

2023

# Recommandations d'aide à la pratique clinique pour le don de rein du vivant

## ARGUMENTAIRE

SFHI



agence de la biomédecine  
Du don à la vie.



Chères lectrices, chers lecteurs,

Dans le cadre de ses missions de promotion de l'activité de prélèvement et de greffe d'organes, l'Agence de la biomédecine a souhaité actualiser les recommandations nationales de bonnes pratiques pour le don de rein du vivant, qui dataient de 2009. Alors que la greffe rénale à partir d'un donneur vivant offre la meilleure chance de survie et de qualité de vie aux personnes atteintes d'une insuffisance rénale, les parcours de soins et le devenir des donneurs vivants ont longtemps été peu étudiés. L'acte altruiste et exceptionnel qu'incarne un don d'organe impose une approche fondée sur l'éthique et étayée par des données scientifiques probantes.

Les évaluations rassurantes concernant le devenir des donneurs vivants par rapport à la population générale sont biaisées du fait que les donneurs vivants subissent une sélection minutieuse et représentent une population à faible risque de morbi-mortalité. Ainsi, pour estimer les risques spécifiques associés au don de rein, il est nécessaire de les comparer à un groupe témoin présentant des caractéristiques similaires de relatif bon état de santé et de mener des études à long terme. Ces dernières années, des calculateurs de risques de dysfonctionnement rénal ont émergé pour intégrer différentes caractéristiques démographiques et cliniques. Ces outils restent insuffisants, mais soulignent l'importance d'avoir une approche plus globale et une projection des risques au cours de la vie d'un candidat donneur. Des facteurs additionnels tels que certains traits génétiques et familiaux pourraient également permettre de mieux personnaliser les risques de certains candidats au don.

Ces recommandations s'inscrivent dans une démarche d'amélioration de la qualité et la sécurité des soins apportés aux candidats donneurs vivants et ont pour objectif d'aider les professionnels et les usagers à rechercher les soins les plus appropriés. Elles représentent une actualisation des données juridiques, règlementaires, médicales et scientifiques dans les divers domaines ayant trait au don de rein du vivant. Les participants ont veillé à proposer un véritable outil d'aide à la pratique clinique, destiné à un large public, professionnels de santé ou non, patients ou donneurs, tutelles hospitalières et sanitaires, représentants associatifs.

L'équité d'accès à une information loyale et compréhensible, délivrée par tous les acteurs, pour une décision partagée et éclairée du candidat donneur, est l'un des principes éthiques fondamentaux.

Ces recommandations visent à harmoniser les pratiques nationales et à réduire les disparités notamment régionales d'accès à la greffe à partir de donneurs vivants. Une place significative est accordée à la promotion du don croisé, car la France est en retard dans ce domaine, alors que ce programme peut représenter pour certains patients, le seul accès à une greffe rénale issue de donneurs vivants.

Ces recommandations devraient accroître la sensibilisation et la mobilisation en faveur de cette activité, en dépit des difficultés hospitalières actuelles. Nos actions vont se prolonger, afin de trouver des solutions innovantes et relever les défis actuels, mais également poursuivre la protection des donneurs faces aux obstacles financiers par exemple ou encore améliorer leur suivi médical au long cours.

Enfin, nous tenons à exprimer notre gratitude envers chacun des membres du groupe de travail et de lecture pour avoir partagé son expertise, ainsi qu'envers tous les acteurs qui ont contribué à l'élaboration de ces recommandations. Nos remerciements s'adressent également aux sociétés savantes partenaires de cette initiative, la SFNDT, la SFT, la SFAR et la SFHI. Nous espérons que cet ouvrage trouvera une large utilisation, au bénéfice des patients et des donneurs vivants.



Marine Jeantet

Directrice générale de l'Agence de la biomédecine

# Recommandations d'aide à la pratique clinique pour le don de rein du vivant

## ARGUMENTAIRE

### SOMMAIRE

1. Introduction.....	15
2. Aspects juridiques, règlementaires et sociétaux .....	23
3. Aspects éthiques .....	41
4. Parcours et information .....	48
5. Évaluation du donneur .....	84
6. Prise en charge anesthésique .....	190
7. Compatibilité donneur-receveur .....	203
8. La transplantation rénale avec donneur vivant en pédiatrie .....	231

# SOMMAIRE DÉTAILLÉ

Lexique.....	11
<b>1. Introduction.....</b>	<b>15</b>
1.1. Contexte, bref historique .....	15
1.2. Méthodologie .....	16
1.3. Organisation du projet .....	17
1.4. Groupe de travail .....	19
1.5. Groupe de relecture.....	20
Références.....	21
<b>2. Aspects juridiques, réglementaires et sociétaux .....</b>	<b>23</b>
2.1. Encadrement juridique du prélèvement d'organe d'un donneur vivant .....	23
2.2. Le comité d'experts pour le donneur vivant .....	24
2.3. Évolution du programme d'échanges de greffons rénaux .....	24
2.4. La neutralité financière et l'assurabilité du donneur .....	25
2.4.1. Les frais médicaux .....	25
2.4.2. Les frais complémentaires non médicaux .....	26
2.4.3. Les donneurs non-résidents .....	26
2.4.3.1. Les règles administratives et financières .....	27
2.4.3.2. Les conditions de séjour en France pendant la durée nécessaire à la réalisation du bilan, du prélèvement et de la greffe.....	27
2.4.3.3. Les conditions de prise en charge des frais du donneur non-résident .....	28
2.4.3.4. Le suivi du donneur non-résident.....	28
2.4.4. L'assurabilité .....	28
2.5. Qualification des donneurs vivants vis-à-vis d'un risque de transmission au receveur et transplantations dérogatoires VIH, VHB, VHC + .....	29
2.5.1. Le bilan de sécurité sanitaire avant un don de rein du vivant.....	29
2.5.2. Sérologies HTLV-1 et HTLV-2 .....	30
2.5.3. Infection par le virus SARS-CoV-2.....	30
2.5.4. Syphilis.....	30
2.5.5. Infection par le virus de l'hépatite E .....	31
2.5.6. Sérologie VIH-1 ou VIH-2 positive .....	32
2.5.7. Donneurs porteurs de marqueurs du virus de l'hépatite B .....	34
2.5.8. Donneurs porteurs de marqueurs du virus de l'hépatite C .....	35
2.5.9. Contextes particuliers (donneurs étrangers, voyages, foyers épidémiques...) .....	36
2.5.10. Agents infectieux ne faisant pas l'objet de recommandations règlementaires spécifiques ...	37

<b>2.6. Le dispositif de biovigilance</b> .....	<b>37</b>
<b>Références</b> .....	<b>38</b>
<b>Annexe</b> .....	<b>40</b>
Transplantations dérogatoires : récapitulatif des conditions de prélèvement et de greffe d'organes à partir de donneurs porteurs de marqueurs des virus VIH, VHB, VHC.....	40
<b>3. Aspects éthiques</b> .....	<b>41</b>
<b>3.1. Principes éthiques du don</b> .....	<b>41</b>
3.1.1. Bienfaisance et suivi à long terme .....	41
3.1.2. Encadrement juridique et gratuité .....	41
3.1.3. Don et contre-don .....	42
3.1.4. Autodétermination, don altruiste et notion d'utilitarisme .....	42
3.1.5. Traçabilité de l'information et des décisions au sein de l'équipe.....	43
<b>3.2. Notion de consentement libre et éclairé</b> .....	<b>43</b>
3.2.1. Vulnérabilité .....	43
3.2.2. Réassurance (reformulation, compréhension, barrière de la langue), délai de réflexion laissé au donneur.....	44
3.2.3. Place de l'information externe.....	44
<b>3.3. Équité et don du vivant</b> .....	<b>45</b>
3.3.1. Accès à l'information, aux équipes de prélèvement et de greffe, à l'expertise.....	45
3.3.2. Le don croisé.....	46
<b>Références</b> .....	<b>46</b>
<b>4. Parcours et information</b> .....	<b>48</b>
<b>4.1. Information du patient atteint de maladie rénale chronique</b> .....	<b>48</b>
4.1.1. Quand et comment délivrer l'information concernant la transplantation rénale au patient atteint de maladie rénale chronique ?.....	48
4.1.2. Contenu de l'information à délivrer au patient atteint de MRC éligible à une transplantation rénale .....	49
4.1.3. Comment promouvoir le don.....	49
4.1.3.1. Campagnes nationales et outils d'information .....	49
4.1.3.2. Les professionnels de santé .....	50
4.1.3.3. L'éducation thérapeutique, les patients ressources, les ateliers de paroles.....	50
<b>4.2. Parcours et accompagnement du donneur potentiel</b> .....	<b>51</b>
4.2.1. Les étapes incontournables .....	51
4.2.2. L'organisation et la durée du parcours pré-don .....	53
4.2.3. Les ressources humaines : IDE de coordination, psychologue, assistant(e) social(e), patients partenaires .....	55
4.2.4. La prise de décision .....	57

