

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2013

N° 211

THESE

pour le

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

**NEPHROLOGIE**

par

Anne-Hélène Querard  
née le 17/09/1983 à Nantes

Présentée et soutenue publiquement le 4 Novembre 2013

**DONNEURS A CRITERES ELARGIS  
EN TRANSPLANTATION RENALE :  
REVUE SYSTEMATIQUE DE LA LITTERATURE**

Directeur de thèse : Madame le Professeur Magali GIRAL

Président : Monsieur le Professeur Jacques DANTAL

Membres du jury : Monsieur le Professeur Gilles BLANCHO  
Monsieur Yohann FOUCHER

# TABLE DES MATIERES

## I. INTRODUCTION

## II. MATERIEL ET METHODES

2-1. Généralités sur la revue systématique

2-2. Stratégie de recherche

2-3. Critères d'inclusion et d'exclusion des études

2-4. Critères de jugement

2-5. Extraction des données et objectifs de l'étude

2-6. Etude statistique

2-6-1. Statistiques descriptives

2-6-2. Comparaison de la survie des receveurs d'ECD et de SCD

2-6-2-1. Choix des études sélectionnées pour la comparaison des chacune des survies étudiées

2-6-2-2. Hétérogénéité

2-6-2-3. Calcul du HR combiné

2-6-2-4. Estimation de la survie des receveurs de greffons ECD

2-6-2-5. Logiciel statistique

## III. RESULTATS

3-1. Le diagramme de flux

3-2. Comparaison des survies des receveurs de greffons ECD et SCD

3-2-1. Survie patient

3-2-2. Survie greffon

3-2-3. Survie patient-greffon

3-3. Etude de la survie des receveurs de greffons ECD

3-3-1. Les donneurs

3-3-2. Les receveurs

3-3-3. Les données concernant la greffe

3-3-4. Les données de survie non ajustées

3-3-4-1. Survie patient

3-3-4-2. Survie greffon

3-3-4-3. Survie patient-greffon

## IV. DISCUSSION

## V. ANNEXES

5-1. Equations de recherche

5-2. Origine géographique des 42 publications retenues pour l'analyse de survie des receveurs de greffons ECD

5-3. Comparaison de la survie greffon (décès censurés) des receveurs d'ECD et de SCD pour l'étude de Molnar

5-4. Comparaison de la survie patient-greffon des receveurs d'ECD et de SCD pour l'étude de Mezrich

5-5. Publications présentant des sous-groupes d'ECD (parmi les 42 publications retenues pour l'étude de la survie des receveurs de greffons ECD)

5-6. Grille de recueil des publications lues sur texte complet

5-7. Grille de recueil pour les publications incluses

## VI. BIBLIOGRAPHIE

# TABLE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1. Diagramme de flux des articles.....	p9
Tableau 1. Description des caractéristiques des donneurs et des receveurs pour les études incluant le type de donneur dans leur modèle de survie .....	p11
Figure 2. Diagramme de flux de sélection des publications pour comparer la survie patient des receveurs de greffons ECD et SCD .....	p12
Figure 3. Diagramme de flux de sélection des publications pour comparer la survie greffon des receveurs de greffons ECD et SCD .....	p13
Figure 4. Diagramme de flux de sélection des publications pour comparer la survie patient-greffon des receveurs de greffons ECD et SCD .....	p14
Figure 5. Comparaison de la survie patient des receveurs de greffons ECD et SCD .....	p15
Figure 6. Comparaison de la survie greffon des receveurs de greffons ECD et SCD .....	p15
Figure 7. Comparaison de la survie patient-greffon des receveurs de greffons ECD et SCD .....	p15
Tableau 2. Description des 42 publications retenues pour l'analyse de la survie des receveurs de greffons ECD .....	p17
Tableau 3. Description des donneurs issus des 42 publications retenues pour l'analyse de la survie des receveurs de greffons ECD .....	p18
Tableau 4. Description des receveurs issus des 42 publications retenues pour l'analyse de la survie des receveurs de greffons ECD .....	p18
Tableau 5. Description des données concernant la greffe issues des 42 publications retenues pour l'analyse de la survie des receveurs de greffons ECD .....	p19
Tableau 6. Description des publications présentant des données de survie patient pour les receveurs de greffons ECD .....	p20
Tableau 7. Description des publications présentant des données de survie greffon pour les receveurs de greffons ECD .....	p22
Tableau 8. Description des publications présentant des données de survie patient-greffon pour les receveurs de greffons ECD .....	p23
Figure 8. Comparaison de la survie greffon (décès censurés) des receveurs d'ECD et de SCD dans l'étude de Molnar .....	p28
Figure 9. Comparaison de la survie patient-greffon des receveurs d'ECD et de SCD dans l'étude de Mezrich .....	p29
Tableau 9. Sous-groupes étudiés pour 23 publications (parmi les 42 retenues pour l'étude de la survie des receveurs de greffons ECD) .....	p29

# Donneurs à Critères Elargis en transplantation rénale : revue systématique de la littérature

## I. INTRODUCTION

Avec le vieillissement de la population, la prévalence de l'Insuffisance Rénale Chronique terminale (IRct) est en constante augmentation de par le monde. La transplantation rénale étant considérée comme le meilleur traitement de l'IRct en termes de survie, de coût et de qualité de vie, nous sommes amenés à devoir trouver toujours plus de greffons.

En 2002, l'UNOS (United Network for Organ Sharing) a défini une nouvelle classe de donneurs décédés, dite Donneurs à Critères Elargis ou ECD (Expanded Criteria Donor), basée sur un calcul de risque relatif d'échec de greffe supérieur à 1,7 comparé à un groupe de donneur "idéal"<sup>[1]</sup>. Ces greffons, connus pour être de moins bonne qualité que des greffons standards (Standard Criteria Donor SCD) sont proposés à des receveurs plus âgés, dans le but qu'ils accèdent plus vite à la greffe et restent moins longtemps en dialyse. Cette définition est largement utilisée dans le monde, elle est prise en compte dans l'attribution des greffons et permet par ailleurs d'avoir des données de survie comparables d'une étude à l'autre.

Nous avons souhaité réaliser une revue systématique de la littérature concernant les patients transplantés rénaux de greffons ECD selon la définition de l'UNOS. Notre objectif principal était d'étudier si les patients transplantés de greffons issus d'ECD, potentiellement de moins bonne qualité, avaient un moins bon pronostic que les patients bénéficiant de greffons issus de non-ECD (ou SCD), en termes de survie patient, greffon (décès censuré), et patient-greffon. Un objectif secondaire envisagé est d'estimer ces différentes survies chez les patients transplantés de greffons issus d'ECD.

## II. MATERIEL ET METHODES

### 2.1. Généralités sur la revue systématique

L'objectif d'une revue systématique est d'évaluer les effets (efficacité, tolérance) d'une intervention (souvent thérapeutique, parfois diagnostique) en faisant la synthèse critique de toutes les études répondant à la question. Pour cela, elle suit une méthodologie précise et rigoureuse, qui commence par la recherche exhaustive de toutes les études (publiées ou non) qui répondent à la question. Ensuite, elle fait une évaluation critique de la qualité méthodologique des études retenues, puis la synthèse des résultats. Si les études sont assez homogènes, une analyse quantitative peut être réalisée à partir des données, il s'agit alors d'une méta-analyse. En combinant les résultats de toutes les études pertinentes, les méta-analyses permettent de fournir des estimations plus précises de l'effet recherché.

Des recommandations ont été émises au niveau international pour la réalisation de revues systématiques et de méta-analyses, par la Cochrane collaboration, entre autres institutions. Ces recommandations sont réunies sous l'acronyme PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses)<sup>[2, 3]</sup>. Elles ont été suivies pour la réalisation de ce travail.

## 2-2. Stratégie de recherche

Les études pertinentes pour cette revue systématique ont été obtenues à partir des bases de données électroniques Medline, Embase, Web Of Science (WoS) and Cochrane Library. Aucune restriction de date ou de type d'étude n'a été effectué. La recherche bibliographique a été effectuée le 11 Mai 2013.

Nous avons interrogé d'autres bases de données (Google Scholar, Open Grey, Base, Société Française de Néphrologie) sans y trouver d'étude correspondant à notre recherche. Les références bibliographiques de tous les articles sélectionnés ont été revues manuellement afin de compléter la recherche.

## 2-3. Critères d'inclusion et d'exclusion des études

La population concernée est celle des patients majeurs transplantés d'un rein seul issu d'un donneur ECD selon la définition de l'UNOS (ie âge donneur  $\geq$  60 ans ou âge donneur 50-59 ans avec au moins deux des critères suivants : mort par Accident Vasculaire Cérébral (AVC), antécédent d'hypertension artérielle (HTA), créatininémie supérieure à 1,5 mg/l au moment du prélèvement).

Les études incluant exclusivement des receveurs de moins de 18 ans, des doubles transplantations rénales, des greffes à cœur non battant, des greffes simultanées rein-pancréas et/ou des greffes à donneurs vivants ont été exclues. Les études dont aucune donnée concernant les critères de jugement (survie) pour les patients transplantés d'ECD n'était disponible ont été exclues.

Aucune restriction sur le type d'étude n'a été réalisée, ni sur les périodes de publication.

## 2-4. Critères de jugement

Les critères de jugement sont :

- la survie greffon définie comme le délai entre la greffe et le retour en dialyse en censurant les décès à la date de décès le cas échéant, ou à la date des dernières nouvelles sinon ;
- la survie patient définie comme le délai entre la greffe et le décès en censurant les sujets vivants à la date des dernières nouvelles ;
- la survie patient-greffon définie comme le délai entre la greffe et le premier événement parmi le retour en dialyse ou le décès, en censurant les sujets n'ayant subi aucun de ces événements à la date des dernières nouvelles.

## 2-5. Extraction des données et objectifs de l'étude

L'équation de recherche nous a permis d'obtenir une liste de références des études potentiellement pertinentes pour notre revue. Toutes ces références ont été exportées dans le logiciel EndNote. Les doublons ont été écartés. Deux binômes (2 x 2 lecteurs) se sont partagés les références et chaque lecteur a examiné indépendamment les titres et résumés pour exclure les études ne respectant pas les critères de sélection précédemment cités (études n'incluant pas de donneurs ECD selon la définition de l'UNOS, études ne contenant pas d'information relative à la survie). Les discordances ont été résolues par discussion entre les deux lecteurs, aidés au besoin par un troisième lecteur de l'autre binôme.

Les références non exclues sur titre et résumé ont été réparties en quatre binômes composés d'un clinicien et d'un statisticien. Chaque lecteur a examiné indépendamment l'article complet. Les discordances ont été résolues après discussion entre les deux lecteurs, aidés au besoin par un troisième lecteur.

Par ailleurs, certaines références ont été ajoutées à la lecture des articles, issues des bibliographies.

Enfin le recueil de données a été effectué via une grille de recueil standardisée, par binôme (un statisticien et un clinicien) avec comparaison des données recueillies. [Annexe 5-6 et 5-7] Nous avons recueilli des données concernant les caractéristiques générales des études, les caractéristiques receveurs (démographiques et immunologiques), les caractéristiques des donneurs et les données de survie (Hazard Ratio (HR), survie greffon, survie patient, survie patient-greffon)

Notre objectif principal était d'étudier si les patients transplantés de greffons issus d'ECD, potentiellement de moins bonne qualité, avaient un moins bon pronostic que les patients bénéficiant de greffons issus de non-ECD (ou SCD), en termes de survie patient, greffon (décès censuré), et patient-greffon. Un objectif secondaire envisagé est d'estimer ces différentes survies chez les patients transplantés de greffons issus d'ECD.

## 2-6. Etude statistique

### 2-6-1. Statistiques descriptives

Les caractéristiques des études sélectionnées sont présentées de manière habituelle : moyenne  $\pm$  écart-type ou médiane [minimum - maximum] pour les variables quantitatives ; nombre de sujets et pourcentages pour les variables qualitatives.

Pour décrire les patients inclus dans l'ensemble des études, nous avons calculé la moyenne, le minimum et le maximum des caractéristiques des patients recueillies pour chaque étude (âge moyen, pourcentage d'hommes...). Quand les caractéristiques des patients étaient décrites par sous-groupe dans une étude, nous les avons recalculées pour l'ensemble des patients de cette étude.

## 2-6-2. Comparaison de la survie des receveurs d'ECD et de SCD

### *2-6-2-1. Choix des études sélectionnées pour la comparaison de chacune des survies étudiées*

Nous avons recueilli les Hazard Ratio (HR) comparant les receveurs ECD et SCD, et nous avons choisi de conserver uniquement ceux issus de modèles de survie multivariés. Puisque la plupart des études sont des cohortes et non des essais randomisés, les caractéristiques des receveurs ECD et SCD ne sont souvent pas comparables. Un effet significatif du type de donneur (ECD/SCD) en analyse univariée pourrait être dû à un réel effet de cette variable mais pourrait également être lié à ces différences entre les receveurs ECD et SCD. L'utilisation de modèles multivariés permet d'avoir une meilleure estimation de l'effet propre des variables. Cependant, l'analyse multivariée ne garantit pas que tous les facteurs de confusion entre le type de donneur et la survie soient pris en compte. Ainsi le guide Cochrane pour les revues systématiques d'interventions<sup>[4]</sup> indique que si les auteurs jugent que les études non randomisées incluses sont à la fois assez épargnées par les biais et relativement homogènes, les données peuvent être combinées à l'aide de méta-analyses. Contrairement aux essais randomisés, il sera généralement approprié d'analyser des estimations ajustées des effets, plutôt que non ajustées, car elles tentent de contrôler les facteurs de confusion. Les estimations de l'effet des études non randomisées sont plus hétérogènes que ce qui est attendu par hasard. Les biais dans les études non randomisées sont très variables, et peuvent être considérés comme un élément supplémentaire d'incertitude dans les résultats plutôt qu'un biais systématique estimable. Cette incertitude peut facilement augmenter de 5 à 10 fois la largeur de l'intervalle de confiance à 95% pour les grandes études.

Afin de ne pas calculer un HR combiné avec des patients qui pourraient être inclus dans plusieurs études (même registre et chevauchement des périodes d'inclusion), nous avons choisi de ne conserver qu'une seule publication correspondant à l'étude avec la période d'inclusion la plus récente.

### *2-6-2-2. Hétérogénéité*

Les résultats des différentes études incluses dans la méta-analyse sont représentés sous forme de forest plot (graphique en forêt). Le résultat de chaque étude, dans notre cas le HR, est représenté sous forme d'un carré, avec son intervalle de confiance (trait horizontal de part et d'autre). Les variations entre les études sélectionnées (ou hétérogénéité) peuvent être examinées graphiquement : si les intervalles de confiance de toutes les études se recoupent, les études sont considérées homogènes entre elles ; inversement la présence d'au moins un intervalle de confiance disjoint des autres indique une hétérogénéité.

