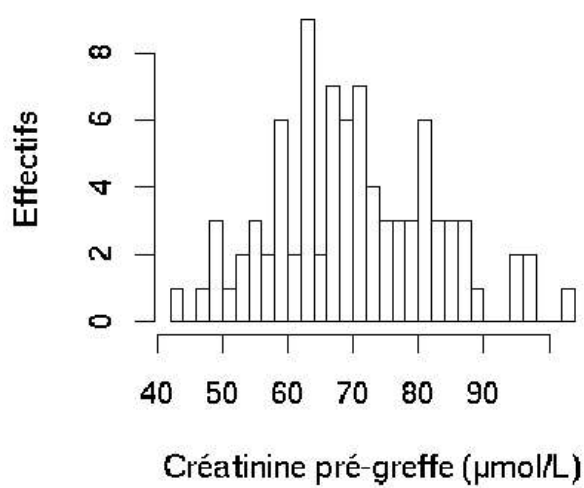
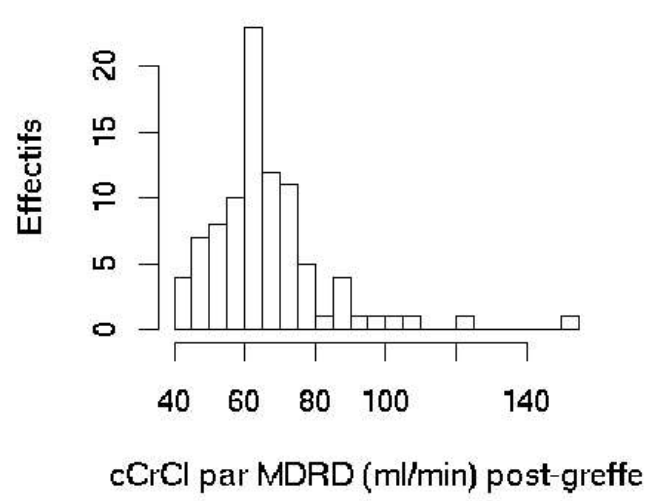
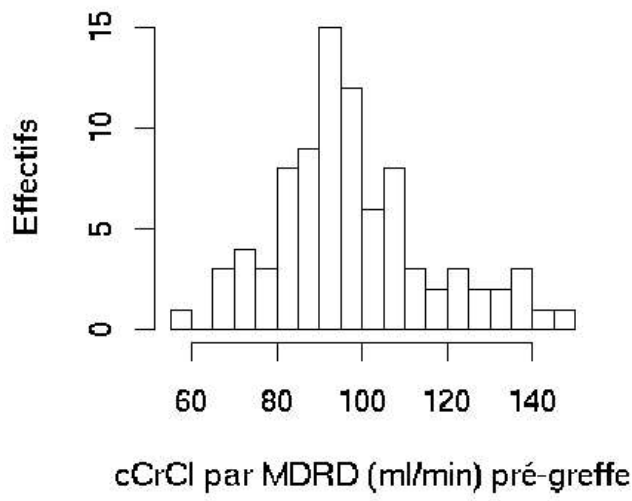