<b>4.3. Contenu de l'information à délivrer au donneur potentiel.....</b>	<b>58</b>
4.3.1. Confidentialité et partage des informations médicales .....	58
4.3.2. Information sur les risques de morbi-mortalité liés au don .....	58
4.3.2.1. Complications et mortalité périopératoire .....	59
4.3.2.2. Risque sur la fonction rénale.....	62
4.3.3. Grossesse après un don.....	63
4.3.4. Impact psychologique, socioprofessionnel et sur la qualité de vie des donneurs vivants.....	64
4.3.5. Quels bénéfices et risques pour le receveur ? .....	66
4.3.5.1. Résultats de survie du greffon .....	66
4.3.5.2. Risques de récurrence de la maladie rénale primitive sur le greffon.....	66
<b>4.4. Le suivi post-don coordonné à vie.....</b>	<b>70</b>
4.4.1. Les objectifs .....	70
4.4.2. Les aspects pratiques à court et long terme, place des infirmier-ère-s de pratique avancée, de la e-santé, de l'Agence de la biomédecine .....	71
<b>Références.....</b>	<b>73</b>
<b>Annexes .....</b>	<b>79</b>
Annexe 4.1 : Brochure adressée par l'Agence de la biomédecine à tout donneur lors de la convocation pour le comité d'experts donneur vivant .....	79
Annexe 4.2 : Fiche de l'Association française d'urologie (AFU).....	82
<b>5. Évaluation du donneur.....</b>	<b>84</b>
<b>5.1. Évaluation du risque cardiovasculaire et métabolique.....</b>	<b>84</b>
5.1.1. Évaluation du risque cardiovasculaire global.....	84
5.1.1.1. Impact du don sur la mortalité globale .....	84
5.1.1.2. Impact du don sur le risque cardiovasculaire.....	84
5.1.1.3. Existe-t-il un lien entre la mortalité toute cause ou cardiovasculaire et la réduction de la fonction rénale après don de rein ?.....	86
5.1.2. Hypertension .....	87
5.1.2.1. Définition de l'hypertension du donneur.....	87
5.1.2.2. Le risque de développer une HTA post-don .....	89
5.1.2.3. HTA préexistante chez le donneur.....	90
5.1.2.4. Suivi de l'hypertension post-don .....	90
5.1.3. Obésité.....	90
5.1.4. Diabète et prédiabète.....	92
5.1.4.1. Définitions du diabète et du prédiabète .....	92
5.1.4.2. Prévalence du diabète de type 2 en France .....	92
5.1.4.3. Prévalence du prédiabète et pronostic évolutif .....	93
5.1.4.4. Évaluation des facteurs de risque de diabète de type 2 .....	96
5.1.4.5. Risque métabolique et glucidique après un don de rein .....	97
5.1.4.6. Prédiabète et risque rénal .....	98
5.1.4.7. Diabète après don et risque rénal .....	99
5.1.4.8. Diabète et don de rein .....	100
5.1.4.9. Risque de diabète de type 1 .....	101

5.1.5. Dyslipidémie et syndrome métabolique .....	101
5.1.6. Tabagisme .....	102
5.1.7. Hyperuricémie et goutte .....	102
5.1.8. Exploration cardiovasculaire .....	103
Références.....	106

## **5.2. Évaluation rénale et du risque d'insuffisance rénale chronique terminale post-don** 112

5.2.1. Évaluation du débit de filtration glomérulaire avant don .....	112
5.2.1.1. Méthodes d'évaluation du DFG : méthodes de référence ou estimation ?.....	112
5.2.1.2. Indexation du DFG à la surface corporelle .....	113
5.2.1.3. Seuils de DFG .....	113
5.2.1.4. Place de l'évaluation de la fonction séparée de chaque rein.....	114
5.2.2. Évaluation du risque de maladie rénale chronique terminale post-don.....	116
5.2.2.1. Épidémiologie de l'insuffisance rénale chronique terminale dans la population générale .....	116
5.2.2.2. Le risque d'IRCT chez les donneurs vivants.....	116
5.2.2.3. Les causes de IRCT chez les donneurs vivants .....	116
5.2.2.4. Génétique et risque d'IRCT.....	117
5.2.2.5. Calculateur du risque d'IRCT post-don.....	117
5.2.2.6. Recommandations internationales pour l'évaluation du risque d'IRCT des candidats au don de rein .....	117
5.2.3. Mesure de la protéinurie .....	118
5.2.3.1. Méthodes de mesure et classification .....	118
5.2.3.2. Protéinurie et albuminurie dans la population générale.....	120
5.2.3.3. Signification et risques associés à la présence d'une albuminurie.....	121
5.2.3.4. Quelle limite d'albuminurie pour l'éligibilité d'un donneur ? .....	122
5.2.4. Hématurie microscopique persistante isolée .....	122
5.2.4.1. Épidémiologie, définitions et méthodes de mesure .....	122
5.2.4.2. Étiologies et Investigations nécessaires en cas d'hématurie microscopique .....	123
5.2.4.3. Hématurie microscopique non significative (< 10 hématies/mm <sup>3</sup> ).....	125
5.2.5. Lithiases urinaires .....	125
5.2.5.1. Documents sources et recommandations internationales .....	125
5.2.5.2. Propositions de recommandations d'aide à la pratique clinique 2022.....	128
5.2.5.3. Aspects chirurgicaux – extrait des recommandations du CTAFU .....	130
Références.....	131

## **5.3. Aspects génétiques chez le donneur vivant**..... 136

5.3.1. Polymorphisme <i>APOL1</i> et don du vivant .....	136
5.3.2. Polykystose rénale autosomique dominante .....	137
5.3.3. Syndrome d'Alport et don du vivant apparenté.....	138
5.3.3.1. Syndrome d'Alport lié à l'X.....	139
5.3.3.2. Syndrome d'Alport récessif autosomique .....	140
5.3.3.3. Syndrome d'Alport autosomique dominant .....	140
5.3.4. Microangiopathies thrombotiques et don du vivant .....	141
5.3.5. Hyalinose segmentaire et focale et don du vivant apparenté .....	142
5.3.6. Maladie de Fabry .....	143

5.3.7. Néphropathies cristallines ou tubulaires .....	143
5.3.8. Néphropathies indéterminées et don du vivant apparenté .....	144
5.3.9. Hémoglobinopathies .....	145
Références.....	147
<b>5.4. Évaluation, gestion et prévention du risque néoplasique .....</b>	<b>151</b>
5.4.1. Risque de transmission d'un cancer .....	151
5.4.2. Dépistage néoplasique chez un candidat au don .....	153
5.4.3. Antécédent de cancer connu avant don .....	155
5.4.3.1. Cancers urologiques : prostate, rein, vessie, testicule.....	156
5.4.3.2. Incidentalome surrénalien .....	160
5.4.3.3. Cancers du sein .....	160
5.4.3.4. Cancers du poumon.....	162
5.4.3.5. Cancers de l'appareil digestif .....	162
5.4.3.6. Cancers cutanés : mélanomes et autres carcinomes .....	163
5.4.3.7. Cancers de la thyroïde .....	164
5.4.3.8. Gammopathies monoclonales.....	164
Références.....	166
Annexes .....	172
Annexe 5.4.1 : Cancer de la prostate .....	172
Annexe 5.4.2 : Cancer du sein : généralités et classifications .....	172
Annexe 5.4.3 : Cancer de la thyroïde .....	178
<b>5.5. Aspects chirurgicaux (CTAFU).....</b>	<b>179</b>
5.5.1. Évaluation de l'anatomie des reins .....	179
5.5.2. Les différentes techniques chirurgicales.....	179
Références.....	180
<b>5.6. Aspects psychologiques et sociaux .....</b>	<b>182</b>
5.6.1. L'entretien clinique .....	182
5.6.2. Le receveur pédiatrique .....	183
5.6.3. Les outils d'aide à l'évaluation .....	184
Références.....	188
<b>6. Prise en charge anesthésique .....</b>	<b>190</b>
<b>6.1. Consultation d'anesthésie, évaluation du risque de thrombophilie .....</b>	<b>190</b>
6.1.1. Évaluation selon les recommandations de la SFAR et la SFC, et de l'ESC.....	190
6.1.2. Risque de transfusion .....	190
6.1.3. Recherche de thrombophilie .....	190
6.1.4. Conseils de sevrage tabagique.....	193
<b>6.2. Prise en charge périopératoire du donneur.....</b>	<b>193</b>
6.2.1. Prévention thromboembolique .....	193
6.2.2. Antibio prophylaxie.....	196
6.2.3. Type d'anesthésie générale : anesthésie volatile <i>versus</i> intraveineuse totale .....	196