Pour compléter cette évaluation visuelle, deux approches statistiques sont généralement utilisées : le test Q de Cochran et la statistique du  $I^2$  de Higgins. Le Q de Cochran est un test basé sur le carré de la différence entre l'effet estimé dans l'étude  $i$  et l'effet global pondéré par l'inverse de la variance estimée de l'effet dans l'étude  $i$ . Sous l'hypothèse nulle (l'effet réel est le même dans toutes les  $m$  études), Q suit approximativement une distribution du Khi-Deux à  $m-1$  degrés de liberté. Ce test d'hétérogénéité classique est limité, car il peut manquer de puissance (quand les études ont inclus peu de patients, il peut être difficile de rejeter l'hypothèse nulle même si celle-ci est fautive) ou inversement (quand les tailles d'échantillon sont grandes, des petites différences insignifiantes peuvent néanmoins générer des faibles  $p$ -valeurs). La statistique du  $I^2$  (Higgins, 2003) mesure la part de variabilité entre les études due à l'hétérogénéité plutôt qu'à la chance  $I^2 = 100 \times \frac{Q - (m - 1)}{Q}$ . Les valeurs négatives du  $I^2$  sont mises à 0 de telle sorte que  $I^2$  est compris entre 0% et 100%. Une valeur de 0% indique qu'il

n'y a pas d'hétérogénéité observée. Plus  $I^2$  augmente, plus l'estimation d'un effet commun devient litigieuse. En effet, la méta-analyse cherche à estimer une valeur qui, par hypothèse, est considérée comme commune à tous les essais. Une règle classique considère que l'hétérogénéité est faible si  $I^2 < 0.25$ , modérée si  $I^2$  est compris entre 0.25 et 0.5, et élevée si  $I^2 > 0.5$ . Des valeurs de  $I^2$  supérieures à 75% associées à des faibles p-valeurs pour le test Q de Cochrane sont considérées comme une indication d'hétérogénéité importante.

#### *2-6-2-3. Calcul du HR combiné*

Nous avons utilisé la méthode de DerSimonian et Laird (modèle à effets aléatoires) pour fournir une estimation combinée du HR avec des intervalles de confiance à 95 %.

Quand il existe une hétérogénéité qui ne peut pas facilement être expliquée, une approche analytique consiste à intégrer cette hétérogénéité dans un modèle à effets aléatoires. Une méta-analyse à effets aléatoires suppose que les effets estimés dans les différentes études ne sont pas identiques, mais suivent une distribution.

Lorsque les HR ajustés étaient uniquement disponibles par sous-groupe pour une étude, nous avons dans un premier temps combiné les HR de cette étude. Ainsi, au final, un seul résultat par étude était utilisé pour calculer le HR ajusté combiné de la survie étudiée. Le HR combiné est présenté dans le forest plot sous la forme d'un losange. Le milieu du losange représente la valeur estimée ponctuelle. Les extrémités sont les bornes de l'intervalle de confiance qui entourent cette estimation ponctuelle. La ligne verticale représentée sur le forest plot représente un effet nul (hazard ratio égal à 1). Si l'intervalle de confiance englobe ce repère, le résultat obtenu au niveau de l'étude ou de la méta-analyse n'est pas statistiquement significatif.

#### *2-6-2-4. Estimation de la survie des receveurs de greffons ECD*

Nous estimerons une courbe de survie résumée à partir des courbes de survie publiées. Pour chaque étude de la méta-analyse, les survies seront extraites à différents temps de suivis. La survie résumée sera calculée de manière non-paramétrique en utilisant le principe de l'estimateur de Kaplan-Meier (produit des probabilités conditionnelles de survies combinées).

#### *2-6-2-5. Logiciel statistique*

Toutes les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel R<sup>[5]</sup>

### III. RESULTATS

#### 3-1. Le diagramme de flux

Le diagramme de flux est présenté en Figure 1.

La stratégie de recherche a permis d'identifier 2336 publications. La lecture des références bibliographiques des articles sélectionnés a permis d'identifier 7 articles supplémentaires. 1079 doublons ont été retirés. 1030 publications ne répondaient pas aux critères d'inclusion d'après l'évaluation du titre et du résumé. Les 234 publications restantes ont été analysées sur texte complet. Au total, 42 publications ont été conservées pour la revue systématique.

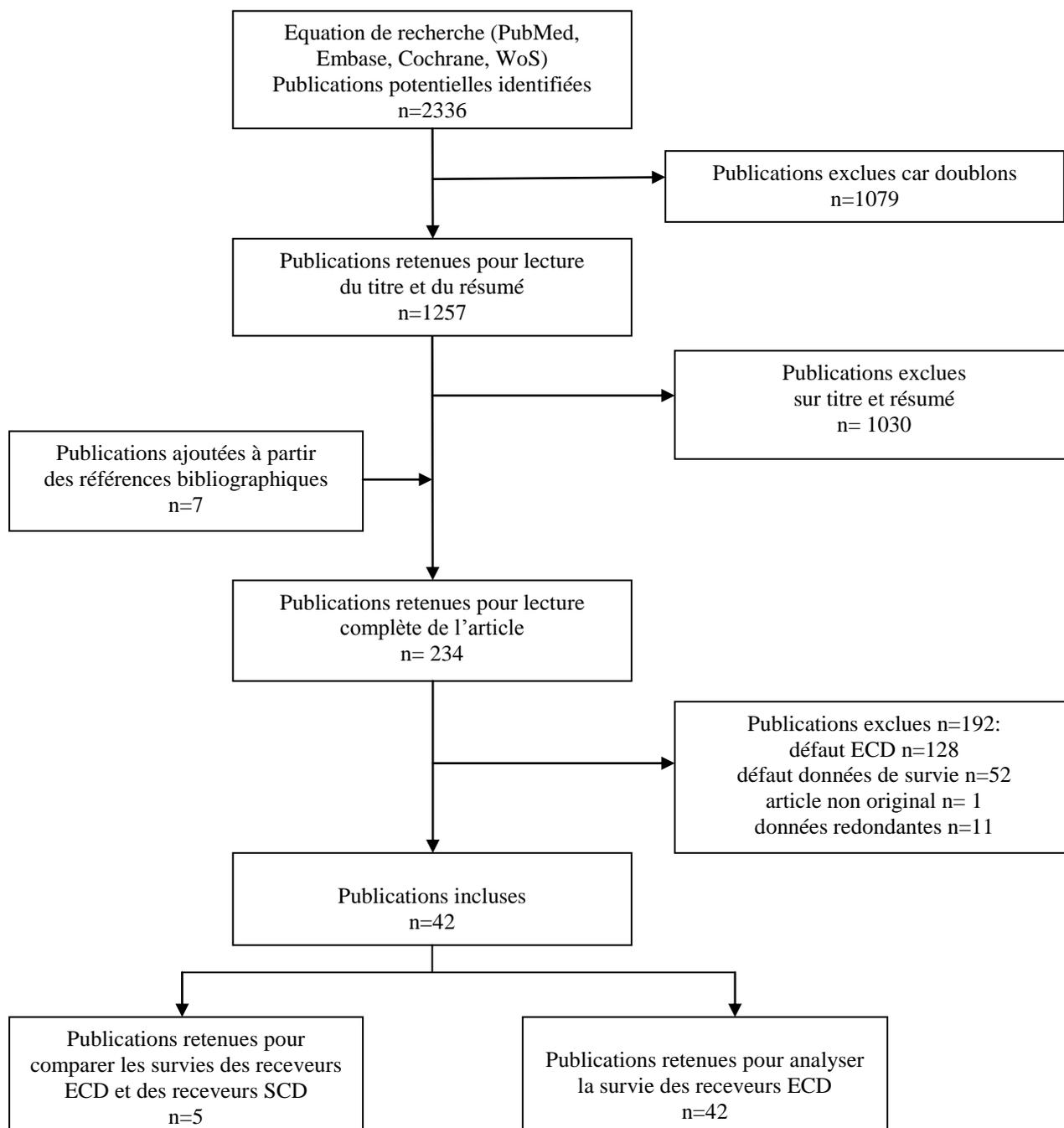


Figure 1. Diagramme de flux des articles

### 3-2. Comparaison des survies des receveurs de greffons ECD et SCD

Sur les 234 références retenues pour lecture complète de l'article, 148 étaient des articles originaux et 86 des résumés de congrès. 42 articles ont été retenus. Aucun résumé de congrès n'a été retenu, mais 2<sup>[6, 7]</sup> correspondaient à des articles inclus.

14 articles sur 42 (33%) ont utilisé un modèle de survie incluant le type de donneur (ECD ou SCD) dans le modèle.

9 articles ne peuvent être analysés : 5 posent un problème de référence pour le calcul de la variance du HR car le groupe ECD est comparé à un autre groupe que des SCD (par exemple à des donneurs vivants<sup>[8]</sup>, des donneurs SCD de plus<sup>[9]</sup> ou de moins de 50ans<sup>[10]</sup>, des donneurs SCD avec un temps d'IF inférieure à 12 heures<sup>[11]</sup>), 1 étude compare des « jeunes » ECD à des « vieux » ECD<sup>[12]</sup>. 4 articles posent des problèmes de méthodologie : ajustement sur l'âge du donneur alors que ce paramètre apparait dans la définition d'un ECD<sup>[13, 14]</sup>, analyse univariée donc sans ajustement sur les facteurs de risque connus ou de confusion<sup>[15]</sup>, analyse ajustée citée mais sans précision sur les facteurs d'ajustement utilisés (donc potentiel ajustement sur des paramètres définissant un ECD)<sup>[16]</sup>.

5 études<sup>[17-21]</sup> ont été analysées. Seules 2 publications<sup>[17, 18]</sup> faisaient une description des caractéristiques des patients (Tableau 1).

Les caractéristiques des donneurs étaient présentes seulement dans l'article de Mezrich : l'âge moyen était de 62,4 ans pour les ECD et 38 ans pour les SCD ; et le pourcentage d'hommes était 48% pour les donneurs ECD et 62,5% pour les donneurs SCD.

Les caractéristiques des receveurs étaient présentes dans les 2 publications de Mezrich et Woodside. L'âge moyen des receveurs d'ECD était de 59,7 ans et 59,1 ans (écart-type 10,5 ans) respectivement dans les deux publications ; et 54,2 et 52,7 ans (écart-type 11,9 ans) chez les receveurs de SCD. Le pourcentage d'hommes était 55% et 63,7% pour les receveurs d'ECD, et 61,7% et 62,0% pour les receveurs de SCD.

Dans l'article de Woodside, 47,0% des receveurs d'ECD sont caucasiens, 31,4% sont Afro-Américains. 38,9% de receveurs de SCD sont caucasiens, 40,3% sont Afro-Américains.

Les antécédents de diabète sont renseignés dans l'article de Mezrich, ils sont 31,4% pour les ECD, et 30,5% pour les SCD.

Woodside précise les données d'immunisation pré-greffe : chez les receveurs d'ECD, le PRA (Panel Reactive Antibody) moyen au moment de la greffe est de 4,7% (écart-type 14,9%), il est de 16,7% chez les SCD (écart-type 28,3%). Le PRA historique moyen est de 12,0% (écart-type 22,8%) chez les ECD et de 7,8% (écart-type 20,3%) chez les SCD.

Les durées d'ischémie froide sont renseignées dans les 2 articles : 21,4 heures et 18,4 heures en moyenne chez Mezrich et Woodside (écart-type 9,8 heures). Chez les SCD, la moyenne est à 21,3 et 18,3 heures (écart-type 9,4 heures).

Dans l'article de Mezrich, 59,2% des receveurs d'ECD et 57% des receveurs de SCD ont reçu un traitement d'induction déplétant (Thymoglobuline, Alemtuzumab ou Campath). Dans l'article de Woodside, le nombre d'incompatibilités HLA varie de 0 (9%) à 6 (14,4%), la classe la plus représentée étant 5 incompatibilités (31,8% des transplantations).

Sur les 5 études présentant des HR analysables<sup>[17-21]</sup> 2 posent des problèmes de biais potentiels. Mezrich<sup>[18]</sup> n'inclut dans l'analyse multivariée que les facteurs significatifs au seuil de 15% en univarié ( $p < 0.15$ ). Ainsi le HR ajusté comparant les patients greffés d'ECD aux patients greffés de SCD n'est pas disponible pour toutes les analyses. Ce problème s'apparente au biais de publication car seuls les résultats significatifs sont ici disponibles ce qui peut entraîner une surestimation de l'effet. Woodside<sup>[17]</sup> indique que les modèles sont ajustés sur les caractéristiques du receveur telles que le sexe, l'âge et le diabète. L'utilisation du terme « telles que » laisse supposer que d'autres facteurs d'ajustement sont utilisés mais ceux-ci ne sont pas précisés.

<b>Auteur</b>	<b>Caractéristiques</b>		
Mezrich 2012	Nombre de donneurs	de greffons ECD	201
		de greffons SCD	358
	Age des donneurs ( <i>années</i> ), <i>moyenne</i>	de greffons ECD	62,4
		de greffons SCD	38
	Donneurs masculins, %	de greffons ECD	48%
		de greffons SCD	62,5
	Nombre de receveurs	de greffons ECD	201
		de greffons SCD	358
	Age ( <i>années</i> ), <i>moyenne</i>	receveurs d'ECD	59,7
		receveurs de SCD	54,2
	Receveurs masculins, %	receveurs d'ECD	55
		receveurs de SCD	61,7
	Antécédent de diabète, %	receveurs d'ECD	31,4
		receveurs de SCD	30,5
	Durée d'Ischémie Froide ( <i>heures</i> ), <i>moyenne</i>	receveurs d'ECD	21,4
		receveurs de SCD	21,3
	Traitement d'induction déplétant, %	receveurs d'ECD	59,2
		receveurs de SCD	57
	Woodside 2012	Nombre de donneurs	de greffons ECD
de greffons SCD			5 917
Age ( <i>années</i> ), <i>moyenne</i> ± <i>écart-type</i>		receveurs d'ECD	59,1±10,5
		receveurs de SCD	52,7±11,9
Nombre de receveurs		de greffons ECD	7 916
		de greffons SCD	5 917
Receveurs masculins, %		receveurs d'ECD	63,7
		receveurs de SCD	62
Origine géographique caucasienne, %		receveurs d'ECD	47
		receveurs de SCD	38,9
Origine géographique Afro-Américaine, %		receveurs d'ECD	31,4
		receveurs de SCD	40,3
PRA au moment de la greffe, %		receveurs d'ECD	4,7±14,9
		receveurs de SCD	16,7±28,3
PRA historique, %		receveurs d'ECD	12,0±22,8
		receveurs de SCD	7,8±20,3
Durée d'ischémie froide( <i>heures</i> ), <i>moyenne</i> ± <i>écart-type</i>		receveurs d'ECD	18,4±9,8
		receveurs de SCD	18,3±9,4
Incompatibilités HLA, %			0
		5	31,8
		6	14,4

**Tableau 1. Description des caractéristiques des donneurs et des receveurs pour les études incluant le type de donneur dans leur modèle de survie.**

### 3-2-1. Survie patient

Pour la comparaison de la survie patient des receveurs de greffons ECD et SCD, 2 études utilisaient le même registre (OPTN/UNOS) : Molnar<sup>[21]</sup> dont la période d'inclusion des patients était antérieure à 2006, et Woodside<sup>[17]</sup> dont la période d'inclusion des patients était 2002-2010. Afin de ne pas calculer un HR combiné avec des patients qui pourraient être inclus dans deux études (même registre et chevauchement des périodes d'inclusion), nous avons choisi d'exclure l'étude Molnar pour l'analyse du HR combiné de la survie patient (celui-ci ayant une période d'inclusion antérieure à Woodside).