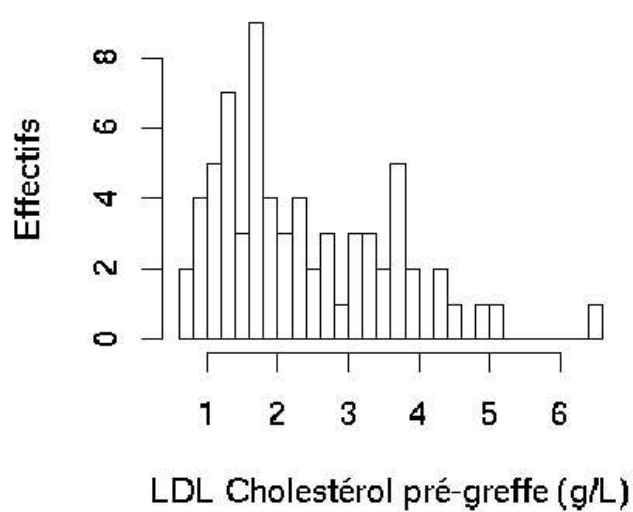
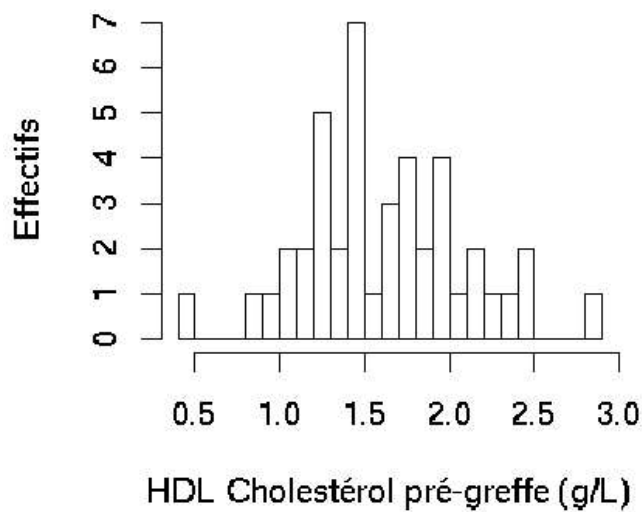
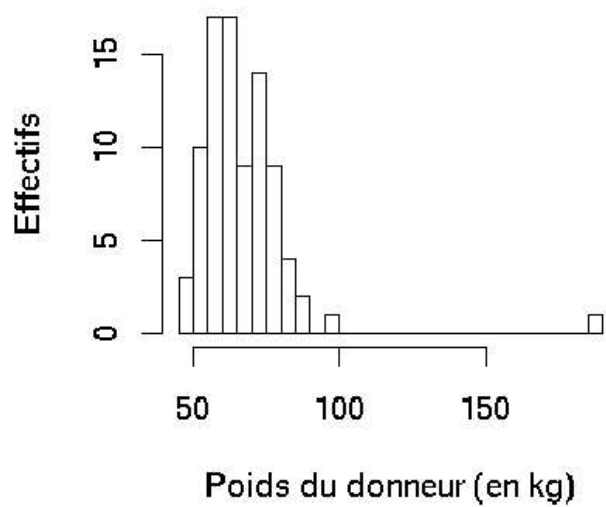
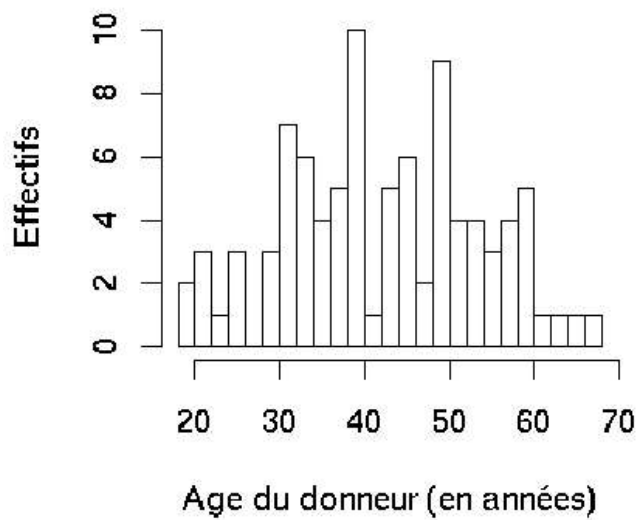
- 14 Russell JD, Beecroft ML, Ludwin D, Churchill DN. The quality of life in renal transplantation - a prospective study. *Transplantation* 1992; 54:656-60.
- 15 Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, Held PJ, Port FK. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med*. 1999 Dec 2; 341(23):1725-30.
- 16 Rabbat CG, Thorpe KE, Russell JD, Churchill DN. Comparison of mortality risk for dialysis patients and cadaveric first renal transplant recipients in Ontario, Canada. *J Am Soc Nephrol*. 2000 May; 11(5):917-22.
- 17 Oniscu GC, Brown H, Forsythe JL .Impact of cadaveric renal transplantation on survival in patients listed for transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Jun; 16(6):1859-65.
- 18 Bilan des activités de prélèvement et de greffe en France en 2007  
<http://www.agence-biomedecine.fr/fr/doc/rapp-synth2007.pdf>
- 19 OPTN/SRTR 2007 Annual Report , <http://www.optn.org/AR2007>
- 20 Terasaki PI, Cecka JM, Gjertson DW, Takemoto S: High survival rates of kidney transplants from spousal and living unrelated donors. *N Engl J Med* 333: 333–336, 1995
- 21 Ghods AJ. Renal transplantation in Iran. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 222.
- 22 Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes. *Transplantation* 2002; 74:1377—81.
- 23 Chalem Y, Ryckelynck JP, Tuppin P, Verger C, Chauve S, Glotz D. Access to and outcome of renal transplantation according to treatment modality of end-stage renal disease in France. *Kidney Int* 2005;67: 2448—53.
- 24 Mange KC, Joffe MM, Feldman HI. Effects of the use or nonuse of long-term dialysis on the subsequent survival of renal transplants from living donors. *N Engl J Med* 2001; 344:726—31.
- 25 United Kingdom Guidelines for Living Donor Kidney Transplantation - Second Edition April 2005
- 26 Evaluation and selection of donors: living kidney donors. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (supplement 7): 47-51
- 27 A report of the Amsterdam Forum on the care of the live kidney donor: data and medical guidelines. *Transplantation* 2005; 79 (supplement 2):53-66.