6.2.4. Remplissage vasculaire et vasopresseurs .....	196
6.2.5. Techniques de protection du rein.....	197
6.2.6. Analgésie .....	197
<b>6.3. Réhabilitation améliorée après chirurgie : pré-, per- et postopératoire.....</b>	<b>199</b>
<b>Références.....</b>	<b>199</b>
<b>7. Compatibilité donneur-receveur .....</b>	<b>203</b>
<b>7.1. Systèmes moléculaires impliqués dans la compatibilité donneur-receveur.....</b>	<b>203</b>
7.1.1. Antigènes des groupes sanguins.....	203
7.1.2. Antigènes HLA .....	203
7.1.3. Antigènes non-HLA.....	203
<b>7.2. La compatibilité HLA.....</b>	<b>204</b>
7.2.1. Techniques de typage HLA chez le donneur et le receveur .....	204
7.2.2. Impact de la compatibilité HLA .....	205
7.2.2.1. Impact sur l'allo-immunisation dirigée contre le donneur.....	205
7.2.2.2. Impact sur le rejet et la survie du greffon .....	206
7.2.2.3. Impact sur le risque de décès .....	206
7.2.2.4. Impact sur l'allo-immunisation globale et l'accès à une future greffe. ....	206
7.2.3. La compatibilité épitopique HLA .....	207
7.2.3.1. Définition de la compatibilité épitopique.....	207
7.2.3.2. Charge épitopique et risque d'allo-immunisation .....	207
7.2.3.3. Outils pour évaluer la compatibilité épitopique .....	208
<b>7.3. Étude de la mémoire immunitaire humorale dirigée contre le donneur .....</b>	<b>208</b>
7.3.1. Recherche d'anticorps anti-HLA dirigés contre le donneur .....	208
7.3.1.1. Aspects techniques : le test de lyse des lymphocytes, ELISA, la technologie Luminex .....	208
7.3.1.2. Impact des anticorps anti-HLA dirigés contre le donneur (DSA) préformés détectés avec la technique Single Antigen. ....	210
7.3.1.3. Impact des anticorps fixant le complément in vitro .....	211
7.3.2. Mémoire cellulaire adaptative dirigée contre le donneur .....	211
7.3.2.1. Évènements immunisants .....	212
7.3.2.2. Analyse des cellules T et B à mémoire alloréactives.....	212
7.3.2.3. Comment appréhender en pratique la réponse mémoire cellulaire dirigée contre le donneur .....	212
<b>7.4. Crossmatch.....</b>	<b>213</b>
7.4.1. Crossmatch virtuel donneur-receveur.....	213
7.4.2. Crossmatch cellulaire donneur-receveur : lymphocytotoxicité, cytométrie en flux .....	214
<b>7.5. Transplantations HLA-incompatibles.....</b>	<b>215</b>
7.5.1. Transplantations avec un crossmatch en lymphocytotoxicité positif (DSA+LCT+) .....	215
7.5.2. Transplantations avec un crossmatch en cytométrie en flux positif (DSA+CMF+) .....	216

7.5.3.	Transplantations en présence de DSA préformés, mais à crossmatch négatif en cytométrie en flux et en lymphocytotoxicité (DSA+CMF-LCT-).....	216
7.5.4.	Stratification du risque immunologique chez le receveur .....	217
<b>7.6.</b>	<b>Transplantations ABO-incompatibles .....</b>	<b>217</b>
7.6.1.	Préconditionnement .....	218
7.6.2.	Rejet et perte de greffon .....	218
7.6.3.	Complications médicales et chirurgicales .....	219
<b>7.7.</b>	<b>Don croisé et programmes d'échanges de greffons rénaux .....</b>	<b>219</b>
7.7.1.	Historique et développement .....	219
7.7.2.	Les programmes européens performants.....	220
7.7.3.	Le programme français .....	221
7.7.4.	Résultats des transplantations rénales réalisées dans le programme d'échanges.....	222
7.7.5.	Les freins et les leviers d'action pour favoriser le don croisé en France .....	223
	<b>Références.....</b>	<b>224</b>
<b>8.</b>	<b>La transplantation rénale avec donneur vivant en pédiatrie .....</b>	<b>231</b>
<b>8.1.</b>	<b>Résultats de la transplantation rénale avec donneur vivant chez l'enfant et barrières au don du vivant chez le receveur pédiatrique en France .....</b>	<b>231</b>
<b>8.2.</b>	<b>Le choix du donneur .....</b>	<b>232</b>
8.2.1.	Considérations médicales.....	232
8.2.2.	Considérations chirurgicales : les vaisseaux multiples.....	233
<b>8.3.</b>	<b>Aspects chirurgicaux et anesthésiques de la greffe rénale chez l'enfant de moins de 20 kg .....</b>	<b>233</b>
8.3.1.	Particularités de la chirurgie chez le nourrisson .....	233
8.3.2.	Anastomoses vasculaires .....	234
8.3.3.	La voie d'abord.....	234
8.3.4.	La fermeture de la paroi.....	235
8.3.5.	Particularités de la prise en charge anesthésique et postopératoire .....	235
	<b>Références.....</b>	<b>236</b>

## Lexique

ADA	Société américaine du diabète ( <i>American Diabetes Association</i> )
AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé (devenue ANSM)
AFU	Association française d'urologie
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
AIT	Accident ischémique transitoire
ALAT	Alanine aminotransférase
ALD	Affection de longue durée
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ANZDATA	Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry
ARN	Acide ribonucléique
ARS	Agence régionale de santé
ASAT	Aspartate aminotransférase
AVC	Accident vasculaire cérébral
CCHM	Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
CCI	Carcinome canalaire infiltrant
CCIS	Carcinome canalaire in situ
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CDR	Complementarity determining regions
CIC-EC	Centre d'investigation clinique-Épidémiologie clinique
CIT	Contre-indication temporaire
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CLI	Carcinome lobulaire infiltrant
CMF	Cytométrie en flux
CMV	Cytomégalovirus
CNGOF	Collège national des gynécologues et obstétriciens français
CNR	Centre national de référence
CRP	Protéine C-réactive
CTAFU	Comité de transplantation de l'AFU
CTS	Collaborative Transplant Study Group
DFG	Débit de filtration glomérulaire
DGV	Détection du génome viral
DP	Dialyse péritonéale
DPA	Dialyse péritonéale automatisée
DPC	Développement professionnel continu
DPCA	Dialyse péritonéale continue ambulatoire
DSA	Donor specific antibody
DTAC	Disease Transmission Advisory Committee (OPTN)

EAU	European Association of Urology
EBV	Virus d'Epstein-Barr
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
ECG	Électrocardiogramme
EDTA	Acide éthylène diamine tetra-acétique
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
ENGAGE	European Guidelines for the management of Graft recipient
ENNS	Étude nationale nutrition santé
ERBP	European Renal Best Practice
ESC	Société européenne de cardiologie (European Society of Cardiology)
ESH	Société européenne d'hypertension artérielle
ESMO	Société européenne d'oncologie médicale (European Society for Medical Oncology)
ESOT	European Society for Organ Transplantation
ETP	Éducation thérapeutique du patient
FAG	Forfait annuel greffe
FEVG	Fraction d'éjection ventriculaire gauche
Gamma GT	Gamma glutamyl transpeptidase
GIHP	Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire
HAS	Haute Autorité de santé
HCSP	Haut Conseil de la santé publique
HD	Hémodialyse
HDL	Lipoprotéine de haute densité (High-Density Lipoprotein)
HLA	Human Leukocyte Antigen
HR	Hazard ratio (rapport de risque)
HSF	Hyalinose segmentaire et focale
HTA	Hypertension artérielle
HTLV1	Virus T-lymphotropique humain (Human T cell Leukemia/lymphoma Virus)
HVG	Hypertrophie ventriculaire gauche
IC	Intervalle de confiance
IDE	Infirmier(e) diplômé(e) d'État
IDMS	Isotope dilution mass spectrometry
IFCT	Intergroupe francophone de cancérologie thoracique
IGF	Impaired fasting glucose (hyperglycémie à jeun)
IGT	Impaired glucose tolerance (intolérance au glucose)
IMC	Indice de masse corporelle
IPITTR	Israel Penn International Transplant Tumor Registry
IQR	Interquartile range (écart interquartile)
IRCT	Insuffisance rénale chronique terminale