Nous avons donc retenu les données de deux publications pour la comparaison de la survie patient des receveurs de greffons ECD et SCD : Mezrich<sup>[18]</sup> et Woodside<sup>[17]</sup>.

Mezrich a considéré deux sous-groupes selon l'âge du receveur : 40-59 ans, et plus de 60 ans. Seul le HR ajusté des receveurs de plus de 60 ans est présenté (p-value du HR ECD versus SCD pour les receveurs de moins de 60 ans <0.15 en analyse univariée). Les résultats sont en défaveur des receveurs d'ECD avec un risque de décès plus important : HR ECD versus SCD = 1,97 [IC95% : 0,99-3,91]. Ce résultat est à la limite de la significativité mais l'intervalle de confiance est large car l'étude inclut moins de 100 patients par groupe. Woodside présente des résultats sur une population plus large, près de 15 000 au total, avec un résultat significatif toujours en défaveur des receveurs d'ECD (HR = 1,25 [IC95% : 1,12 ; 1,40]). Le HR combiné en utilisant un modèle à effets aléatoires est estimé à 1,38 [IC95% : 0,96 ; 1,98], indiquant que la survie patient semble moins bonne pour les receveurs d'ECD même si ce résultat n'est pas significatif.

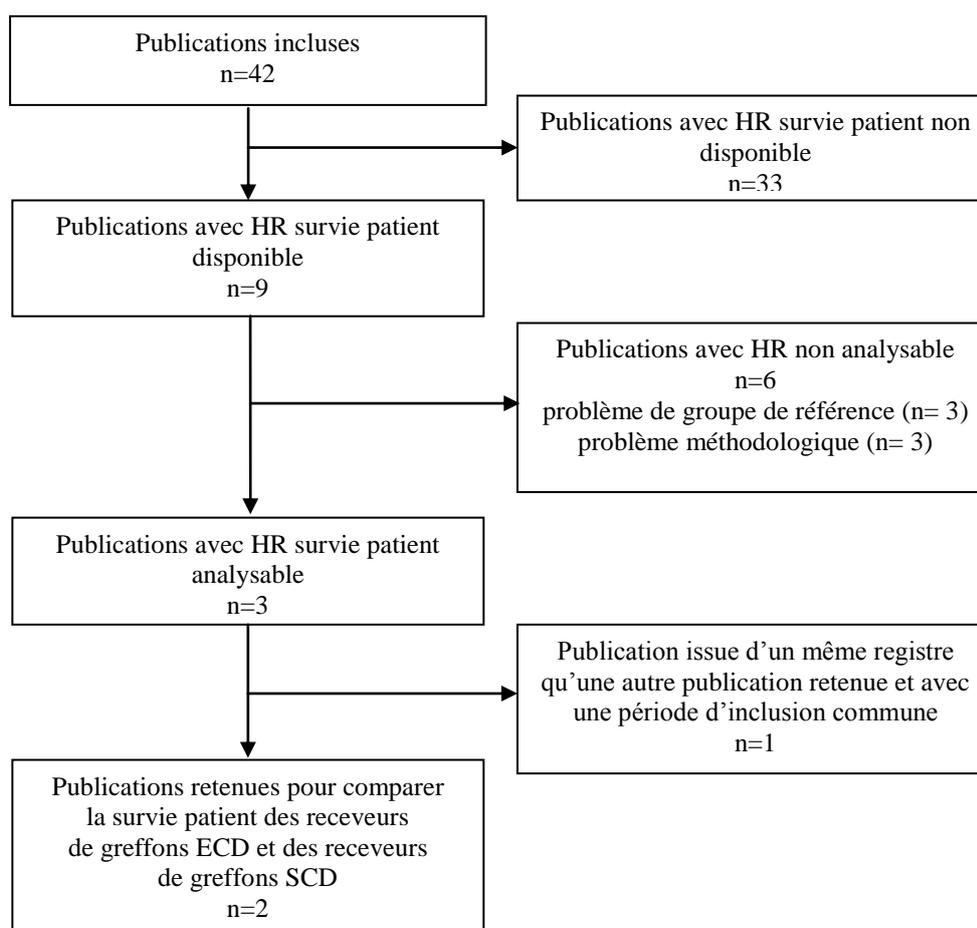


Figure 2. Diagramme de flux de sélection des publications pour comparer la survie patient des receveurs de greffons ECD et SCD

### 3-2-2. Survie greffon

Nous avons retenu les données de deux publications pour la comparaison de la survie greffon des receveurs de greffons ECD et SCD : Molnar<sup>[21]</sup> et Reeves-Daniel<sup>[19]</sup>. Il s'agit dans les deux cas de données américaines, issues de deux registres différents (UNOS et registre local, respectivement). Molnar présente ses données en sous-groupes selon l'âge du receveur : [18-35[, [35-55[, [55-65[, [65-70[, [70-75[, et  $\geq 75$  ans. Quelle que soit la catégorie d'âge, la survie greffon était significativement moins bonne pour les ECD. Malgré l'hétérogénéité entre les catégories d'âge ( $I^2=81,4\%$ ), nous avons calculé un HR combiné (HR combiné avec un modèle à effets aléatoires = 1,82 [IC95% : 1,60 ; 2,07]). Le HR calculé pour l'étude Molnar a ensuite été combiné avec celui de Reeves-Daniel, basé sur des effectifs bien plus faibles (130 patients contre 145 000). Le HR combiné pour la survie greffon est significatif toujours en défaveur des greffons issus d'ECD (HR combiné =1,81 [IC95% : 1,60 ; 2,06]). Ce résultat est à prendre avec précaution car il repose essentiellement sur l'étude de Molnar dont les effectifs sont élevés.

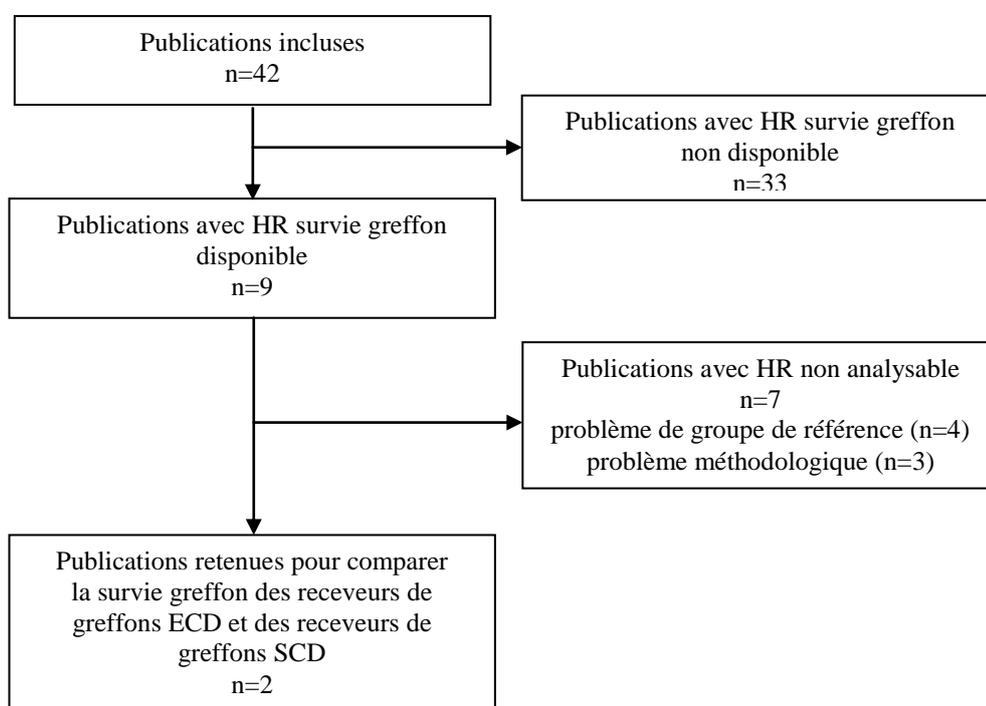


Figure 3. Diagramme de flux de sélection des publications pour comparer la survie greffon des receveurs de greffons ECD et de SCD

### 3-2-3. Survie patient-greffon

Nous avons retenu les données de deux publications pour la comparaison de la survie patient-greffon des receveurs de greffons ECD et SCD : Mezrich<sup>[18]</sup> et Sung<sup>[20]</sup>. Il s'agit là aussi de données américaines, issues de deux registres différents (registre de la faculté de médecine et de santé publique du Wisconsin, et registre UNOS, respectivement). Mezrich a considéré deux sous-groupes selon l'âge du receveur : 40-59 ans, et plus de 60 ans. Les résultats étaient en défaveur des receveurs d'ECD pour les deux catégories d'âge même si la différence n'était pas significative pour les receveurs de 40 à 59 ans. L'information est potentiellement tronquée puisque l'on ne dispose pas des données chez les receveurs de moins de 40 ans. Cependant cette catégorie est virtuelle car les greffons ECD ne sont pas proposés à ce type de receveur. Nous avons calculé un HR combiné pour cette étude (HR combiné avec un modèle à effets aléatoires = 1,49 [IC95% : 0,98 ; 2,27]). Le HR calculé pour Mezrich a ensuite été combiné avec celui de Sung, basé sur des effectifs plus élevés (13 000 contre 600 environ). Le HR combiné pour la survie patient-greffon est significatif, toujours en défaveur des receveurs d'ECD : HR combiné=1,68 [IC95% 1,32 ; 2,12].

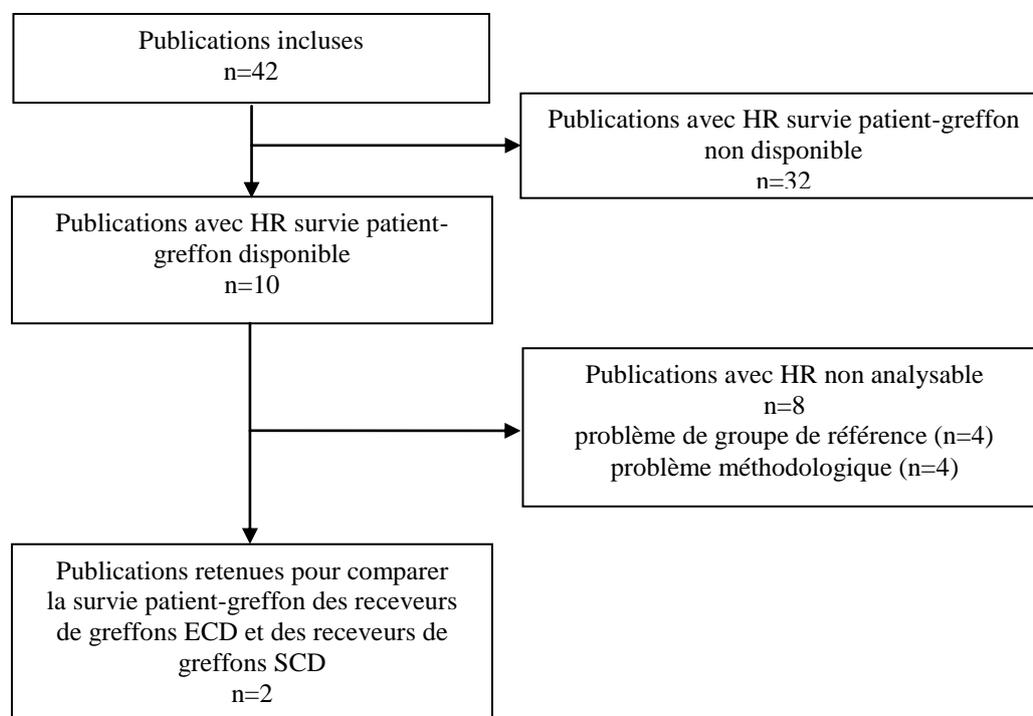


Figure 4. Diagramme de flux de sélection des publications pour comparer la survie patient-greffon des receveurs de greffons ECD et SCD

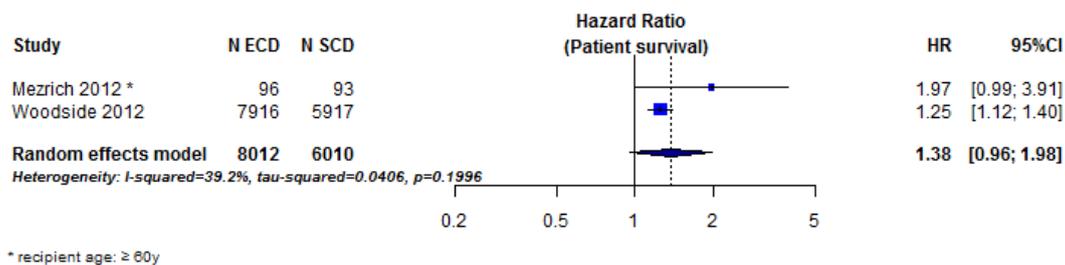


Figure 5. Comparaison de la survie patient des receveurs de greffons ECD et SCD

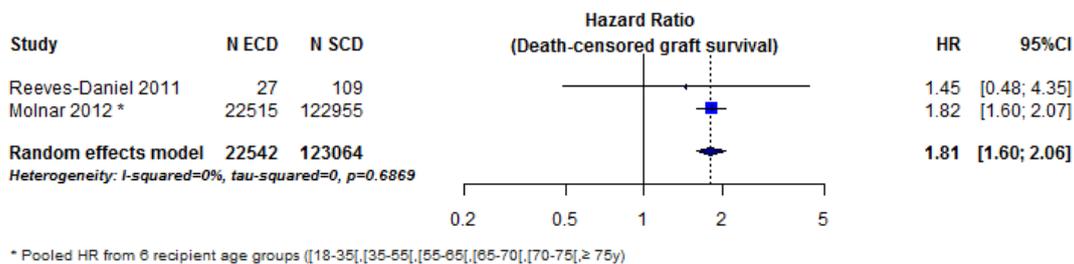


Figure 6. Comparaison de la survie greffon (décès censurés) des receveurs de greffons ECD et SCD

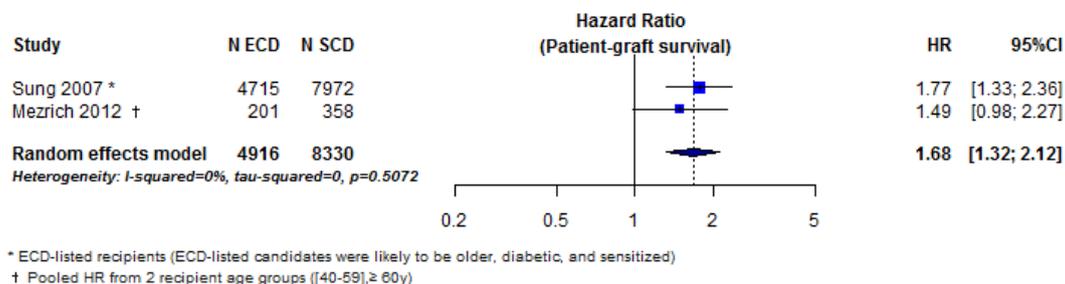


Figure 7. Comparaison de la survie patient-greffon des receveurs de greffons ECD et SCD

### 3-3. Etude de la survie des receveurs de greffons ECD

Nous estimerons une courbe de survie résumée à partir des courbes de survie publiées (voir partie 2-6-2-4). Dans l'attente de ces résultats, nous décrivons ici les 42 publications retenues pour analyser la survie des receveurs de greffons ECD (Tableau 2).