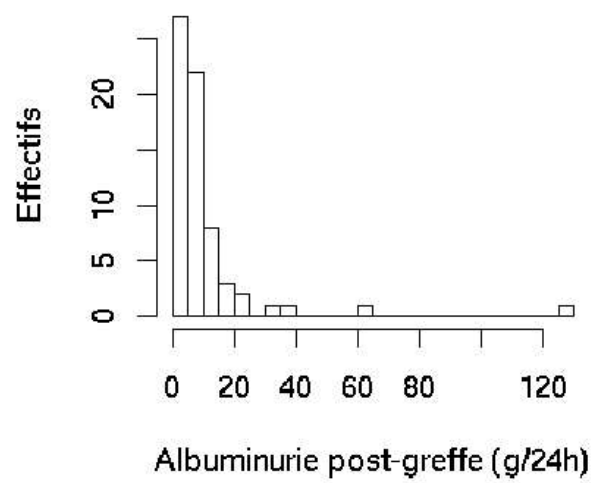
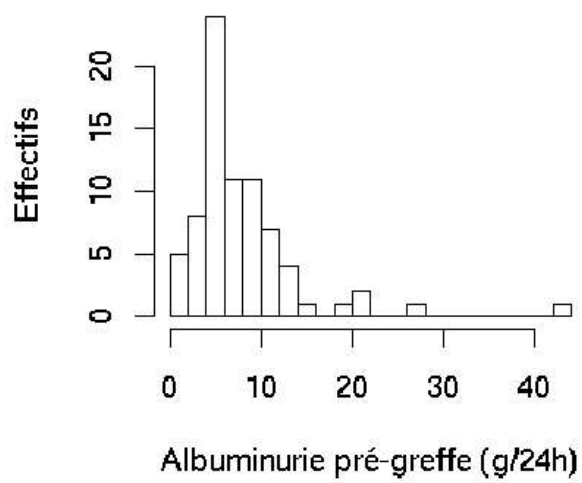
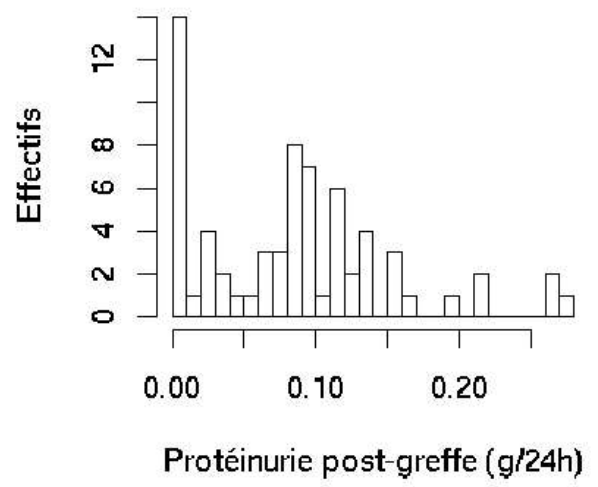
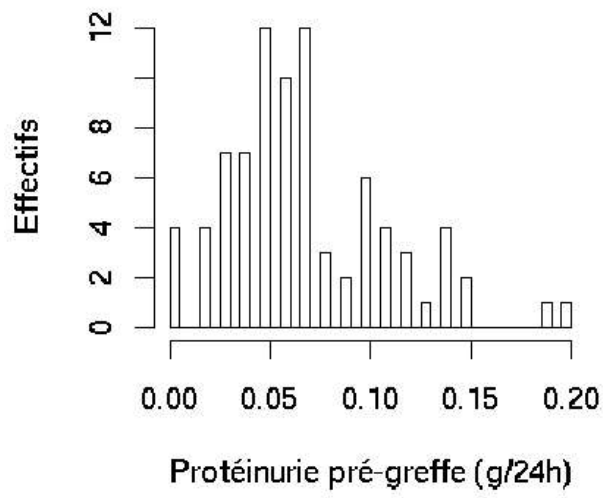
- 28 Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31–41.
- 29 Levey AS, Bosch JP, Lewis JB et al. for the Modification of Diet in Renal Disease Study group. A more accurate method to estimate glomerular rate from serum creatinine. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461–470.
- 30 RK Wan, E Spalding, D Winch, K Brown and CC Geddes. Reduced kidney function in living kidney donors. *Kidney International* (2007) 71, 1077.
- 31 Hosmer DW and Lemeshow D. *Applied Logistic Regression*. Wiley, New York, 1989.
- 32 Lausen B, Hothorn T, Bretz F, and Schumacher M. Optimally Selected Prognostic Factors. *Biometrical Journal*, 46:364-374.
- 33 Zhou XH, Obuchowski NA, and McClish DK. *Statistical Methods in Diagnostic Medicine*. Wiley-Interscience, New-York, 2002.
- 34 Efron B and Tibshirani RJ. *An Introduction to the Bootstrap*. Chapman and Hall, New York, 1993.
- 35 Novic AC, GEPI-IARDT G, Guz B, STEINMULLER D, TUBBS RR: Long-term follow-up after partial removal of a solitary kidney. *NEngl J Med* 325:1058—1062
- 36 Gutierrez-Millet V, Nieto J, Praga M, Usera G, Martinez MA, Morales JM. Focal glomerulosclerosis and proteinuria in patients with solitary kidneys. 1991 *Arch Intern Med*. 1986 Apr; 146(4):705-9.
- 37 Kasiske BL, Ma JZ, Louis TA, Swan SK. Long-term effects of reduced renal mass in humans. *Kidney Int* 1995; 48: 814–819.
- 38 Narkun-Burgess DM, Nolan CR, Norman JE, Page WF, Miller PL, Meyer TW: Forty-five year follow-up after uninephrectomy. *Kidney Int* 43: 1110–1115, 1993
- 39 Ibrahim HN, Rogers T, Tello A, Matas A. The performance of three serum creatinine-based formulas in estimating GFR in former kidney donors. *Am J Transplant* 2006; 6: 1479–1485.
- 40 Ellison MD, McBride MA, Taranto SE, Delmonico FL, Kauffman HM: Living kidney donors in need of kidney transplants: A report from the organ procurement and transplantation network. *Transplantation* 2002; 74: 1349–1351.
- 41 Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG et al. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1307–1315.