ISUP	International Society of Urological Pathology
KDIGO	Kidney Disease – Improving Global Outcomes
LDAT	Live Donor Assessment Tool
LCT	Lymphocytotoxicité
MAPA	Mesure ambulatoire de la pression artérielle
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MFI	Mean Fluorescence Intensity
MLPA	Multiplex ligation-dependent probe amplification (amplification multiplex de sondes dépendant d'une ligation)
MRC	Maladie rénale chronique
NFS	Numération formule sanguine
NGS	Next Generation Sequencing
OMS	Organisation mondiale de la santé
OPTN	Organ Procurement and Transplantation Network
OR	Odds ratio (rapport des chances)
PA	Pression artérielle
PAD	Pression artérielle diastolique
PAS	Pression artérielle systolique
PCID	Préconditionnement ischémique à distance
PCR	Polymerase chain reaction
PCR-SSO	PCR-Sequence specific oligonucleotides
PCR-SSP	PCR-Sequence specific primers
pmh	Par million d'habitants
PRA	Panel reactive antibody
PSA	Antigène prostatique spécifique
RAAC	Réhabilitation améliorée après chirurgie
REIN	Réseau épidémiologie et information en néphrologie
RR	Relative risk (risque relatif)
RRR	Relative risk reduction (reduction relative du risqué)
RT-PCR	Reverse transcription polymerase chain reaction
SFAR	Société française d'anesthésie et de réanimation
SFC	Société française de cardiologie
SFHI	Société francophone d'histocompatibilité et d'immunogénétique
SFHTA	Société française d'hypertension artérielle
SFMV	Société française de médecine vasculaire
SFNDT	Société francophone de néphrologie, dialyse et transplantation
SFT	Société francophone de transplantation
SRTR	Scientific Registry of Transplant Recipients

STAR	Sensitization in Transplantation : Assessment of Risk
UICC	Union internationale contre le cancer
UNOS	United Network for Organ Sharing
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VZV	Virus varicelle-zona

# 1. Introduction

## 1.1. Contexte, bref historique

La France a joué un rôle de premier ordre dans le développement de la transplantation rénale.

En 1952, la première greffe rénale à partir d'un donneur vivant consentant est réalisée en France. Il s'agit d'une première mondiale. En l'absence de traitement immunosuppresseur adapté, un rejet aigu est survenu au 22<sup>e</sup> jour. En 1954, la survie après une greffe rénale entre frères jumeaux homozygotes à Boston dépasse une année.

En 1958, Jean Dausset (Prix Nobel 1980) découvre le complexe majeur d'histocompatibilité, aussi appelé « système HLA » (pour *Human Leucocyte Antigens*). Cet ensemble de molécules présentes à la surface des cellules permet la reconnaissance du « soi » par le système immunitaire.

En 1959, John Merrill (Boston) et Jean Hamburger (Paris) effectuent une irradiation corporelle subléthale avant une transplantation rénale entre jumeaux dizygotes et obtiennent des survies prolongées supérieures à 20 ans.

La même année, deux français, Maurice Goulon et Pierre Mollaret, décrivent les signes avérés du coma dépassé et introduisent le concept de « mort cérébrale », qui initie l'essor des greffes d'organes à partir de donneurs décédés en mort encéphalique.

Dans les années 1970, la découverte de la ciclosporine par le biologiste suisse Jean-François Borel marque un tournant et son utilisation à partir de 1982 contribue au développement des transplantations en améliorant significativement la survie des greffons.

Les lois de bioéthique sont édictées pour la première fois en 1994 et l'Établissement français des Greffes (EfG), établissement public, est créé la même année pour encadrer l'activité. À partir de 2004, l'EfG est remplacé par l'Agence de la biomédecine, dont les missions sont élargies.

Les lois de bioéthique affirment les principes généraux et encadrent l'activité de prélèvement et de greffe d'organes en France. Il faut souligner que cet encadrement législatif sous le contrôle de l'Agence de la biomédecine, placée sous la tutelle du ministère de la Santé, donne à la France un dispositif exemplaire dans le contexte international.

À partir des années 2000, l'activité de transplantation rénale issue de donneur vivant augmente progressivement en France passant de 154 transplantations en 2002 à 611 en 2017. Néanmoins, en comparaison à d'autres pays européens, tels que les Pays-Bas, mais aussi le Royaume-Uni, la Suisse, ainsi qu'aux États-Unis et au Canada, cette activité reste peu développée en France (8 greffes par million d'habitants – pmh) et représente 15 % de l'activité de transplantation, contre plus de 50 % aux Pays-Bas (26 pmh, 17,9 pmh aux États-Unis et 10,8 pmh au Royaume-Uni en 2021).

À partir de 2018, on constate en France une baisse du nombre de transplantations rénales issues du don du vivant et l'épidémie SARS-Cov2 en 2020 majore ce recul. Plusieurs enquêtes, dont deux conduites par l'Agence de la biomédecine en 2017 et 2020, ont analysé les freins au développement de cette activité. Ces freins apparaissent multiples. Les principaux sont les difficultés hospitalières, la fragilité de la filière à haut niveau d'expertise reposant sur un nombre limité d'acteurs et l'absence de politique volontariste. Le contexte sanitaire liée à l'épidémie Covid n'a fait qu'aggraver la crise hospitalière préexistante, à l'origine d'un manque de moyens logistiques et humains. L'accès aux blocs opératoires est aujourd'hui l'une des difficultés les plus critiques.

L'incidence de la maladie rénale chronique (MRC) au stade de la suppléance (dialyse ou transplantation) fait partie des indicateurs sur l'état de santé de la population en France. Elle est de 157 pmh en 2020. Lorsqu'elle est possible, la transplantation rénale est considérée par la Haute Autorité de santé (HAS) comme le traitement de choix de la MRC au stade de la suppléance, car elle apporte une espérance et une qualité de vie meilleures, comparée à la dialyse [1]. La transplantation rénale issue d'un donneur vivant réalisée de manière préemptive en constitue la modalité optimale en termes de survie de greffon [2].

Les possibilités de transplantation rénale sont limitées par le nombre de greffons disponibles, à l'origine d'une durée d'attente toujours plus longue sur la liste nationale d'attente d'un greffon de donneur décédé. La transplantation rénale à partir du don du vivant constitue une réponse à la pénurie d'organes tout en apportant les meilleurs résultats en termes de survie des patients [3]. Si la durée de dialyse a un impact défavorable sur la survie post-transplantation, un accès précoce à une transplantation rénale assure également pour le receveur une meilleure insertion socioprofessionnelle. Pour les receveurs pédiatriques, l'accès précoce à une transplantation rénale limite les effets délétères de la maladie rénale chronique sur la croissance et la scolarité.

Afin de surmonter les difficultés liées à un don du vivant incompatible entre un donneur et un receveur, la loi de bioéthique de 2011 a autorisé le recours à un don croisé entre deux « paires » donneur-receveur dites incompatibles. Son développement étant resté marginal, la révision de la loi de bioéthique en 2021 a élargi les pratiques autorisées et facilité sa mise en œuvre.

Dans le contexte de relance de l'activité de transplantation rénale à partir du don du vivant en France portée par le Plan greffe 2022-2026, il est apparu nécessaire d'actualiser les « Recommandations Formalisées d'Experts sur le prélèvement et la greffe à partir de donneur vivant » éditées en 2009.