Ces articles ont été publiés entre 2004 et 2013. Leur nombre augmente avec le temps, sans qu'il soit possible de dire si cela reflète un réel engouement pour les greffons ECD, ou s'il s'agit du reflet de l'augmentation globale des publications médicales chaque année. Les études ont été menées principalement aux Etats-Unis (23/42) et en Europe (11/42). 23 sont multicentriques, dont 15 proviennent du même registre (Organ Procurement and Transplantation Network OPTN/ Scientific Registry of Transplant Recipients SRTR). Le registre français de l'agence de la Biomédecine est utilisé dans une étude<sup>[22]</sup>. Les articles proviennent essentiellement de revues de transplantation (8/13), avec des facteurs d'impact (ou Impact Factor) variés. Les périodes d'études sont vastes, mais avec une majorité de patients greffés entre les années 2000 et 2005, au moment de la définition des ECD par l'UNOS.

Tableau 2. Description des 42 publications pour l'analyse de la survie des receveurs de greffons ECD

		nombre de publications n=42
<b>Groupes étudiés</b>		
	ECD et SCD	31 (74%)
	ECD seulement	11 (26%)
<b>Journal de publication (Impact Factor 2012)</b>		
	American Journal of Transplantation (6,192)	11(26,2%)
	Transplantation (3,3781)	10 (23,8%)
	Transplantation Proceedings (0,952)	8 (19,0%)
	Clinical transplantation (1,634)	3 (7,1%)
	Clinical transplants (NA)	2 (4,8%)
	New England Journal of Medicine (51,658)	1 (2,4%)
	Journal of the American Medical Association (29,978)	1 (2,4%)
	Journal of the American Society of Nephrology (8,987)	1 (2,4%)
	American Journal of Kidney Disease (5,294)	1 (2,4%)
	Transplant International (3,155)	1 (2,4%)
	Nephrology, Dialysis Transplantation (1,688)	1 (2,4%)
	Nefrologia (1,274)	1 (2,4%)
	Experimental and Clinical Transplantation (0,588)	1 (2,4%)
<b>Année de publication</b>		
	2004-2007	11 (26,2%)
	2008-2010	15 (35,7%)
	2011-2013	16 (38,1%)
<b>Origine géographique des études</b>		
	Amérique du Nord	25 (59,5%)
	Europe	11 (26,2%)
	Océanie	3 (7,1%)
	Asie	2 (4,8%)
	Amérique du Sud	1 (2,4%)
<b>Nombre de pays impliqués</b>		
	Nationale	38 (90,5%)
	Internationale	4 (9,5%)
<b>Nombre de centres investigateurs</b>		
	Multicentrique	23 (54,8%)
	Monocentrique	19 (45,2%)
<b>Type d'étude</b>		
	Registre/Cohorte/Observationnelle	36 (85,7%)
	Essai clinique	6 (14,3%)
<b>Modalités*</b>		
	Etude Prospective	15 (50%)
	Etude Rétrospective	15 (50%)
<b>Périodes de transplantation</b>		
Début d'inclusion		
	Avant 1990	1
	1990-1994	4
	1995-1999	17
	2000-2004	13
	2005-2009	6
	2010-2013	0
Fin d'inclusion		
	Avant 1990	0
	1990-1994	0
	1995-1999	0
	2000-2004	12
	2005-2009	26
	2010-2013	4
<b>Analyse en sous groupes d'ECD</b>		
	Non	19 (45,2%)
	Oui	23 (54,8%)

\*données manquantes : 12, non incluses dans le calcul des pourcentages

### 3-3-1. Les donneurs

Le nombre de donneurs ECD était reporté dans 32 études (76%). Le nombre moyen de donneurs ECD par étude était 3394 mais la taille des études était très variable (24 au minimum et 28 461 au maximum). L'âge moyen des donneurs variait entre 53,7 et 66,0 ans selon les études. Le pourcentage de donneurs ECD avec des antécédents d'HTA variait entre 50,0% et 72,4% selon les études. Le pourcentage de donneurs ECD morts par AVC variait entre 70,8% et 89,2% selon les études. Le pourcentage moyen des décès par Traumatisme Crânien (TC) était de 11% (minimum 8,3% maximum 19,7%).

Tableau 3. Description des donneurs issus des 42 publications retenues pour l'analyse de la survie des receveurs de greffons ECD

	ECD	Nombre d'article reportant l'information
<b>Nombre de donneurs<sup>#</sup></b>	3 394±6 137 (24 – 28 461)	32
<b>Age des donneurs, années<sup>#</sup></b>	61,7±3,0 (53,7 – 66,0)	26
<b>Donneurs masculins, %<sup>#</sup></b>	46,9±8,9 (22,5 – 63,3)	23
<b>Créatininémie sérique, mg/dL<sup>#</sup></b>	1,1±0,2 (0,8 – 1,6)	17
<b>Antécédent d'HTA, %<sup>#</sup></b>	64,9±67,2 (50,0 – 72,4)	14
<b>Mort par AVC, %<sup>#</sup></b>	81,5±65,2 (70,8 – 89,2)	17
<b>Mort par TC, %<sup>#</sup></b>	11±3,8 (8,3 – 19,7)	8

# moyenne, écart-type, minimum – maximum

HTA HyperTension Artérielle, AVC Accident Vasculaire Cérébral, TC Traumatisme Crânien

### 3-3-2. Les receveurs

Le nombre de receveurs de greffons issus d'ECD était reporté dans 36 études (86%). Le nombre moyen de receveurs par étude était de 3071 mais la taille des études était très variable (14 au minimum et 22 515 au maximum). L'âge moyen des receveurs de greffons ECD variait entre 47,1 et 66,5 ans selon les études. Les antécédents de diabète sont renseignés dans 8 articles : en moyenne 21,4% des receveurs sont diabétiques. Le pourcentage moyen de receveurs avec des antécédents d'hypertension était de 78,5% (information recueillie sur 6 articles). Les durées de dialyse avant la transplantation sont très variables : 3,5 mois à près de 7 ans (82 mois).

Tableau 4. Description des receveurs issus des 42 publications retenues pour l'analyse de la survie des receveurs de greffons ECD

	ECD	Nombre d'articles reportant l'information
<b>Nombre de receveurs<sup>#</sup></b>	3071±5 227(14–22 515)	36
<b>Age receveur, années<sup>#</sup></b>	55,8±5,0 (47,1–66,5)	29
<b>IMC, kg/m<sup>2#</sup></b>	27,2±0,7 (26,8-28,2)	4
<b>Receveurs masculins, %<sup>#</sup></b>	61,2±3,4 (53,8–65,8)	19
<b>Origine ethnique, %<sup>#</sup>:</b>		
<b>Caucasien</b>	57,4±12,2 (47–79,5)	7
<b>Afro-Américain</b>	32±13,4 (11,5–70,1)	12
<b>Atcd diabète, %<sup>#</sup></b>	21,4±6,8 (12,1-31,4)	8
<b>Atcd HTA, %<sup>#</sup></b>	78,5±12,2 (64,2-96,5)	6
<b>Atcd CV, %<sup>#</sup></b>	17,3±3,8 (14-21,5)	3
<b>Durée dialyse, mois<sup>#</sup></b>	45,1±27,8 (3,5-82,0)	7
<b>PRA greffe, %<sup>#</sup></b>	8,6±5,4 (4,7-12,4)	2
<b>PRA historique, %<sup>#</sup></b>	9,1±5 (3,3-12,0)	3

#moyenne, écart-type, minimum-maximum

IMC=Indice de Masse Corporelle=poids/taille<sup>2</sup>, Atcd=antécédent, HTA=HyperTension Artérielle, CV=Cardiovasculaire (cardiopathie ischémique, artériopathie, AVC), PRA=Panel ReactiveAntibody

### 3-3-3. Les données concernant la greffe

29 articles (69%) apportent des informations concernant les transplantations de greffons ECD. Le traitement d'induction déplétant comprend la Thymoglobuline, l'Alemtezumab et le Campath. Cette donnée est disponible dans 8 études (19%), avec une forte variation (de 0 à 100%). La durée d'ischémie froide est reportée dans 24 études (57%). Elle est en moyenne à 18,4 heures, variant de 3,6 à 27,4 heures.

Tableau 5. Description des greffes issues des 42 publications retenues pour l'analyse de la survie des receveurs de greffons ECD

	<b>ECD</b>	<b>Nombre d'articles reportant l'information</b>
<b>Traitement d'induction déplétant, %<sup>#</sup></b>	64,5±43,8 (0-100)	8
<b>Ischémie Froide, heures<sup>#</sup></b>	18,4±5,4 (3,6-27,4)	24
<b>Incompatibilités HLA<sup>#</sup></b>	3,4±0,8 (1,9-4,5)	12

#moyenne, écart-type, min-max

HLA Human Leukocyte Antigen

### 3-3-4. Les données de survie non ajustées

29 études (69%) présentent des données de survie patient, 20 (48%) de survie greffon et 20 (48%) de survie patient-greffon. Parmi les 31 études mentionnant la survie greffon, 11 (56% de ces études, 26% des 42 études) n'ont pas été retenues pour l'analyse de ce critère car elles ne définissaient pas si la censure des décès était prise en compte.

Le report des données de survie variait selon les articles : certains présentaient des courbes de survie de type Kaplan-Meier, alors que d'autres reportaient dans le texte les probabilités de survie à différents temps de suivi post-transplantation. Les durées de suivi sont elles aussi très variées, entre 1 et 10 ans suivant l'objectif initial de l'étude (qui n'est pas obligatoirement la survie des ECD). Comme indiqué précédemment, nous estimerons une courbe de survie résumée à partir des données de survie publiées.

Trente et une publications (74%) avaient inclus des donneurs de greffons ECD et SCD. La majorité d'entre elles présentent les courbes de survie dans chacun de ces groupes et les comparent en utilisant un test du log-rank. Les conclusions qu'en tirent les auteurs sont donc basées sur des analyses univariées (non ajustées) qui ne prennent pas en compte les différences entre les receveurs de greffons ECD et SCD. Nous présentons par la suite les conclusions de ces études ; elles ne sont données qu'à titre indicatif et doivent être prises avec précaution. Elles ne peuvent se substituer aux analyses multivariées effectuées plus tôt, qui seules tentent de limiter les facteurs de confusion par le biais des ajustements multiples.

### 3-3-4-1. Survie patient

Sur les 11 publications européennes, 3 présentent des données de survie patient<sup>[23-25]</sup> sans pouvoir mettre en évidence de différence entre les receveurs de greffons ECD et SCD. Carrier<sup>[13]</sup> au Canada ne montre pas non plus de différence significative entre ECD et SCD. 3 études comparent les ECD à d'autres groupes. Collins<sup>[10]</sup> ne montre pas de différence significative entre les ECD et les SCD de moins de 50 ans, et Lim<sup>[11]</sup> n'en trouve une que lorsque l'IF est supérieure ou égale à 12 heures. Avec une IF courte, cette différence de survie patient n'est plus significative. Klein<sup>[14]</sup> compare les ECD avec et sans Insuffisance Rénale Aigue (IRA) d'une part et les SCD avec et sans IRA d'autre part. Lai<sup>[26]</sup> compare des ECD avec et sans DGF (Delayed Graft Function = nécessité d'au moins une séance de dialyse dans la première semaine post-greffe) sans trouver de différence significative sur la survie patient. Aux Etats-Unis, 4 études (33%)<sup>[17, 21, 27, 28]</sup> concluent à une survie patient inférieure chez les ECD après une analyse univariée, 3<sup>[29-31]</sup> présentent des données de registre semblant montrer une différence en faveur des SCD, mais sans preuve statistique. 3 études<sup>[32-34]</sup> ne retrouvent pas de différence significative, Sellers<sup>[15]</sup> ne la démontrant que pour les retransplantations (pas de différence pour les premières greffes).

Tableau 6. Description des publications présentant des données de survie patient pour les receveurs de greffons ECD

Auteur	Année de publication	Pays	Période de greffe	Effectifs		Survie patient des receveurs de greffons ECD
				ECD	SCD	
<b>Etudes concluant à une survie patient inférieure chez les ECD</b>						
<b>Cecka</b>	2004	USA	1991-2003	5943	33118	59 % à 10 ans
<b>Danovitch*</b>	2005	USA	1994-2003	NA	NA	
<b>Anil-Kumar</b>	2006	USA	2002-2005	55	55	83 % à 3 ans
<b>Andreoni*</b>	2007	USA	1996-2005	12 844	71 561	69 % à 5 ans
<b>Axelrod*</b>	2010	USA	1999-2008	NA	NA	72 % 5 ans
<b>Molnar</b>	2012	USA	avant 2006	22 515	122 955	
<b>Woodside</b>	2012	USA	2002-2010	7 916	5 917	
<b>Etudes ne concluant pas à une différence significative de survie patient</b>						
<b>Greenstein</b>	2006	USA	1996-2003	37	NA	75% à 3 ans
<b>Saidi</b>	2007	USA	1998-2005	44	163	
<b>Salifu</b>	2009	USA	1996-2003	106	194	73% % à 1 an
<b>Valcarce</b>	2009	Espagne	2003-2007	24	50	100% à 3 ans
<b>Domagala</b>	2009	Pologne	2006-2008	14	86	75 % à 2 ans
<b>Nardo</b>	2011	Italie	2001-2007	167	229	96 % à 5 ans
<b>Carrier</b>	2012	Canada	2003-2009	456	919	89 % 5 ans
<b>Klein</b>	2013	Brésil	1998-2008	200	1 035	ECD/IRA 93,1% à 1 an ECD/non IRA 88,9%
<b>Lim</b>	2013	Australie Nouvelle Zélande	1997-2009	916	3200	ECD<12h d'IF ECD≥12h d'IF
<b>Etudes avec des sous-groupes particuliers d'ECD ou de SCD</b>						
<b>Sellers</b>	2004	USA	1999-2001	45	157	ECD 1 <sup>ère</sup> greffe ECD retransplantation
<b>Merion</b>	2005	USA	1995-2004	7 790	41 052	
<b>Collins</b>	2009	Australie Nouvelle Zélande	1991-2004	781	3 248	ECD et SCD<50 ans
<b>Lai</b>	2009	Italie	2004-2007	46	0	ECD/DGF et ECD/no DGF

\*données sans comparaison statistique

IRA=Insuffisance rénale aiguë, IF=Ischémie Froide, DGF Delayed Graft Function

### 3-3-4-2. Survie greffon

Nous n'avons pas trouvé d'étude française ayant pour objectif d'étudier la survie des ECD, celui de Diet<sup>[22]</sup> étant d'étudier l'influence du facteur ECD sur les rejets aigus (Biopsy-Proven Acute Rejection) et les effets de certains facteurs immunologiques sur les résultats de la greffe d'ECD. Elle présente cependant des courbes de survie à 9 ans et conclue à une survie greffon inférieure chez les ECD.