- 42 Seyahi N, Kahveci A, Bolayirli M et al. Coronary artery calcification and chronically decreased GFR in living kidney donors. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 143–152.
- 43 Garg AX, Prasad GV, Thiessen-Philbrook HR, Ping L, Melo M, Gibney EM, Knoll G, Karpinski M, Parikh CR, Gill J, Storsley L, Vlasschaert M, Mamdani M; Donor Nephrectomy Outcomes Research (DONOR) Network. Cardiovascular disease and hypertension risk in living kidney donors: an analysis of health administrative data in Ontario, Canada. *Transplantation*. 2008 Aug 15; 86(3):399-406.
- 44 Eberhard OK, Kliem V, Offner G, Oldhafer K, Fangmann J, Pichlmay R, Koch KM, Brunkhorst R. Assessment of long-term risks for living related kidney donors by 24-h blood pressure monitoring and testing for microalbuminuria. *Clin Transplant*. 1997 Oct; 11(5 Pt 1):415-9.
- 45 Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002; 360:1903-13.
- 46 Boudville N, Prasad GV, Knoll G, Muirhead N, Thiessen-Philbrook H, Yang RC, Rosas-Arellano MP, Housawi A, Garg AX; Donor Nephrectomy Outcomes Research (DONOR) Network. Meta-analysis: risk for hypertension in living kidney donors. *Ann Intern Med*. 2006 Aug 1; 145(3):185-96.
- 47 Martine Gabolde , Christian Hervé and Anne-Marie Moulin. Evaluation, selection, and follow-up of live kidney donors: a review of current practice in French renal transplant centres. *Nephrol Dial Transplant* (2001) 16: 2048-2052.
- 48 M. Rook, H. S. Hofker, W. J. van Sona, J. J. Homan van der Heide, R. J. Ploeg and G. J. Navis. Predictive Capacity of Pre-Donation GFR and Renal Reserve Capacity for Donor Renal Function After Living Kidney Donation. *American Journal of Transplantation* 2006; 6: 1653–1659.

# ANNEXE







NOM : DUFAY

PRENOM : ALEXANDRE

**Titre de Thèse : FONCTION RENALE DES DONNEURS VIVANTS A MOYEN  
TERME**

---

## RESUME

Le paramètre le plus crucial dans la transplantation à partir d'un donneur vivant est le devenir du donneur en particulier de sa fonction rénale.

Dans notre étude sur 91 donneurs à Nantes entre 1 an et 5 ans du don, un tiers ont une clairance de la créatinine à moins de 60 ml/min avec la formule MDRD qui est corrélée avec la scintigraphie au Chrome51-EDTA.

Le seul facteur influençant de manière significative est la clairance de la créatinine en pré don à moins de 100 ml/min.

En fonction du débit de filtration glomérulaire pré don, on a pu établir 3 groupes à risque d'être en insuffisance rénale en post don. Le risque est de 76,5% à moins de 84,6 ml/min de clairance de la créatinine en pré don. Cette étude nous permet d'optimiser la sélection des donneurs et le suivi en post don.

---

## MOTS-CLES

**Donneur vivant  
Fonction rénale  
Débit de filtration isotopique,  
Débit de filtration estimé  
Facteurs de risques  
Suivi post don**