Des experts professionnels et représentants d'usagers ont été sollicités dans un groupe de travail pour élaborer ce document. Au travers d'un argumentaire scientifique, celui-ci présente les aspects réglementaires et éthiques, le contenu et les modalités de l'information et du parcours dont le suivi post-don, les critères de sélection et la prise en charge médico-psycho-sociale, chirurgicale et les aspects immunologiques de cette activité. L'objectif est l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins envers les donneurs vivants [4].

La synthèse de l'argumentaire scientifique est présentée sous forme de recommandations d'aide à la pratique clinique pour le don de rein du vivant. Par définition, elles témoignent des données scientifiques à un moment donné et sont naturellement destinées à évoluer.

Si l'acceptation d'un donneur vivant peut répondre à une stratégie appropriée pour augmenter les possibilités de transplantation, la protection du donneur doit toujours prévaloir, notamment par une évaluation rigoureuse des risques à court et long terme. Le candidat au don doit être informé de manière claire et personnalisée, son consentement recueilli sans pression d'aucune sorte. Une codécision de l'équipe médico-chirurgicale et du donneur éclairé est indispensable pour rendre éligible un candidat au don.

## 1.2. Méthodologie

En 2020, la HAS a publié une méthodologie pour l'élaboration de recommandations relatives à la bonne pratique. Celles pour la pratique clinique sont définies dans le champ de la santé comme « des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données ». Elles s'inscrivent dans un objectif d'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins.

La méthode des Recommandations pour la pratique clinique implique 2 groupes :

- le groupe de travail qui a pour mission de rédiger les recommandations, après avoir pris connaissance :
  - des données bibliographiques disponibles, synthétisées par un ou plusieurs experts ;
  - de l'avis formalisé (cotations et commentaires) des membres du groupe de lecture.
- le groupe de lecture qui donne un avis formalisé sur le fond et la forme de la version initiale des recommandations, en particulier sur son applicabilité, son acceptabilité et sa lisibilité. Les membres rendent un avis consultatif, à titre individuel, et ne sont pas réunis. Le groupe de lecture est multidisciplinaire et pluriprofessionnel, afin de refléter l'ensemble des professions, médicales ou non, mettant en œuvre les stratégies évaluées. Il permet d'élargir l'éventail des participants au travail, en y associant des représentants des spécialités médicales, des professions de santé ou de la société civile non présents dans le groupe de travail. Un questionnaire en ligne via l'outil GraAI de la HAS permet de recueillir l'avis de chaque membre.

La cotation comprise entre 1 (désaccord total) et 9 (accord total) doit être fondée sur la synthèse des données publiées et l'expérience du lecteur. Toute cotation < 5 doit être accompagnée d'un commentaire étayant la critique ; à défaut, la critique ne peut être prise en compte. Les membres du groupe de lecture peuvent ne



répondre qu'aux parties du questionnaire qui relèvent de leur compétence. Les noms des membres du groupe de lecture ne sont pas renseignés lors du retour aux experts du groupe de travail.

Les résultats de la phase de lecture sont diffusés en complément dans leur intégralité.

La qualité des preuves scientifiques et la force de la Recommandation sont établies en phase finale, lors de l'intégration de l'avis du groupe de lecture.

Les aspects règlementaires et éthiques ne sont pas gradés.

Selon le niveau de preuve scientifique, le grade des Recommandations est défini en 3 catégories : A (preuve scientifique établie) ; B (présomption scientifique) et C (faible niveau de preuve scientifique). Il est reconnu que des recommandations peuvent être dispensées même lorsque le niveau de preuve est faible.

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (études thérapeutiques)	Grade des recommandations
<p><b>Niveau 1</b></p> <p>Essais comparatifs randomisés de forte puissance. Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés. Analyse de décision basées sur des études bien menées.</p>	<p><b>A</b></p> <p>Preuve scientifique établie</p>
<p><b>Niveau 2</b></p> <p>Essais comparatifs randomisés de faible puissance. Études comparatives non randomisées bien menées. Études de cohorte.</p>	<p><b>B</b></p> <p>Présomption scientifique</p>
<p><b>Niveau 3</b></p> <p>Études cas-témoins.</p>	<p><b>C</b></p> <p>Faible niveau de preuve</p>
<p><b>Niveau 4</b></p> <p>Études comparatives comportant des biais importants. Études rétrospectives. Séries de cas.</p>	

### 1.3. Organisation du projet

**Promoteur** : Direction du prélèvement et de la greffe d'organes et de tissus (DPGOT), sous la direction du Pr François KERBAUL, Agence de la biomédecine

**Responsable du projet** : Dr Myriam PASTURAL, DPGOT, Agence de la biomédecine

#### Comité d'organisation

- Pr Olivier Bastien, ancien Directeur DPGOT, Agence de la biomédecine
- Pr Gilles Blancho, ancien Président de la Société francophone de transplantation (SFT)
- Pr Lionel Couzi, commission scientifique de la SFT
- Dr Laurent Durin, service régional et DPGOT, Agence de la biomédecine
- Pr Maryvonne Hourmant, ancienne Présidente de la Société francophone de néphrologie, dialyse et transplantation (SFNDT)
- Dr Marie-alice Macher, ancienne membre DPGOT, Agence de la biomédecine
- Pr Bruno Moulin, ancien Président de la commission de transplantation de la SFNDT
- Dr Myriam Pastural, DPGOT, Agence de la biomédecine

### **Sociétés savantes partenaires**

- Société francophone de transplantation (SFT)
- Société francophone de néphrologie, dialyse et transplantation (SFNDT)
- Société francophone d'histocompatibilité et d'immunogénétique (SFHI)
- Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR)

### **Associations de patients et d'usagers et organismes professionnels sollicités**

Les associations de patients et d'usagers et les organismes professionnels suivants ont été sollicités pour proposer des experts conviés à titre individuel dans les groupes de travail et/ou de lecture.

- Association pour l'Information et la recherche sur les maladies rénales génétiques (AIRG), Association française des familles pour le don d'organes (AFFDO), France ADOT, France Rein, Greffe de vie, Renaloo, Transform
- Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF), Comité de transplantation et d'insuffisance rénale chronique de l'Association française d'urologie (CTAFU), Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP), Société française de médecine vasculaire (SFMV)

### **Aide à la rédaction**

- Pôle veille et ressources documentaires de l'Agence de la biomédecine, dirigé par Sylviane Pint ; Caroline Bogue, Tiphaine Moitié
- Frédérique Barbut, rédactrice, Direction générale des ressources, Agence de la biomédecine
- Marie-Alice Macher, relectrice, ancienne membre DPGOT, Agence de la biomédecine

### **Remerciements pour l'aide apportée à ce travail**

- Isabelle Brennetot, secrétariat, DPGOT, Agence de la biomédecine
- Séverine Grelier, Pôle Sécurité qualité, Direction générale médicale et scientifique, Agence de la biomédecine
- Cédric Paindavoine, Service des bonnes pratiques, Haute Autorité de santé
- Sladana Praizovic, secrétariat, Service des bonnes pratiques, Haute Autorité de santé
- Soraya Sekouri, secrétariat, DPGOT, Agence de la biomédecine

### **Agenda du projet**

- Sollicitation des membres du groupe de travail en juin 2021 (réunion de présentation du projet le 24 septembre 2021)
- Réunions en sous-groupes de travail, rédaction de l'argumentaire (synthèse de la littérature médicale et scientifique) et propositions de recommandations durant plus de 12 mois
- Réunions du groupe de travail les 22 septembre, 9 novembre 2022, ; 27 janvier, 30 juin 2023
- Sollicitation des membres du groupe de lecture le 1<sup>er</sup> mars 2023
- Soumission des Recommandations au groupe de lecture : du 23 avril au 7 juin 2023
- Synthèse des avis du groupe de lecture, finalisation et gradations des recommandations (juillet à octobre 2023).
- Présentation des Recommandations finalisées au Comité médical et scientifique de l'Agence de la biomédecine le 23 novembre 2023.
- Approbation des Recommandations par le Conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine le 14 décembre 2023