Dans le reste de l'Europe, Fraser au Royaume-Uni<sup>[35]</sup> ne trouve pas de différence significative pour la survie des greffons. Il explique cela par des temps d'ischémie plus courts (distances plus faibles au Royaume-Uni qu'aux USA), et par une plus faible immunisation de sa population par rapport aux américains. Lai<sup>[26]</sup> compare des ECD avec et sans DGF, il trouve une différence significative sur la survie greffon (92,9% et 79,9% à 3 ans pour les greffons avec et sans DGF respectivement  $p=0,026$ ).

Valcarce en Espagne<sup>[25]</sup> présente des données sans précision sur l'éventuelle censure des décès. Il se limite à des greffons avec des temps d'IF courts (inférieurs à 15h). Quoi qu'il en soit, il ne trouve pas de différence avec les SCD.

Le polonais Domagala<sup>[24]</sup> n'est pas clair non plus sur sa survie greffon et l'éventuelle censure des décès. Il trouve une différence significative sur cette survie à 1 an (94,4% SCD et 62,5% ECD  $p=0,004$ ), mais pas de différence sur la survie patient (96,3% et 85,7% pour SCD et ECD).

Martinez en Espagne<sup>[36]</sup> montre qu'une clairance de la créatinine inférieure à 40 mL/min dans la première année post-greffe, ainsi qu'une protéinurie supérieure à 100 mg/24h sont significativement associées à une baisse de la survie greffon.

Kim<sup>[37]</sup> en Corée du Sud ne retrouve pas de différence entre les ECD et les SCD avec un suivi à 3 ans. On notera les durées d'IF très faibles dans cette étude, moins de 4h en moyenne dans les deux groupes. Il compare aussi de façon intéressante les ECD et SCD définis non pas par les critères UNOS mais par le DDS (Deceased Donor Score de Nyberg<sup>[38, 39]</sup>), avec des résultats identiques.

4 études comparent les ECD à d'autres groupes que les SCD. En Australie, Carroll<sup>[40]</sup> compare les ECD aux donneurs vivants, catégorie de donneurs connue pour avoir les meilleurs résultats, et trouve une survie greffon inférieure sur la période de transplantation antérieure à 1996, mais pas sur la période post-1996. Il l'explique par des modifications des régimes d'immunosuppression, et l'introduction des statines et des bloqueurs du système Rénine-Angiotensine-Aldostérone. Collins<sup>[10]</sup> montre via les données de l'ANZDATA que c'est surtout l'âge du donneur (50-59 ans ou 60 ans et plus) qui modifie les probabilités de survie rénale. La survie des greffons ECD est inférieure à celle des SCD de moins de 50 ans. En se basant sur le même registre, Lim<sup>[11]</sup> ne trouve pas de différence de survie greffon entre les ECD et les donneurs vivants âgés (moyenne d'âge 65 ans). Il ne trouve pas de différence de survie patient lorsque les durées d'IF sont inférieures à 12 heures, celle-ci n'apparaissant que pour des durées d'IF supérieures à 12 heures (ECD<SCD). Au Brésil, Klein<sup>[14]</sup> s'intéresse aux greffons prélevés en période d'insuffisance rénale aigue. Il a un suivi court d'un an, et pointe un manque de standardisation des régimes immunosuppresseurs. Il ne compare pas directement ECD et SCD, présentant des comparaisons entre ECD avec et sans IRA d'une part et entre SCD avec et sans IRA d'autre part.

Concernant les études américaines, 6<sup>[17, 29, 30, 32, 33, 41]</sup> ne permettent pas d'exploiter les données de survie greffon, puisqu'il n'est pas précisé si les décès sont censurés ou non. 3 études (25%)<sup>[9, 18, 21]</sup> montrent une survie greffon inférieure chez les ECD, Reeves-Daniel<sup>[19]</sup> arrivant au même résultat sans atteindre la significativité. Sellers<sup>[15]</sup> ne le montre qu'en cas de retransplantation, la survie greffon étant identique chez les ECD et les SCD en cas de première greffe.

**Tableau 7. Description des publications présentant des données de survie greffon pour les receveurs de greffons ECD**

Auteur	Année de publication	Pays	Période de greffe	Effectifs		Survie greffon des receveurs de greffons ECD
				ECD	SCD	
<b>Etudes concluant à une survie greffon inférieure chez les ECD</b>						
<b>Gill</b>	2008	USA	2000-2005	7 686	6 044	
<b>Diet</b>	2010	France	1998-2004	656	1465	
<b>Mezrich</b>	2012	USA	2000-2005	201	358	74% à 5 ans**
<b>Molnar</b>	2012	USA	avant 2006	22 515	122 955	
**receveurs de plus de 60 ans						
<b>Etudes ne concluant pas à une différence significative de survie greffon</b>						
<b>Fraser</b>	2010	Royaume Uni	1995-2005	234	819	79 % à 5 ans
<b>Reeves-Daniel</b>	2011	USA	1998-2009	27	109	
<b>Kim</b>	2013	Corée du Sud	2006-2010	26	117	
<b>Etudes avec des sous-groupes particuliers d'ECD ou de SCD</b>						
<b>Sellers</b>	2004	USA	1999-2001	45	157	ECD 1 <sup>ère</sup> greffe ECD retransplantation
<b>Carroll</b>	2008	Australie	1989-2004	55	530	ECD pré / post 1996
<b>Gill</b>	2008	USA	1996-2005	4 551	12 197	57,1% à 4 ans
<b>Collins</b>	2009	Australie/ NZ	1991-2004	781	3248	
<b>Klein</b>	2013	Brésil	1998-2008	200	1 035	ECD/IRA 81% 1 an ECD/non IRA 87,4%
<b>Lim</b>	2013	Australie / NZ	1997-2009	916	3200	
<b>Treckmann</b>	2011	Allemagne, Belgique, Pays Bas	2005-2006	182	0	ECD/CS, ECD/MP

NZ Nouvelle Zélande, IRA=Insuffisance rénale aiguë, CS=Cold Storage, MP=Machine Perfusion

### 3-3-4-3. Survie patient-greffon

En Europe, l'italien Nardo<sup>[23]</sup> présente les données de survie patient/greffon de trois groupes : SCD, single ECD et dual ECD (deux greffons ECD dans un même patient) sans différence significative. En Arabie Saoudite, Shaheen<sup>[42]</sup> ne retrouve pas de différence à 2 ans, pas plus que Hassanain<sup>[43]</sup> au Canada, pour qui les greffons ECD avec une reprise de fonction immédiate (baisse de la créatinine de plus de 20% dans les 24 premières heures post-greffe) ont une survie similaires aux SCD (plus de 70% à 5 ans).

Aux Etats-Unis, 6 études (35%)<sup>[9, 16, 18, 27, 28, 44]</sup> montrent une survie patient/greffon inférieure chez les ECD, 2<sup>[20, 31]</sup> présentent des données de registre semblant montrer une différence en faveur des SCD, mais sans preuve statistique. Salifu<sup>[34]</sup> ne trouve pas de différence significative et Sellers<sup>[15]</sup> ne la met en évidence que pour les retransplantations. Quatre études<sup>[12, 45-47]</sup> comparent des sous-groupes d'ECD entre eux, sans introduire de groupe SCD.

**Tableau 8. Description des publications présentant des données de survie patient-greffon pour les receveurs de greffons ECD**

Auteur	Année de publication	Pays	Période de greffe	Effectifs		Survie patient-greffon des receveurs de greffons ECD
				ECD	SCD	
<b>Etudes concluant à une survie patient/greffon inférieure chez les ECD</b>						
<b>Cecka</b>	2004	USA	1991-2003	5 943	33 118	33 % à 10 ans
<b>Gjertson</b>	2004	USA	1996-2003	10 399	47 941	83 % à 1 an
<b>Danovitch*</b>	2005	USA	1994-2003	NA	NA	51% à 5 ans
<b>Anil-Kumar</b>	2006	USA	2002-2005	55	55	66 % à 3 ans
<b>Sung*</b>	2007	USA	1999-2005	4 715	12 687	84 % à 1 an
<b>Gill</b>	2008	USA	2000-2005	7 686	6 044	
<b>Mezrich</b>	2012	USA	2000-2005	201	358	54 % à 5 ans
<b>Singh</b>	2013	USA	2000-2009	12 734	55 082	
<b>Etudes ne concluant pas à une différence significative de survie patient-greffon</b>						
<b>Hassanain</b>	2009	Canada	1990-2002	72	263	63 % à 5 ans
<b>Salifu</b>	2009	USA	1996-2003	106	194	60 % à 9 ans
<b>Nardo</b>	2011	Italie	2001-2007	167	229	87% à 5 ans
<b>Shaheen</b>	2012	Arabie Saoudite	2009-2010	61	219	93 % à 2 ans
<b>Etudes avec des sous-groupes particuliers d'ECD ou de SCD</b>						
<b>Sellers</b>	2004	USA	1999-2001	45	157	ECD 1 <sup>ère</sup> greffe ECD retransplantation
<b>Gill</b>	2008	USA	1996-2005	4 551	12 197	
<b>Klein</b>	2013	Brésil	1998-2008	200	1 035	ECD/IRA 76% à 1 an ECD/non IRA 78% à 1 an

IRA Insuffisance Rénale Aiguë

## IV. DISCUSSION

On trouve dans la littérature toutes sortes de termes pour définir les greffons ECD. En 2002, Metzger et al.<sup>[1]</sup> définissent de façon précise les greffons à critères élargis ECD, à partir des données du registre américain de la greffe. Cette définition nous a servi de base au recueil des articles et nous n'avons inclus que les études qui précisaient leurs critères ECD, correspondant à ceux de l'UNOS, le terme « marginal » étant utilisé par les auteurs avec des définitions différentes. De même nous avons exclu un grand nombre d'études dont le critère de sélection se limitait à un âge donneur supérieur à 60 ans, qui fait partie de la définition des ECD, mais ne se limite pas à cela.

Cette définition est américaine, et la majorité des données l'est aussi. Nous avons prouvé que les survies greffon et patient-greffon des receveurs de greffons ECD sont significativement inférieures à celles des receveurs de greffons SCD mais ces résultats ne sont basés que sur deux études américaines. Il n'y a pas de différence significative en ce qui concerne la survie patient, mais là aussi seules deux études américaines ont été analysées. Il semble donc que le statut ECD et ses conséquences soit vérifié sur la population américaine, avec des survies attendues inférieures aux SCD. La littérature en Europe et dans le reste du monde est quasi inexistante à ce sujet et pourtant cette même définition des ECD est utilisée.

En 2008, Pascual<sup>[48]</sup> réalise une revue systématique de la littérature concernant les transplantations de reins ECD. Il est plus large dans ses critères d'inclusions, et reporte par conséquent les données de nombreuses études (n=165). Il conclue à une utilisation bénéfique des ECD de part l'augmentation du pool de greffons et la diminution du temps en dialyse et de la morbi-mortalité qui y est associée. Il préfère réserver ces greffons aux donneurs de plus de 40 ans, ou à ceux qui ont de façon prévisible un temps d'attente en dialyse long. Ces greffons doivent être entourés de précautions particulières : un temps d'IF le plus court possible, l'utilisation de machines de perfusion et une épargne en produits néphrotoxiques, y compris les immunosuppresseurs de la classe des anticalcineurines (CNI).

En Europe, depuis 1996, un nouveau système d'allocation des greffons a été créé : EuroTransplant Kidney Allocation System (ETKAS). C'est un système de points prenant en compte entre autres les incompatibilités HLA, le temps d'attente, le temps en dialyse, la distance donneur/centre de transplantation. En 1999, Eurotransplant Senior Programme (ESP) s'est ajouté pour organiser la greffe de reins de donneurs décédés de plus de 65 ans à des receveurs âgés de plus de 65 ans. Pour garder un temps d'ischémie froide le plus court possible, aucun typage HLA n'est réalisé, et les organes sont transplantés au niveau local (Autriche/Belgique/Luxembourg/Slovénie), régional (Allemagne) ou national (Pays-Bas). S'ils ne peuvent être alloués dans l'ESP, les greffons retournent dans ETKAS après typage HLA<sup>[49]</sup>. Frei<sup>[50]</sup> retrouvait en 2008 une survie meilleure dans ESP que dans ETKAS pour les couples donneurs/receveurs âgés, probablement grâce aux délais courts d'ischémie froide. La survie ESP patient-greffon à 5 ans étaient par contre moindre que dans les groupes « Old to Any (age) » et « Any to Old » : 47% vs 51% et 64% respectivement. La survie patient ESP à 5 ans est de 60%, 71% pour le groupe O/A, 74% pour le groupe A/O. Bentas<sup>[51]</sup> rapporte une survie ESP plus élevée, 73% à 5 ans, mais retrouve surtout plus de complications chirurgicales dans le groupe ESP que dans le groupe contrôle ETKAS (47% vs 28%). Ces chiffres sont élevés, mais cohérents avec le reste de la littérature<sup>[52-55]</sup>.

Pour tenter d'améliorer encore les taux de greffe, on transplante parfois deux greffons au même receveur<sup>[56]</sup>. En 2010 Fontana<sup>[57]</sup> a suivi une série de 59 patients, avec une survie patient de 93% à 3 ans, et une survie greffon de 86,3%. Il se base sur les travaux de Remuzzi<sup>[58-60]</sup> à l'origine d'un score histologique (« global kidney score ») pour décider si un ou deux greffons seront implantés. En 2003, Bunnapradist<sup>[61]</sup> étudie les registres de l'UNOS entre 1997 et 2000. Les 403 patients du groupe Dual Kidney Transplantation (DKT) ont une survie patient-greffon significativement inférieure à celle des 11 033 patients Single Kidney Transplantation : 7% de moins à 1 an et 15% de moins à 3 ans. L'incidence des non-fonctions primaires du greffon sont aussi significativement plus élevées : 3% vs 1%. Dans le sous groupe des patients ayant bénéficié d'une biopsie préimplantatoire, la survie patient-greffon DKT n'était pas significativement inférieure à celle des SKT. Lucarelli<sup>[62]</sup> compare DKT vs SKT et trouve une différence significative pour la survie greffon (sans préciser si les décès sont censurés) à 5 ans (89 vs 78% p<0,001) mais pas pour la survie patient à 5 ans (89 vs 91% p=0,3).

Les études diffèrent sur la nécessité de les mettre du même côté ou non. En 2006 Ekser<sup>[63]</sup> ne retrouvait pas de différence en terme de complications post-opératoires, et rapportait une préférence pour la transplantation ipsilatérale en raison d'un temps opératoire plus court, et des possibilités ultérieures d'utiliser le côté restant. On pourrait ajouter que, chez ces receveurs âgés, les possibilités techniques vasculaires sont parfois limitées par l'athérome.