## 1.4. Groupe de travail

Pr ALBALADEJO Pierre, anesthésiste-réanimateur, Grenoble

Pr ANGLICHEAU Dany, néphrologue-transplantation, Paris

Pr ANTIGNAC Corinne, pédiatre-néphrologue-généticienne, Paris

Dr ANTOINE Corinne, néphrologue, Agence de la biomédecine, Saint-Denis

Pr AUBIN François, dermatologue-oncologue, Besançon

Dr AURELLE Manon, néphrologue-pédiatre, Lyon

Pr BADET Lionel, chirurgien urologue, Lyon

Pr BELOUCIF Sadek, anesthésiste-réanimateur, Bobigny

Pr BENNOUNA Jaafar, oncologue, Suresnes

Pr BERTRAND Dominique, néphrologue, Rouen

Mme BESEGAI Émilie, juriste, Agence de la biomédecine, Saint-Denis

Pr BORSON-CHAZOT Françoise, endocrinologue, Lyon

Dr BRANCHEREAU Julien, chirurgien urologue, Nantes

Pr Frank BRIDOUX, néphrologue, Poitiers

Dr BRONCHARD Régis, anesthésiste-réanimateur, Agence de la biomédecine, Saint-Denis

Pr BUCHLER Matthias, néphrologue-transplantation, Tours

M. CHARREL Jan Marc, président de l'association FRANCE REIN

Dr CORNEC-LEGALL Émilie, néphrologue-généticienne, Brest

Pr COURBEBASSE Marie, néphrologue-physiologie, Paris

Pr DANTAL Jacques, néphrologue-transplantation, Nantes

Mme DAUX Eléonore, psychologue clinicienne, Lyon

Dr DE LUNA Gonzalo, interniste, Créteil

Dr DIETERLE Stéphanie, référente vigilances, Agence de la biomédecine, Saint-Denis

Dr DORVAL Guillaume, pédiatre-généticien, Paris

Dr DUBOIS Valérie, Laboratoire HLA, EFS, Lyon

Pr ELGHONEIMI Alaa, chirurgien infantile, Paris

Dr ESPOSITO Laure, néphrologue-transplantation, Toulouse

Mme FOURNIER Catherine, infirmière de coordination en transplantation, Paris

Mme FRANÇOIS Martine, service social, Rézé

Pr FREMEAUX-BACCHI Véronique, Laboratoire d'immunologie, Paris

Pr GALACTEROS Frédéric, interniste-généticien, Créteil

Dr GAILLARD François, néphrologue-transplantation, Lyon

Dr GODON Alexandra, anesthésiste-réanimatrice, Grenoble

Pr GLOTZ Denis, néphrologue-transplantation, Paris

M. GRASSIN Marc, éthique et philosophe, Paris

Pr GUERCI Philippe, anesthésiste-réanimateur, Nancy

Dr GUIDICELLI Line Gwenda, Laboratoire d'immunologie HLA, Bordeaux

Dr HEIDET Laurence, néphrologue-pédiatre, Paris

Pr HERTIG Alexandre, néphrologue-transplantation, Suresnes

Pr HOGAN Julien, néphrologue-pédiatre, Paris

Dr JACQUELINET Christian, Pôle Rein, Agence de la biomédecine, Saint-Denis

Pr KNEBELMANN Bertrand, néphrologue, Paris

Pr LEBBE Céleste, dermatologue, Paris

Pr LEGENDRE Christophe, néphrologue-transplantation, Paris

Pr LEMOINE Sandrine, néphrologue-physiologie, Lyon

Pr LETAVERNIER Emmanuel, néphrologue-physiologie, Paris

Pr LIFANTE Jean-Christophe, chirurgie endocrinienne, Lyon

Dr LOGEROT Hélène, Pôle OFAS, Agence de la biomédecine, Saint-Denis

Dr LUCAS-SAMUEL Sophie, Pôle Sécurité-  
Qualité, Agence de la biomédecine, Saint-Denis

Dr MAHOT Pascale, endocrinologue, Nantes

Dr MAIRE Valérie, Agence de la biomédecine,  
Saint-Denis

Pr MARIAT Christophe, néphrologue-  
transplantation, St-Etienne

Dr MARSAC Lucile, anesthésiste-réanimatrice,  
Paris

Pr MATHELIN Carole, gynécologue-oncologue,  
Strasbourg

Mme MEIDINGER Cécile, infirmière de pratique  
avancée en néphrologie-transplantation,  
Strasbourg

Pr MERTES Paul-Michel, anesthésiste-  
réanimateur, Strasbourg

Pr MESNARD Laurent, néphrologue, Paris

Pr MOAL Valérie, néphrologue-transplantation,  
Marseille

Pr MONGIAT-ARTUS Pierre, urologue-oncologue,  
Paris

Mme NEVEU Véronique, membre de l'Association  
pour l'Information et la recherche sur les maladies  
rénales génétiques (AIRG)

Pr OHLMANN-CAILLARD Sophie, néphrologue-  
transplantation, Strasbourg

Dr PIPIEN Isabelle, anesthésiste, Agence de la  
biomédecine, Saint-Denis

Dr RANCHIN Bruno, pédiatre, Lyon

M. RIONDET Jean, sociologue, comité d'experts  
donneur vivant, Agence de la biomédecine, Saint-  
Denis

Dr ROULLET Stéphanie, anesthésiste-  
réanimatrice, Paris

Mme SARTHOU-LAWTON, présidente de  
l'association AIRG

Dr SELLIER-LECLERC Anne-Laure,  
néphrologue-pédiatre, Lyon

Dr SERVAIS Aude, néphrologue, Paris

Pr SEVESTRE Marie-Antoinette, médecine  
vasculaire, Amiens

Pr SNANOUDJ Renaud, néphrologue-  
transplantation, Le Kremlin-Bicêtre

Pr TAUPIN Jean-Luc, Laboratoire d'immunologie  
HLA, Paris

Pr THAUNAT Olivier, néphrologue, Lyon

Pr THIERRY Antoine, néphrologue-  
transplantation, Poitiers

Pr TIMSIT Marc-Olivier, chirurgien urologue, Paris

Dr TRAPE Florent, psychiatre, Toulouse

Pr WEISS Emmanuel, anesthésiste-réanimateur,  
Clichy

## 1.5. Groupe de relecture

Dr AARNINK Alice, laboratoire HLA, Nancy

M. ABERKHANE Aziz, représentant des usagers,  
Conseil d'orientation de l'Agence de la  
biomédecine

Dr AGUILERA Didier, néphrologue, Vichy

Dr AMMAR Hatem, anesthésiste-réanimateur,  
Paris

Dr ANEX Matthieu, médecin traitant, Héric

Pr AUGUSTO Jean-François, néphrologue-  
transplantation, Angers

Dr AUXEMERY Yann, psychiatre, Paris

Dr BABINET FRANCOIS, néphrologue, Le Mans

M. BAUDELLOT Christian, membre de  
l'association RENALOO

Dr BELLOCQ Anne-Sophie, anesthésiste-  
réanimatrice, Lyon

Mme BENMANSOUR Édith, directrice générale  
d'hôpitaux universitaires, Créteil

Dr BERHAULT Françoise, médecin traitant, La  
Turballe

Pr BOISSIER Romain, urologue, Marseille

M. BOURQUARD Jean-Marie, membre de  
l'association AIRG

Mme CAILLÉ Yvanie, membre de l'association  
RENALOO, membre du Comité consultatif  
national d'éthique

Dr CANET Sébastien, néphrologue, Perpignan

Mme CAZAUVIEILH Valentine, psychologue  
clinicienne, Marseille

Dr CHAMPY Cécile, urologue, Créteil

Pr CHATELET Valérie, néphrologue-transplantation, Caen

Dr CHAUVET Cécile, néphrologue, Lyon

Dr CLERO Bernard, membre de l'association RENALOO

Pr DELANAYE Pierre, néphrologue, Liège

Dr DELBOS Florent, Laboratoire HLA, Nantes

Dr DEPRET François, anesthésiste-réanimateur, Paris

Pr DERAÏN-DUBOURG Laurence, pédiatre-physiologie, Lyon

Dr DOUMERC Nicolas, urologue, Toulouse

Dr DROUIN Sarah, urologue, Paris

Dr DUBART Camille, néphrologue, Perpignan

Mme DUPOUY Béatrice, infirmière de coordination en transplantation, Bordeaux

Dr DUPREY Ambroise, chirurgien vasculaire, Reims

Dr FALLER BERNADETTE, comité d'experts donneur vivant, Agence de la biomédecine, Saint-Denis