Les scores histologiques issus des biopsies pré-implantatoires peuvent aussi être utilisés afin de décider si le greffon doit être greffé. « The Maryland Aggregate Pathology Index »<sup>[64]</sup>, utilise le pourcentage de glomérulosclérose (GS), la taille des glomérules et la fibrose périglomérulaire, ainsi que le ratio « wall-to-lumen » (WLR) et la hyalinose artériolaire. L'atteinte interstitielle est estimée par la mesure de la fibrose et la présence de cicatrice. Munivenkatappa<sup>[64]</sup> montre en 2008 que les facteurs associés à un échec de greffe sont une  $GS \geq 15\%$ , un  $WLR \geq 0,5$  et la présence de fibrose périglomérulaire, de hyalinose artériolaire ou de cicatrice. Cependant, l'utilisation de ces scores est limitée par les contraintes de l'histologie, en ce qui concerne les temps de préparation des lames, et par la nécessaire lecture par l'anatomopathologiste (qui doit donc être disponible de jour comme de nuit ce qui n'est pas le cas dans tous les centres de transplantation), tout ceci pouvant amener à un allongement du temps d'Ischémie Froide.

Plusieurs articles étudient les mêmes sous-groupes de patients, particulièrement ceux concernant les techniques de stockage du greffon avant implantation. La technique classique consiste à conserver le greffon dans la glace (Cold Storage). L'utilisation grandissante des ECD ont amené les équipes à se préoccuper de la Reprise Retardée de Fonction (RRF ou DGF pour Delayed Graft Function) c'est-à-dire la nécessité d'au moins une séance de dialyse lors de la première semaine post-greffe. Les Machines de Perfusion (MP ou PP Pulsatile Perfusion) impliquent une perfusion ex-vivo, hypothermique, d'une solution dans le greffon, qui va apporter de l'oxygène et des nutriments et enlever les déchets. Même si elles sont anciennes, ses techniques ont été à nouveau relancées dans le cadre des ECD. Les résultats sur les proportions de DGF et les survies sont discordants entre les études. Halloran et al.<sup>[65]</sup> ne trouvaient pas de différence sur les survies patient et greffon à 1 an, et concluaient que le surcoût lié à cette technique n'était pas justifié. Treckmann<sup>[66]</sup> montre une survie greffon à 1 an significativement plus élevée dans les ECD/PP que dans les ECD/CS (92.3% vs. 80.2%, p =0.02). Matsuoka<sup>[47]</sup> et Schold<sup>[67]</sup> montrent des taux de DGF inférieurs chez les ECD/PP, tout comme Hosgood au Royaume – Uni<sup>[68]</sup>.

Dans une revue systématique de la littérature comparant les ECD/CS et les ECD/PP, Wight et al.<sup>[69]</sup> retrouvent le même résultat sur le DGF, mais ne peuvent mettre en évidence un lien direct avec la survie greffon. Ils font des prédictions basées sur les liens entre DGF et survie greffon suggérant un bénéfice potentiel de 0 à 6% à 10 ans.

Ces techniques sont aussi largement utilisées dans les greffes dites « à cœur non battant » (NHBD Non Heart Beating Donors, ou DCD Donation after Cardiac Death), où le donneur est en arrêt cardiaque et respiratoire irréversible après arrêt des mesures de réanimation. Ces prélèvements sont encadrés par la conférence internationale de Maastricht<sup>[70, 71]</sup> et la loi française<sup>[72]</sup>. Stratta<sup>[73]</sup> étudie 183 receveurs de greffons issus de DCD, transplantés entre 2003 et 2011. Il les classe ensuite en ECD/DCD et SCD/DCD. Les survies patient et greffon (sans précision sur la censure des décès) à court terme (suivi moyen de 22 mois) sont satisfaisantes dans le groupe SCD/DCD (93% et 85%), moins dans le groupe ECD/DCD (81% et 73%). Farney<sup>[74]</sup> étudie 134 receveurs de greffons DCD, 120 SCD/DCD et 14 ECD/DCD, transplantés entre 2003 et 2010. Les survies patient à 1 et 5 ans sont respectivement de 93% et 89% avec un suivi moyen de 31 mois. Les survies greffons (décès censurés) à 1 et 5 ans sont respectivement de 93% et 84%. Il ne trouve pas de différence significative entre les survies greffon des ECD/DCD et SCD/DCD.

Snyder<sup>[75]</sup> s'intéresse aux coûts de ces greffes, et conclue que, malgré des complications plus élevées à court terme (DGF et PNF Primary Non Function), l'ajout des donneurs à coeurs non battants ne coûte pas plus cher à la société que des patients qui resteraient en dialyse, et à titre individuel permet une survie acceptable et une qualité de vie meilleure qu'en dialyse. Dans nos références, 9<sup>[16, 22, 29, 30, 35, 44, 46, 47, 76]</sup> explicitent clairement l'inclusion de greffons DCD, et en donnent les effectifs. Ces greffons sont en minorité (au maximum 13,4%<sup>[22]</sup>), raison pour lesquels nous avons choisi de garder ces études bien que ces greffons ne soient pas ceux que l'on souhaitait étudier. 2<sup>[20, 37]</sup> précisent le caractère DCD du greffon dans les critères d'exclusion de leurs patients, et 1<sup>[14]</sup> n'inclue que des patients issus de DBD (Donation after Brain Death). Pour tous les autres, il est difficile de savoir si la non précision du caractère DBD ou DCD sous-entend que les greffons sont tous DBD (cas général), ou bien s'ils négligent de le mentionner, alors qu'on sait que les greffons DBD ou DCD ont un comportement différent.

La dichotomie ECD/SCD peut donc être démultipliée si l'on ajoute le critère DCD ou DBD, ou bien encore CS/MP. Une autre façon de classer les greffons est d'utiliser le DDS (Decesead Donor Score<sup>[38, 39]</sup>). Ce score est calculé sur la base de 5 variables du donneur, accessibles avant la greffe : âge (0-25 points), antécédent d'HTA (0-4 points), clairance de la créatinine au prélèvement (0-4 points), cause de la mort (0-3 points) et incompatibilités HLA (0-3 points). Les greffons sont ensuite classés en catégorie A(0-9 points), B (10-19 points), C (20-29 points), et D (30-39 points). Nyberg montre que le DDS est significativement lié à la fonction rénale (clairance de la créatinine) à 1 an et à la survie greffon à 6 mois<sup>[39]</sup>.

En 2005<sup>[38]</sup> il compare le statut ECD (réponse binaire Oui/Non), le DDS (approche quantitative) et le RI (Resistive Index, mesuré lors des mises sur machine de perfusion des greffons). Il conclut que le DDS est mieux corrélé à la fonction rénale (évaluée en clairance de la créatinine selon l'équation de Cockcroft et Gault) à 6 mois et 4 ans, et mieux corrélé à la survie rénale. Il suggère aussi que le DDS pourrait être utilisé pour identifier les greffons qui bénéficieraient le plus d'une mise sur machine, pour réduire l'incidence de DGF. Le système ECD n'ayant pas été validé en France, peut-être le système DDS pourrait-il être une alternative ?

L'utilisation de greffons ECD produit des résultats acceptables, d'où son importante progression. Elle produit un effet paradoxal : ces greffons étant proposés à des receveurs plus âgés, leur durée d'attente sur liste se réduit par rapport à celle des sujets plus jeunes<sup>[77]</sup>.

Lors de cette recherche sur les greffons « marginaux » nous avons trouvé des études plus confidentielles : rein en fer à cheval<sup>[78, 79]</sup>, rein en état d'insuffisance rénale aiguë au moment du prélèvement<sup>[14, 27, 80]</sup>, rein après résection de tumeur<sup>[81]</sup>, reins pédiatriques<sup>[82, 83]</sup>, donneurs vivants y compris d'âges avancés<sup>[84-86]</sup>. Certains ont même greffé des reins lupiques<sup>[87]</sup> ou bien issu d'un donneur décédé d'un HELLP Syndrome<sup>[88]</sup>.

Face à toutes les avancées pharmacotechniques et chirurgicales permettant ces transplantations plus risquées, il est donc crucial de ne pas oublier qu'avant la greffe il y a le don. Un des obstacles majeurs à l'obtention de greffons est le non – prélèvement de donneurs potentiels, par refus du patient (inscrit sur le registre national des refus) ou plus souvent de la famille qui se retrouve à prendre une décision importante dans un moment difficile. L'information et l'éducation de la population fait donc entièrement partie des mesures à prendre pour élargir le pool de greffons disponibles<sup>[89]</sup>, elle se doit de prendre en compte les diversités culturelles qui amènent les populations à des réactions différentes face aux prélèvements et à la greffe<sup>[90]</sup>.

## CONCLUSION

Les patients transplantés rénaux d'ECD semblent avoir un moins bon pronostic pour la survie greffon et patient-greffon que ceux issus de patients transplantés de SCD. La littérature explorant la survie des receveurs de greffons ECD est riche, mais rares sont les études qui comparent la survie des receveurs de greffons ECD et SCD, en utilisant la définition ECD de l'UNOS et en tenant compte des facteurs de confusion potentiels. Finalement nos conclusions sur chacune des survies combinées ne sont basées que sur 2 études à chaque fois, et toutes réalisées aux Etats-Unis. Ailleurs dans le monde les données manquent pour savoir s'il est légitime d'appliquer cette même définition d'ECD.

## V. ANNEXES

### 5-1. Equations de recherche

Les termes de recherche, dans le titre et le résumé, étaient les suivants :

[(expand\* AND criter\*) OR marginal OR ECD OR “expanded criteria donor”] AND [donor\* OR ECD\*] AND [kidney\* OR renal\*] AND [graft\* OR allograft\* OR transplant\*] AND [surviv\* OR Kaplan\* OR Meier\* OR death\* OR dead\* OR dialys\* OR fail\* OR curve\* OR model\* OR hazard\* OR HR\* OR (relative AND risk) OR RR\*].

### 5-2. Origine géographique des 42 publications retenues pour l’analyse de la survie des receveurs de greffons ECD

		Nombre de publications n=42	
<u>Amérique du Nord</u>			25
		Etats-Unis	23
		Canada	2
<u>Europe</u>			11
		Italie	3
		Royaume Uni	2
		Allemagne – Belgique - Pays-Bas	2
		Espagne	2
		France	1
		Pologne	1
<u>Océanie</u>			3
		Australie et Nouvelle Zélande	2
		Australie	1
<u>Asie</u>			2
		Arabie Saoudite	1
		Corée du Sud	1
<u>Amérique du Sud</u>			1
		Brésil	1

### 5-3. Comparaison de la survie greffon (décès censurés) des receveurs d’ECD et receveurs de SCD pour l’étude de Molnar

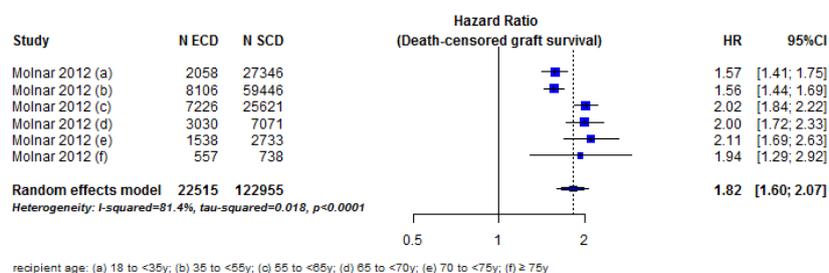


Figure 8. Comparaison de la survie greffon (décès censurés) des receveurs ECD et receveurs SCD (étude Molnar 2012)

5-4. Comparaison de la survie patient-greffe des receveurs d'ECD et de SCD dans l'étude de Mezrich

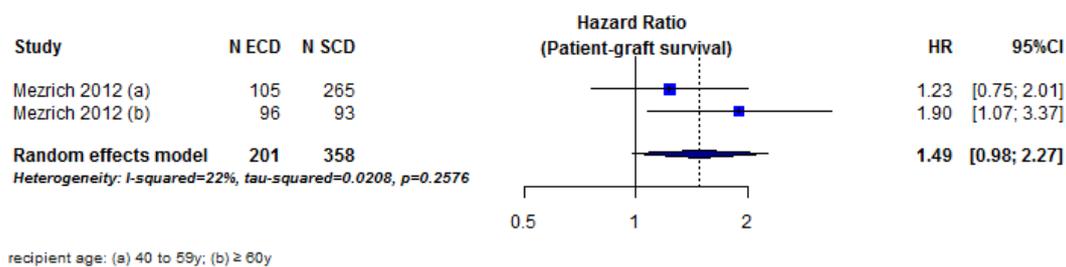


Figure 9. Comparaison de la survie patient-greffe des receveurs ECD et receveurs SCD (étude Mezrich 2012)

5-5. Publications présentant des sous-groupes d'ECD (parmi les 42 publications retenues pour l'étude de la survie des receveurs de greffons ECD)

Tableau 9. Sous-groupes étudiés pour 23 publications (parmi 42 retenues pour l'analyse de la survie des receveurs de greffons ECD)

Analyse en sous-groupes d'ECD	n=23
Type de stockage du greffon (n, %)	5 (21,7%)
Age du donneur ECD (n, %)	3 (13,0%)
Age du receveur (n, %)	3 (13,0%)
Durée d'Ischémie Froide (n, %)	2 (8,7%)
Greffe d'1 rein ECD vs 2 reins ECD (n, %)	2 (8,7%)
ECD/DCD vs ECD/non DCD <sup>#</sup> (n, %)	2 (8,7%)
DGF vs no DGF <sup>#</sup> (n, %)	2 (8,7%)

Reviewer's name:

Date :

## Renal transplantation with Expanded Criteria Donors (ECD) Data Collection Form

---

First Author :

Year :

Study ID :

Journal :

---

Original article

Proceedings of congress (abstract or oral communication)

Precise if a corresponding original article exists \_\_\_\_\_

### 1. INCLUSION CRITERIA

#### 1.1 Donor type

Among donors, some are ECD\* from beating heart cadavers

YES

NO

**\*A) donor 60 years or older**

OR

**B) donor between the age of 50–59 years who have 2 or more of the following:**

(1) donor **died from a stroke or cerebrovascular accident**

(2) donor had a **medical history of hypertension** (high blood pressure)

(3) donor's most recent **creatinine was 1.5 mg/dL or greater (132µmol/L)**

#### 1.2 Recipient type

Among recipients, some are adults (e.g. ≥18 years)

YES

NO

#### 1.3 Survival data

Survival data (graft survival, patient survival, and/or patient-graft survival) are presented :

YES

NO

#### 1.4 Survival statistics

Survival statistics available are :

Graph survival probabilities\* with one curve for the ECD group

Graph survival probabilities\* with many curves including the ECD group

Survival probabilities (%) given at fixed times† in the text for the ECD group

Adjusted Hazard Ratio (HR)‡ comparing ECD and SCD

NONE OF THE ABOVE

\* = Kaplan-Meier, actuarial, or adjusted survival curves

† Fixed times may be 6 months, 1 year, 5 years, ...

‡ Adjusted: It must be mentioned that HR are estimated from a multivariate survival regression model (most of time a Cox model) or that HR are adjusted on other factors than the donor type (recipient age, ...)

**If the items “NO” or “NONE” are ticked at least once for Inclusion criteria, don't fill in the rest of the form.**

**2. CHARACTERISTICS OF THE STUDY**

**2.1 Continent**

- North America .....
- Europe .....
- South America .....
- Asia .....
- Africa .....
- Oceania .....
- NOT CLEAR(Score Not Clear if information not available) .....

**2.2 Country**

- International study
- National study
- Precise country if available* \_\_\_\_\_
- NOT CLEAR(Score Not Clear if information not available)

**2.3 Participating centers**

- Monocenter
- Multicenter
- NOT CLEAR(Score Not Clear if information not available)

**2.4 Study type**

- Clinical trial (e.g. randomised controlled trial or controlled trial)
- Study name if available* \_\_\_\_\_
- Registry/Cohort study
- Registry name if available* \_\_\_\_\_
- OTHER, precise \_\_\_\_\_

**2.5 Data collection for the study analyses**

- Retrospective
- Prospective
- NOT CLEAR

**2.6 Transplantation period**

- Year Min – Year max: \_\_\_\_\_
- NOT CLEAR OR NOT AVAILABLE

**2.7 Main objective of the study**

### **3. PARTICIPANTS**

#### **3.1 Donor types studied**

- ECD from beating heart cadavers
- ECD + SCD† from beating heart cadavers

†SCD= *Standard Donor Criteria (=not ECD)*

#### **3.2 Among ECDs, some are from non-heart beating donors (cardiac death)**

- YES *specify if they were in minority (or %) :* \_\_\_\_\_
- NO
- NOT AVAILABLE

#### **3.3 Inclusion/Non-inclusion criteria for RECIPIENTS**

- Not available
- Inclusion : \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
- Non-inclusion : \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

### **4. STATISTICAL ANALYSES**

#### **4.1 Survival analyses performed**

- Patient survival (death, where return to dialysis is censored)
  - Graft survival (return to dialysis, where death is censored)
  - Patient-graft survival (first event among death and return to dialysis)
  - NOT CLEAR between graft and patient-graft survival
- Comments:* \_\_\_\_\_

#### **4.2 Statistical model(s) used in the article**

- Kaplan-Meier
- Actuarial method
- Cox regression model
- Other survival model
- NOT CLEAR OR NOT AVAILABLE

#### **4.4 Subgroup of ECDs**

- Survival analyses on ECD are available in subgroups:  
YES
- NO

**If YES**, subgroup analyses are available for:

- Cold storage
- Pulsatile machine perfusion
- Other

*Specify* \_\_\_\_\_

**4.5 Subgroup of SCDs (for studies including SCDs)**

- Survival analyses on SCD are available in subgroups :  
YES □
- NO □
- If YES**, subgroup analyses are available for :

---

---

**5. POTENTIAL RISKS OF BIAS**

- Exclusion of patients without clear justification □
- Problem in collection of data or follow-up □
- Selective reporting of results □

*Additional comments:*

**6. DESCRIPTIVE STATISTICS (document "MAECD\_DescriptiveStat")**

**Fill ONE "document MAECD\_DescriptiveStat" for EACH group available. If data are only available by subgroups, fill one document for each subgroup.**

- *Studies with only ECD* *=> 1 document*
- *Studies with ECD + SCD* *=> 2 documents*
- *Studies with ECD cold storage, ECD pulsatile machine perfusion, SCD* *=> 3 documents*
- ...

## 7. SURVIVAL COMPARISONS BETWEEN ECD AND SCD

Fill only for studies comparing the survival between ECD and SCD using Hazard Ratio (HR)

### 7.1 Patient survival data (return to dialysis censored)

- HR is not adjusted (from univariate regression model)
- HR is adjusted (from multivariate regression model or using matched-pair cohort) 
  - o Adjustment or paired on :
    - Recipient age
    - Recipient gender
    - BMI
    - Time Duration under dialysis
    - Cold Ischemia time
    - HLA A-B-DR incompatibilities
    - Immunisation (PRA, DSA Luminex)
    - Past History of diabetes
    - Past History of high blood pressure
    - Past History of cardiovascular events
    - Other

*precise* \_\_\_\_\_
- NOT CLEAR (Score Not Clear if information not available)

HR :                      ECD vs SCD                          SCD vs ECD   

HR= \_\_\_\_\_    95%CI= \_\_\_\_\_    p-value = \_\_\_\_\_    SD (log HR) = \_\_\_\_\_

### 7.2 Graft survival data (death-censored)\*

- HR is not adjusted (from univariate regression model)
- HR is adjusted (from multivariate regression model or using matched-pair cohort) 
  - o Adjustment or paired on:
    - Recipient age
    - Recipient gender
    - BMI
    - Time Duration under dialysis
    - Cold Ischemia time
    - HLA A-B-DR incompatibilities
    - Immunisation (PRA, DSA Luminex)
    - Past History of diabetes
    - Past History of high blood pressure
    - Past History of cardiovascular events
    - Other

*precise* \_\_\_\_\_
- NOT CLEAR

HR:                      ECD vs SCD                          SCD vs ECD   

HR= \_\_\_\_\_    95%CI= \_\_\_\_\_    p-value = \_\_\_\_\_    SD (log HR) = \_\_\_\_\_

**7.3 Patient-graft survival data (first event among death and return to dialysis)\***

- HR is not adjusted (from univariate regression model)
  - HR is adjusted (from multivariate regression model or using matched-pair cohort) 
    - o Adjustment or paired on :
      - Recipient age
      - Recipient gender
      - BMI
      - Time Duration under dialysis
      - Cold Ischemia time
      - HLA A-B-DR incompatibilities
      - Immunisation (PRA, DSA Luminex)
      - Past History of diabetes
      - Past History of high blood pressure
      - Past History of cardiovascular events
      - Other
- precise* \_\_\_\_\_
- NOT CLEAR

HR :                      ECD vs SCD                          SCD vs ECD   

HR= \_\_\_\_\_    95%CI= \_\_\_\_\_    p-value = \_\_\_\_\_    SD (log HR) = \_\_\_\_\_

**\* don't fill this part if the definition of the graft survival and/or patient-graft survival is not clear (see 4.1)**

5-7. Grille de recueil pour les publications incluses

**Reviewer's name:**

**DESCRIPTIVE STATISTICS**

**First Author :**

**Year :**

**Study ID :**

Specify the group or subgroup of recipients at the top of page (ECD, SCD, ECD cold storage,...)

**6. DESCRIPTIVE STATISTICS**

Fill NA (Not available) when data are not available.

<b>Characteristics of DONORS</b>	Not Available <input type="checkbox"/>	
<b>Sample size</b>	<b>N=</b>	
<b>Age (years)</b>	Mean: SD:	Median: IQR: Min-Max:
<b>Male gender</b>	N:	%:
<b>Last serum creatinin (mg/dl)</b>	<i>specify units if different :</i>	
	Mean: SD:	Median: IQR: Min-Max:
<b>Past History of High blood pressure</b>	N:	%:
<b>Cause of death</b>		
Anoxia	N:	%:
Cerebrovascular stroke	N:	%:
Brain trauma	N:	%:
Other	N:	%:
<b>Characteristics of RECIPIENTS</b>	Not Available <input type="checkbox"/>	
<b>Sample size</b>	<b>N=</b>	
<b>Age (years)</b>	Mean: SD:	Median: IQR: Min-Max:
<b>Height (cm)</b>	<i>specify units if different :</i>	
	Mean: SD:	Median: IQR: Min-Max:
<b>Weight (kg)</b>	Mean: SD:	Median: IQR: Min-Max:
<b>Body mass index (kg/m2)</b>	Mean: SD:	Median: IQR: Min-Max:

<b>Male gender</b>	N:	%:
<b>Ethnic group</b>		
White	N:	%:
Black	N:	%:
Hispanic	N:	%:
_____	N:	%:
_____	N:	%:
<b>Current panel reactive antibodies(quantitative)</b>		
OR	Overall	Mean: SD=
	Class I	Mean: SD=
OR	Class II	Mean: SD=
	Lymphocytes B	Mean: SD=
	Lymphocytes T	Mean: SD=
<b>Current panel reactive antibodies(class)</b>		
<i>specify interval</i> _____	N:	%:
<i>specify interval</i> _____	N:	%:
<i>specify interval</i> _____	N:	%:
<i>specify interval</i> _____	N:	%:
<b>Historic peak panel reactive antibodies (quantit)</b>		
OR	Overall	Mean: SD=
	Class I	Mean: SD=
OR	Class II	Mean: SD=
	Lymphocytes B	Mean: SD=
	Lymphocytes T	Mean: SD=
<b>Historic peak panel reactive antibodies (class)</b>		
<i>specify interval</i> _____	N:	%:
<i>specify interval</i> _____	N:	%:
<i>specify interval</i> _____	N:	%:
<i>specify interval</i> _____	N:	%:
<b>Duration under dialysis (years)</b>	<i>specify units if different :</i>	
	Mean:	Median:
	SD:	IQR:
		Min-Max:
<b>Duration on waiting list (years)</b>	<i>specify units if different :</i>	
	Mean:	Median:
	SD:	IQR:
		Min-Max:
<b>Past History of Diabetes</b>	N:	%:
<b>Past History of High Blood Pressure</b>	N:	%:
<b>Past History of cardiovascular events</b>	N:	%:





**7. GRAFT SURVIVAL (DEATH CENSORED)**

- NOT AVAILABLE
- Graph survival curve 
  - Fill 7.1
- Survival probabilities (%) given at fixed times in the text 
  - Fill 7.2

**7.1 Information for studies with figure (curves) to describe the survival**

- Figure number in the manuscript: \_\_\_\_\_
- Maximum time of follow-up: \_\_\_\_\_
- Survival curves are adjusted: YES  NO
- Number of patients at risk (at various times of follow-up)
  - are NOT AVAILABLE

Times of follow-up (with units)	Number of patients at risk

**7.2 Information for studies with survival probabilities (%) given in the text**  
*(Don't fill it if survival graph is available)*

Times of follow-up (with units)	Number of patients at risk	Survival probabilities (%)	95%CI



## VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Metzger, R.A., et al., *Expanded criteria donors for kidney transplantation*. American Journal of Transplantation, 2003. **3**: p. 114-125.
2. Cochrane. [www.cochrane.org](http://www.cochrane.org).
3. PRISMA, [www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org).
4. Cochrane, H., *Handbook Cochrane Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, . 2011.*
5. R Core Team . R Foundation for Statistical Computing, V., Austria., *R: A language and environment for statistical computing*. URL <http://www.R-project.org/>. 2012.
6. Collins, M.G., et al., *EXPANDED CRITERIA DONORS FOR KIDNEY TRANSPLANTATION: IS THE MODEL FOR ASSESSMENT OF INCREASED RISK OF POOR OUTCOME VALID FOR AUSTRALIA AND NEW ZEALAND?* Nephrology, 2007. **12**: p. A18-A18.
7. Woodside, K.J., et al., *Extended and standard criteria kidneys with similar KDRI scores have similar outcomes*. American Journal of Transplantation, 2011. **11**: p. 59.
8. Gill, J., et al., *Outcomes of kidney transplantation from older living donors to older recipients*. Am J Kidney Dis, 2008. **52**(3): p. 541-52.
9. Gill, J., et al., *Outcomes of dual adult kidney transplants in the United States: an analysis of the OPTN/UNOS database*. Transplantation, 2008. **85**(1): p. 62-8.
10. Collins, M.G., et al., *Outcomes of transplantation using kidneys from donors meeting expanded criteria in Australia and New Zealand, 1991 to 2005*. Transplantation, 2009. **87**(8): p. 1201-9.
11. Lim, W.H., et al., *Outcomes of kidney transplantation from older living donors*. Transplantation, 2013. **95**(1): p. 106-13.
12. Chavalitdhamrong, D., et al., *Patient and graft outcomes from deceased kidney donors age 70 years and older: an analysis of the Organ Procurement Transplant Network/United Network of Organ Sharing database*. Transplantation, 2008. **85**(11): p. 1573-9.
13. Carrier, M. and J.F. Lize, *Impact of expanded criteria donors on outcomes of recipients after kidney transplantation*. Transplant Proc, 2012. **44**(7): p. 2227-30.
14. Klein, R., et al., *Transplantation with kidneys retrieved from deceased donors with acute renal failure*. Transplantation, 2013. **95**(4): p. 611-6.
15. Sellers, M.T., et al., *Expanded-criteria donor kidneys: A single-center clinical and short-term financial analysis - Cause for concern in retransplantation*. Transplantation, 2004. **78**(11): p. 1670-1675.
16. Singh Sk Fau - Kim, S.J. and S.J. Kim, *Does expanded criteria donor status modify the outcomes of kidney transplantation from donors after cardiac death?* American Journal of Transplantation, 2013. **13**: p. 329-336.
17. Woodside, K.J., et al., *Utilization of kidneys with similar kidney donor risk index values from standard versus expanded criteria donors*. Am J Transplant, 2012. **12**(8): p. 2106-14.
18. Mezrich, J.D., et al., *Differential outcomes of expanded-criteria donor renal allografts according to recipient age*. Clin J Am Soc Nephrol, 2012. **7**(7): p. 1163-71.
19. Reeves-Daniel, A.M., et al., *The APOL1 gene and allograft survival after kidney transplantation*. Am J Transplant, 2011. **11**(5): p. 1025-30.
20. Sung, R.S., et al., *Impact of the expanded criteria donor allocation system on candidates for and recipients of expanded criteria donor kidneys*. Transplantation, 2007. **84**(9): p. 1138-44.
21. Molnar, M.Z., et al., *Age and the associations of living donor and expanded criteria donor kidneys with kidney transplant outcomes*. Am J Kidney Dis, 2012. **59**(6): p. 841-8.
22. Diet, C., et al., *Immunological risk in recipients of kidney transplants from extended criteria donors*. Nephrol Dial Transplant, 2010. **25**(8): p. 2745-53.
23. Nardo, B., et al., *Analysis of 80 dual-kidney transplantations: A multicenter experience*. Transplantation Proceedings, 2011. **43**(5): p. 1559-1565.
24. Domagala, P., et al., *Assessment of kidneys procured from expanded criteria donors before transplantation*. Transplant Proc, 2009. **41**(8): p. 2966-9.
25. Valcarce, E.G., et al., *Short cold ischaemia time optimises transplant results for kidneys from expanded criteria donors*. Nefrologia, 2009. **29**(5): p. 456-463.
26. Lai, Q., et al., *Delayed graft function decreases early and intermediate graft outcomes after expanded criteria donor kidney transplants*. Transplant Proc, 2009. **41**(4): p. 1145-8.
27. Anil Kumar, M.S., et al., *Successful transplantation of kidneys from deceased donors with acute renal failure: Three-year results*. Transplantation, 2006. **82**(12): p. 1640-5.
28. Cecka, J.M., *The OPTN/UNOS renal transplant registry*. Clin Transpl, 2004: p. 1-16.
29. Andreoni, K.A., et al., *Kidney and pancreas transplantation in the United States, 1996-2005*. Am J Transplant, 2007. **7**(5 Pt 2): p. 1359-75.
30. Axelrod, D.A., et al., *Kidney and Pancreas Transplantation in the United States, 1999-2008: The Changing Face of Living Donation*. American Journal of Transplantation, 2010. **10**(4): p. 987-1002.