Mme GAMBOA Anne-Sophie, infirmière de coordination en transplantation, Toulouse

Dr GARAIX Florentine, néphrologue-pédiatre, Marseille

Dr GARANDEAU Claire, néphrologue, Nantes

Dr GARROUSTE Cyril, néphrologue-transplantation, Clermont-Ferrand

Dr GAUDEZ François, urologue, Paris

Dr GIRERD Sophie, néphrologue-transplantation, Nancy

Mme GRANGETTE Sophie, infirmière de coordination en transplantation, Lyon

Dr GUERIN Vincent, anesthésiste-réanimateur, Marseille

Dr GUITTENY Marie, psychiatre, Nantes

Pr HARAMBAT Jérôme, néphrologue-pédiatre, Bordeaux

Pr HIESSE Christian, néphrologue-transplantation, Suresnes

Mme IDIER Laetitia, psychologue clinicienne, Bordeaux

M. JAGU Dominique, usager, Centre-Val de Loire

Pr KARAM Georges, urologue, Nantes

Dr KERKENI Nadia, néphrologue, Montpellier

Pr KESSLER Laurence, endocrinologue-diabète, Strasbourg

Dr LEFRANÇOIS Gaëlle, néphrologue, Rèze

Pr LEJAY Anne, chirurgien vasculaire, Strasbourg

M. MAROUDY Daniel, comité d'experts donneur vivant, Agence de la biomédecine, Saint-Denis

Dr MATIGNON Marie, néphrologue-transplantation, Créteil

Mme MORIN-ANTUNES Sylvie, infirmière de pratique avancée en néphrologie-transplantation, Bordeaux

Dr MORVAN Ronan, médecin traitant, Nantes

Pr NIAUDET Patrick, néphrologue-pédiatre, Paris

Mme PAUMIER SANSON Virginie, infirmière de pratique avancée en néphrologie-transplantation, Rouen

Pr REBIBOU Jean-Michel, néphrologue, Dijon

Dr ROMAIN François-Xavier, anesthésiste-réanimateur, Reims

Mme RYBARCZYK-VIGOURET Marie-Christine, pharmacienne, ARS du Grand-Est

Dr SENS Florence, néphrologue, Lyon

Dr SIOHAN Pascale, néphrologue, Quimper

Pr VANTYGHÈM Marie-Christine, endocrinologue-diabète, Lille

Pr VIGNEAU Cécile, néphrologue, Rennes

Dr VUIBLET Vincent, néphrologue, Reims

## Références

1. Haute Autorité de Santé (HAS). Transplantation rénale : Accès à la liste d'attente nationale. Méthode Recommandations pour la pratique clinique [en ligne]. HAS, oct 2015. 40p. Disponible: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-12/rbp\\_recommandations\\_greffe\\_renale\\_vd\\_mel.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-12/rbp_recommandations_greffe_renale_vd_mel.pdf)

2. CTS Collaborative Transplant Study [en ligne]. 2023. [cité le 08/08/2023] Disponible sur: <https://www.ctstransplant.org/>
3. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. N Engl J Med. 2 déc 1999;341(23):1725-1730.
4. Gill JS, Schold J, Kaplan B. Understanding Risks and Our Responsibility to Living Donors. J Am Soc Nephrol. nov 2021;32(11):2691-2693.

## 2. Aspects juridiques, réglementaires et sociétaux

Émilie Besegai, Hélène Logerot, Corinne Antoine, Sophie Lucas-Samuel, Myriam Pastural, Stéphanie Dieterlé

### 2.1. Encadrement juridique du prélèvement d'organe d'un donneur vivant

La loi prévoit que le prélèvement d'organes sur une personne vivante ne peut être réalisé que dans l'intérêt thérapeutique d'un receveur.

Le cadre législatif pour le don du vivant a évolué depuis les premières lois de bioéthique.

La première loi de bioéthique de 1994 [1] a réservé le don d'organe par une personne vivante au père ou à la mère du receveur. La loi n° 2004-800 du 6 août 2004 [2] a étendu cette possibilité de don au conjoint, aux frères ou sœurs, aux fils ou filles, aux grands-parents, aux oncles ou tantes, aux cousins germains et cousines germaines ainsi qu'au conjoint du père ou de la mère du receveur. C'est dans cette loi que le prélèvement et la greffe d'organe ont été déclarés priorité nationale (article L1231-1-A du code de la santé publique [3]). La loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011 [4] a, quant à elle, permis d'élargir le don du vivant à toute personne apportant la preuve d'une vie commune ou un lien affectif étroit et stable d'au moins deux ans avec le receveur et a également étendu les possibilités de prélèvement sur donneur vivant en autorisant le don croisé d'organes. Celui-ci intervient entre deux paires donneur-receveur lorsque le don n'est pas possible au sein de chaque paire en raison d'une incompatibilité. Le donneur d'une paire A donne alors un rein au receveur d'une paire B, et vice-versa. La loi n° 2021-1017 du 2 août 2021 [5] a étendu le nombre maximal de paires de donneurs et de receveurs consécutifs, en le fixant à six.

Aucun prélèvement d'organe en vue d'un don ne peut avoir lieu sur une personne vivante mineure ou sur une personne vivante majeure faisant l'objet d'une mesure de protection juridique avec représentation à la personne.

La protection du donneur vivant est assurée par la mise en place d'une procédure comportant trois étapes essentielles que sont l'information du donneur sur la procédure, ses risques potentiels et conséquences éventuelles, le recueil de son consentement auprès du président du tribunal judiciaire et l'autorisation de son prélèvement par un comité d'experts dit « comité donneur vivant ».

Les comités donneur vivant, mis en place par la loi de bioéthique du 6 août 2004 [2], sont un élément clef dans la sécurisation du parcours du donneur et sa protection.

Le donneur, préalablement informé par le comité donneur vivant des risques qu'il encourt, des conséquences éventuelles du prélèvement et, le cas échéant, des modalités du don croisé, doit exprimer son consentement au don devant le président du tribunal judiciaire ou le magistrat désigné par lui, qui s'assure au préalable que le consentement est libre et éclairé et que le don est conforme aux conditions prévues par la loi.

Le donneur saisit le tribunal judiciaire dans le ressort duquel se situe soit l'établissement de santé où le prélèvement est envisagé, soit l'établissement de santé où le receveur est hospitalisé, soit, si le donneur réside en France, son lieu de résidence.

En cas d'urgence vitale, le consentement est recueilli, par tout moyen, par le procureur de la République.

Le consentement est révocable sans forme et à tout moment.

Dans les missions de l'Agence de la biomédecine, il est inscrit d'assurer le suivi de l'état de santé des personnes ayant fait un don d'organes et ce par le biais de moyens informatiques qui répondent aux contraintes de la protection des données [6]. À cette fin le dossier Cristal du donneur vivant, dont l'accès est

sécurisé, permet le recueil de données post-don à long terme. L'information du suivi à long terme est délivrée par les équipes médico-chirurgicales du prélèvement et de la greffe.

## 2.2. Le comité d'experts pour le donneur vivant

Le comité d'experts chargés d'autoriser les prélèvements d'organes pour le donneur vivant a pour missions de :

- informer le donneur des risques qu'il encourt, des conséquences éventuelles du prélèvement d'ordre physique et psychologique, des répercussions éventuelles du prélèvement sur sa vie personnelle, familiale et professionnelle, sa relation avec le receveur et des résultats attendus de la greffe pour le receveur et, le cas échéant, des modalités du don croisé ;
- s'assurer que le donneur a mesuré les risques et les conséquences du prélèvement ;
- vérifier que le donneur n'a pas subi de pression psychologique ou financière de l'entourage et qu'il est bien libre de son choix ;
- autoriser le prélèvement postérieurement à l'expression du consentement du donneur devant le président du tribunal judiciaire ou le magistrat désigné par lui.

Les membres du comité d'experts sont désignés pour trois ans par arrêté du ministre chargé de la santé.

Le comité d'experts est composé de trois médecins, d'un psychologue et d'une personne qualifiée dans le domaine des sciences humaines et sociales.

Le comité d'experts ne peut délibérer valablement que si ses cinq membres sont réunis. Lorsque des circonstances particulières le justifient, le comité peut, en tout ou partie, siéger à distance par tout moyen de communication audiovisuelle garantissant la confidentialité de la transmission.

Le comité d'experts :

- se prononce dans le respect des principes généraux de la loi ;
- est tenu de garder secrètes les informations dont il a connaissance ;
- n'a pas à motiver sa décision. Le donneur peut ainsi, s'il le souhaite, révoquer son consentement, sous couvert de la décision du comité.