31. Danovitch, G.M., et al., *Current status of kidney and pancreas transplantation in the United States, 1994-2003*. Am J Transplant, 2005. **5**(4 Pt 2): p. 904-15.
32. Greenstein, S.M., et al., *Selective use of expanded criteria donors for renal transplantation with good results*. Transplant Proc, 2006. **38**(10): p. 3390-2.
33. Saidi, R.F., et al., *Outcome of kidney transplantation using expanded criteria donors and donation after cardiac death kidneys: realities and costs*. Am J Transplant, 2007. **7**(12): p. 2769-74.
34. Salifu, M.O., et al., *Long-term outcomes of dual kidney transplantation-a single center experience*. Clin Transplant, 2009. **23**(3): p. 400-6.
35. Fraser, S.M., et al., *Acceptable outcome after kidney transplantation using "expanded criteria donor" grafts*. Transplantation, 2010. **89**(1): p. 88-96.
36. Martinez Esteban, D., et al., *Creatinine clearance and proteinuria as early markers of kidney graft survival*. Transplant Proc, 2010. **42**(8): p. 2880-2.
37. Kim, S.M., et al., *Cold ischemic time is critical in outcomes of expanded criteria donor renal transplantation*. Clin Transplant, 2013. **27**(1): p. 132-9.
38. Nyberg, S.L., et al., *Improving the prediction of donor kidney quality: Decased donor score and resistive indices*. Transplantation, 2005. **80**(7): p. 925-929.
39. Nyberg, S.L., et al., *Improved scoring system to assess adult donors for cadaver renal transplantation*. Am J Transplant, 2003. **3**(6): p. 715-21.
40. Carroll, R.P., L. Macgregor, and R.G. Walker, *The improvement in survival of expanded criteria donor kidneys with transplantation era*. Clin Transplant, 2008. **22**(3): p. 324-32.
41. Merion, R.M., et al., *Deceased-donor characteristics and the survival benefit of kidney transplantation*. JAMA, 2005. **294**(21): p. 2726-33.
42. Shaheen, F.A., et al., *Comparison of expanded criteria kidneys with 2-tier standard criteria kidneys: role of delayed graft function in short-term graft outcome*. Exp Clin Transplant, 2012. **10**(1): p. 18-23.
43. Hassanain, M., et al., *Delayed graft function has an equally bad impact on deceased donor renal graft survival in both standard criteria donors and expanded criteria donors*. Transplant Proc, 2009. **41**(1): p. 133-4.
44. Gjerston, D.W., *Explainable variation in renal transplant outcomes: a comparison of standard and expanded criteria donors*. Clin Transpl, 2004: p. 303-14.
45. Basu, A., et al., *Kidney transplantation from expanded criteria donors following machine perfusion: Four-year outcomes*. American Journal of Transplantation, 2011. **11**: p. 228-229.
46. Kayler, L.K., et al., *Impact of cold ischemia time on graft survival among ECD transplant recipients: a paired kidney analysis*. Am J Transplant, 2011. **11**(12): p. 2647-56.
47. Matsuoka, L., et al., *Pulsatile perfusion reduces the incidence of delayed graft function in expanded criteria donor kidney transplantation*. Am J Transplant, 2006. **6**(6): p. 1473-8.
48. Pascual, J., J. Zamora, and J.D. Pirsch, *A systematic review of kidney transplantation from expanded criteria donors*. Am J Kidney Dis, 2008. **52**(3): p. 553-86.
49. Mayer G Fau - Persijn, G.G. and G.G. Persijn, *Eurotransplant kidney allocation system (ETKAS): rationale and implementation*. Nephrol Dial Transplant, 2006. **21**: p. 2-3.
50. Frei U Fau - Noeldeke, J., et al., *Prospective age-matching in elderly kidney transplant recipients--a 5-year analysis of the Eurotransplant Senior Program*. Am J Transplant, 2008. **8**: p. 50-57.
51. Bentas W Fau - Jones, J., et al., *Renal transplantation in the elderly: surgical complications and outcome with special emphasis on the Eurotransplant Senior Programme*. Nephrol Dial Transplant, 2008. **23**: p. 2043-51.
52. Giessing M Fau - Budde, K., et al., *"Old-for-old" cadaveric renal transplantation: surgical findings, perioperative complications and outcome*. European Urology, 2003. **44**: p. 701-708.
53. Bodingbauer M Fau - Pakrah, B., et al., *The advantage of allocating kidneys from old cadaveric donors to old recipients: a single-center experience*. Clin Transpl, 2006. **20**: p. 471-475.
54. Hernandez D Fau - Rufino, M., et al., *Retrospective analysis of surgical complications following cadaveric kidney transplantation in the modern transplant era*. Nephrol Dial Transplant, 2006. **21**: p. 2908-2915.
55. Battaglia M Fau - Ditunno, P., et al., *Medical and surgical complications after kidney transplantation from "suboptimal donors": one centre's experience*. Transplantation Proceedings, 2004. **36**: p. 493-494.
56. Basu, A., R. Mohanka, and L. Kayler, *Adult dual kidney transplantation*. Current Opinion in Organ Transplantation, 2007. **12**(4): p. 379-383.
57. Fontana I Fau - Magoni Rossi, A., et al., *Single-center experience in double kidney transplantation*. Transplantation Proceedings, 2010. **42**: p. 1108-1110.
58. Remuzzi G Fau - Cravedi, P., et al., *Long-term outcome of renal transplantation from older donors*. N Engl J Med, 2006. **354**: p. 343-352.
59. Remuzzi G Fau - Ruggenenti, P. and P. Ruggenenti, *Renal transplantation: single or dual for donors aging > or =60 years?* Transplantation, 2000. **60**: p. 2060.
60. Karpinski J Fau - Lajoie, G., et al., *Outcome of kidney transplantation from high-risk donors is determined by both structure and function*. Transplantation, 1999(0041-1337 (Print)).

61. Bunnapradist S Fau - Gritsch, H.A., et al., *Dual kidneys from marginal adult donors as a source for cadaveric renal transplantation in the United States*. J Am Soc Nephrol, 2003. **14**: p. 1031-36.
62. Lucarelli, G., et al., *Extended criteria donor kidney transplantation: comparative outcome analysis between single versus double kidney transplantation at 5 years*. Transplant Proc, 2010. **42**(4): p. 1104-7.
63. Ekser, B., et al., *Monolateral placement of both kidneys in dual kidney transplantation: low surgical complication rate and short operating time*. Transpl Int, 2006. **19**(6): p. 485-91.
64. Munivenkatappa Rb Fau - Schweitzer, E.J., et al., *The Maryland aggregate pathology index: a deceased donor kidney biopsy scoring system for predicting graft failure*. Am J Transplant, 2008. **8**: p. 2316-24.
65. Halloran P Fau - Aprile, M. and M. Aprile, *A randomized prospective trial of cold storage versus pulsatile perfusion for cadaver kidney preservation*. Transplantation, 1987. **43**: p. 827-32.
66. Treckmann, J., et al., *Machine perfusion versus cold storage for preservation of kidneys from expanded criteria donors after brain death*. Transplant International, 2011. **24**(6): p. 548-554.
67. Schold, J.D., et al., *Are we frozen in time ? <math>\tau</math> Beta > Analysis of the utilization and efficacy of pulsatile perfusion in renal transplantation*. American Journal of Transplantation, 2005. **5**(7): p. 1681-1688.
68. Hosgood, S.A., *Renal transplantation after ex vivo normothermic perfusion: the first clinical study*. Am J Transplant, 2013. **13**(5): p. 1246-52.
69. Wight Jp Fau - Chilcott, J.B., et al., *Pulsatile machine perfusion vs. cold storage of kidneys for transplantation: a rapid and systematic review*. Clin Transpl, 2003. **17**: p. 293-307.
70. Kootstra G Fau - Daemen, J.H., A.P. Daemen Jh Fau - Oomen, and A.P. Oomen, *Categories of non-heart-beating donors*. (0041-1345 (Print)).
71. Bos, M.A., *Ethical and legal issues in non-heart-beating organ donation*. Transplantation, 2005. **79**: p. 1143-47.
72. Assemblée Nationale, A., *Décret n°2005-949 du 2 Aout 2005 relatif aux conditions de prélèvements des organes, des tissus et des cellules*. Journal Officiel de la République Française, 2005. n°182.
73. Stratta, R.J., et al., *Lessons learned from a single center experience with 183 donation after cardiac death deceased donor kidney transplants*. American Journal of Transplantation, 2012. **12**: p. 499-500.
74. Farney, A.C., et al., *Lessons learned from a single center's experience with 134 donation after cardiac death donor kidney transplants*. J Am Coll Surg, 2011. **212**(4): p. 440-51; discussion 451-3.
75. Snyder, R.A., D.R. Moore, and D.E. Moore, *More donors or more delayed graft function? A cost-effectiveness analysis of DCD kidney transplantation*. Clin Transplant, 2013. **27**(2): p. 289-96.
76. Moers C Fau - Pirenne, J., et al., *Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation*. N Engl J Med, 2012. **366**: p. 8.
77. Akpinar, E., *New additions to the donor pool do not benefit young kidney recipients*. American Journal of Transplantation, 2009. **9**: p. 221-222.
78. Dinckan, A., et al., *Horseshoe kidney for transplant: report of 3 cases*. Exp Clin Transplant, 2007. **5**(2): p. 716-9.
79. Zipitis, C.S., et al., *Horseshoe kidney transplantation*. Surgeon, 2003. **1**(3): p. 160-3.
80. Deroure, B., et al., *Expanding the criteria of renal kidneys for transplantation: use of donors with acute renal failure*. Nephrol Dial Transplant, 2010. **25**(6): p. 1980-6.
81. Ogawa, Y., et al., *Restored kidney transplant after resection of renal cell carcinoma: Preliminary results of 10 cases*. Urology, 2012. **80**(3): p. S167-S168.
82. Bhayana, S., et al., *Pediatric en bloc kidney transplantation to adult recipients: more than suboptimal?* Transplantation, 2010. **90**(3): p. 248-54.
83. Kayler, L.K., et al., *Single kidney transplantation from young pediatric donors in the United States*. Am J Transplant, 2009. **9**(12): p. 2745-51.
84. Ivanovski, N., et al., *Use of elderly living kidney donors: twenty years' experience in the Balkans*. Transplant Proc, 2011. **43**(9): p. 3415-7.
85. Sahin, S., et al., *Utilization of elderly donors in living related kidney transplantation*. Transplantation Proceedings, 2006. **38**(2): p. 385-387.
86. Berger, J.C., et al., *Live kidney donation over age 70: National donor and recipient outcomes*. American Journal of Transplantation, 2011. **11**: p. 86.
87. Schwartzman, M.S., et al., *Transplantation and 6-month follow-up of renal transplantation from a donor with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis*. Am J Transplant, 2005. **5**(7): p. 1772-6.
88. Flynn, M.F., et al., *Successful transplantation of kidneys from a donor with HELLP syndrome-related death*. Transpl Int, 2001. **14**(2): p. 108-10.
89. Hausteijn, S.V. and M.T. Sellers, *Factors associated with (un)willingness to be an organ donor: importance of public exposure and knowledge*. Clinical Transplantation, 2004. **18**(2): p. 193-200.
90. Oniscu, G.C. and J.L.R. Forsythe, *An Overview of Transplantation in Culturally Diverse Regions*. Annals Academy of Medicine Singapore, 2009. **38**(4): p. 365-369.

Titre de Thèse :

## Donneurs à Critères Elargis en transplantation rénale : revue systématique de la littérature

---

### RESUME

Introduction : La transplantation est la stratégie de prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale (IRct) la plus efficace et la moins coûteuse. Mais son développement est contraint par le manque de greffons, et celui-ci s'accroît avec l'augmentation constante de la prévalence de l'IRct. Cette pénurie a incité à l'utilisation de greffons auparavant négligés, issus de « donneurs à critères élargis » (ECD pour Expanded Criteria Donor). Selon la définition de l'UNOS, un ECD est un donneur de plus de 60 ans ou entre 50 et 59 ans avec au moins deux des critères suivants : mort par Accident Vasculaire Cérébral (AVC), antécédent d'HyperTension Artérielle (HTA), créatininémie supérieure à 1,5 mg/l au moment du prélèvement. Notre objectif principal était d'étudier si les patients transplantés de greffons issus d'ECD, potentiellement de moins bonne qualité, avaient un moins bon pronostic que les patients bénéficiant de greffons standards (issus de SCD=Standard Criteria Donor). Un objectif secondaire envisagé est d'estimer les différentes survies chez les patients transplantés de greffons issus d'ECD.

Matériel et Méthodes : Nous avons effectué une revue systématique de la littérature des études publiées ayant suivi des patients transplantés rénaux avec des greffons issus d'ECD. Nous avons réalisé une méta-analyse comparant la survie patient, la survie greffon (en censurant les décès) et la survie patient-greffon de patients transplantés de greffons issus d'ECD comparés à des patients transplantés de greffons issus de SCD. Les études retenues pour calculer un Hazard Ratio (HR) combiné étaient celles présentant un HR ajusté dont les facteurs d'ajustement n'incluaient pas les critères définissant un ECD.

Résultats : 42 articles ont été retenus, parmi lesquels 22 étaient des études réalisées aux Etats-Unis et 15 étaient issus du même registre (UNOS United Network for Organ Sharing). Seuls 5 articles présentaient des données de survie utilisables, et pour chacune des trois survies étudiées le HR combiné reposait uniquement sur 2 études. Ces études étaient toutes américaines. La survie patient n'était pas significativement différente entre les patients greffés d'un ECD et ceux greffés d'un SCD (HR combiné [IC95%]=1,38 [0,96 ; 1,98]). Les survies greffon et patient-greffon étaient significativement inférieures chez les ECD (HR combinés=1,81 [1,60 ; 2,06] et 1,68 [1,32 ; 2,12] respectivement).

Conclusion : Les patients transplantés rénaux d'ECD semblent avoir un moins bon pronostic pour la survie greffon et patient-greffon que ceux issus de patients transplantés de SCD. Mais ces résultats ne reposent que sur 2 études à chaque fois, et toutes réalisées aux Etats-Unis. Ailleurs dans le monde les données manquent pour savoir s'il est légitime d'appliquer cette même définition d'ECD.

---

### MOTS-CLES

Transplantation rénale  
Donneurs à Critères Elargis / Expanded Criteria Donor  
Revue systématique  
Survie Patient  
Survie Greffon  
Survie Patient-Greffon