Le comité d'experts procède à toutes les investigations et à toutes les consultations qu'il estime nécessaires pour éclairer sa décision. Il peut solliciter des explications écrites ou orales du médecin qui doit procéder au prélèvement, du médecin responsable du service, du département ou de la structure de soins dans lequel le prélèvement doit être effectué ou du médecin qui a posé l'indication de greffe.

Le secrétariat national des comités donneur vivant (SNDV) est chargé d'organiser la tenue du comité en vue de l'audition du donneur, puis de transmettre au donneur et à l'équipe l'autorisation (ou non) d'effectuer le prélèvement sur le donneur en vue de la greffe. Ce qu'il fait après la tenue du comité et réception de :

- la demande d'autorisation du donneur pour le prélèvement ;
- la minute de l'acte par lequel est recueilli, par le juge ou le magistrat du tribunal judiciaire, le consentement du donneur ;
- la décision du comité d'expert (ou l'information s'il s'agit d'un don de parent à enfant).

Le SNDV et le médecin de l'Agence de la biomédecine qui valide la saisine sont l'interface entre les équipes de greffe et le comité d'experts donneur vivant.

## 2.3. Évolution du programme d'échanges de greffons rénaux

Le don croisé est autorisé en France par la loi de bioéthique du 7 juillet 2011 [7] et le décret d'application paru en septembre 2012 [8]. Une personne vivante, ayant déjà exprimé une intention de don au bénéfice d'un receveur en attente d'organe, peut se voir proposer le recours à un don croisé d'organes avec une autre paire



donneur-receveur en cas d'incompatibilité au sein de chacune des paires. Les liens qui unissent donneur et receveur au sein d'une paire engagée pour le don croisé sont les mêmes que dans le don du vivant compatible. La loi de 2011 imposait une réciprocité des dons entre 2 paires et une simultanéité des opérations chirurgicales. Dans ce cas particulier de don du vivant, le don est anonyme. En pratique, le donneur et le receveur d'une paire sont hospitalisés et opérés dans le même centre et les reins prélevés sont transportés.

En France, le programme a débuté en 2013. L'Agence de la biomédecine tient un registre des paires inscrites, les donneurs ont réalisé l'ensemble de la procédure en vue d'un don, c'est-à-dire l'évaluation médico-chirurgicale mais aussi le passage devant le comité donneur vivant et le tribunal judiciaire. Une recherche d'appariement entre les paires inscrites a été initialement réalisée à intervalles réguliers de 3 mois puis, suite à la rareté des inscriptions, à chaque nouvelle paire inscrite. Ces cycles d'appariement recherchent le plus grand nombre de paires compatibles à l'aide d'un logiciel et d'un score préétabli au cas où plusieurs paires sont compatibles.

En 2022, au terme de près de 10 ans d'expérience, 109 paires ont été inscrites dans le programme de don croisé et seules 18 greffes rénales ont été réalisées en don croisé.

Ce résultat insuffisant a motivé une évolution de la loi de bioéthique en faveur d'un élargissement des pratiques autorisées.

La loi du 2 août 2021 [9] autorise d'engager dans un programme d'échange croisé jusqu'à 6 paires de donneur-receveurs consécutives. Lors de la mise en œuvre d'un don croisé, l'ensemble des opérations de prélèvement doivent se dérouler dans un délai maximal de vingt-quatre heures et les opérations de greffe doivent être réalisées consécutivement à chacun des prélèvements. De plus, pour augmenter les possibilités d'appariement entre les donneurs et les receveurs engagés dans un don croisé et en substitution au prélèvement de l'un des donneurs vivants, la loi de 2021 autorise le recours à un organe prélevé sur une personne décédée, dans les conditions fixées à l'article L1232-1 du code de la santé publique [10]. Le recours à un donneur décédé implique que l'un des donneurs vivants engagés dans l'échange croisé ne donne pas. Le don altruiste n'est pas autorisé en France.

## 2.4. La neutralité financière et l'assurabilité du donneur

Le principe de la gratuité du don est posé dans le code civil et repris dans le code de la sécurité sociale et le code de la santé publique [11].

Ce principe a pour corollaire la neutralité financière pour le donneur, ce qui signifie que celui-ci ne doit rien déboursier pendant la durée du processus de don, et qu'il ne doit pas subir de perte de revenus du fait de son don.

En pratique, le donneur bénéficie de deux types de prise en charge :

- pour ses frais médicaux, avec exonération du ticket modérateur ;
- pour ses frais non médicaux.

### 2.4.1. Les frais médicaux

Tous les frais médicaux ainsi que le ticket modérateur et le forfait journalier en cas d'hospitalisation doivent être remboursés au donneur.

#### En pratique

- Le bilan pré-don : les consultations de spécialistes, les prises de sang, les bilans biologiques, l'échographie, la scintigraphie, etc. sont facturés à l'assurance maladie par le prestataire de soins et le ticket modérateur est à la charge de l'établissement de santé préleveur (ou établissement principal). À noter que si le bilan est réalisé au plus près du domicile du donneur, donc éventuellement dans un établissement de santé ou chez un(des) opérateur(s) de santé privé(s) autre(s) que l'établissement

préleveur, la règle ne change pas : soit l'opérateur de soins rembourse le donneur, soit il facture ces frais à l'établissement principal. De même, il ne doit pas y avoir d'honoraires en sus à la charge du donneur.

- Le don : l'hospitalisation pour le prélèvement et les consultations de spécialistes sont facturées à l'assurance maladie par l'établissement de santé préleveur. Le ticket modérateur et le forfait journalier restent à la charge de ce dernier.
- Le suivi post-don : les mêmes règles s'appliquent. Ainsi la consultation annuelle, les examens médicaux, les actes médicotechniques et les analyses biologiques sont facturés à l'assurance maladie par l'établissement de santé préleveur ou le cabinet libéral. Le ticket modérateur est à la charge de l'établissement de santé préleveur.

### 2.4.2. Les frais complémentaires non médicaux

Ces frais complémentaires sont relatifs aux examens et soins qui précèdent ou suivent le prélèvement, y compris ceux engendrés par l'expression du consentement du donneur. Ils concernent également la personne accompagnant le donneur si son état de santé et/ou son âge nécessite l'assistance d'un tiers. Ces dépenses sont également prises en charge par l'établissement de santé préleveur sur présentation de justificatifs.

- Les frais de transport : le remboursement se fait sur la base du tarif le moins onéreux du moyen de transport le mieux adapté aux déplacements rendus nécessaires par la prescription médicale. Le donneur peut avoir besoin d'être accompagné et dans ce cas l'accompagnant doit également être pris en charge.
- Les frais d'hébergement hors hospitalisation et en lien avec le don : ils sont également pris en charge sur la base des dépenses réellement engagées et dans la limite d'un montant journalier égal à 10 fois le forfait journalier.
- La compensation de la perte de rémunération : les donneurs ayant une activité professionnelle peuvent bénéficier d'un arrêt de travail et d'une indemnité journalière versée par l'assurance maladie. Dans le cas où cette indemnité ne permet pas d'égaliser la perte de rémunération, l'établissement préleveur, après déduction des prestations perçues, indemnise le donneur pour un montant maximum égal à 4 fois l'indemnité journalière. Les travailleurs indépendants bénéficient des mêmes règles de compensation que les salariés.
- Dans certains cas, des frais de garde d'enfants, d'interprétariat ou de repas peuvent être nécessaires ; ils doivent également être compensés par l'établissement.

En conclusion, la prise en charge financière du donneur est assurée :

- même si le parcours du donneur n'aboutit pas *in fine* à la néphrectomie pour don (donneur potentiel) ;
- à vie : toutes les prises en charges médicales et paramédicales relatives au don (consultations, bilans cliniques, biologiques, d'imagerie, explorations de complications éventuelles, etc.) doivent rester intégralement neutres financièrement pour le donneur [12]. La mention du don du vivant devra être notée sur les documents de santé de la personne (dossier médical partagé, « Mon espace santé »).

La mise en place d'une prise en charge à 100 % de type affection de longue durée (ALD), spécifique et pour une durée limitée, est à l'étude, notamment afin d'éviter les dépassements d'honoraires par les prestataires de soins en ville (actes, consultations, etc.).

Un soutien par un travailleur social au sein des équipes de prélèvement et de greffe doit être apporté au donneur. Enfin, l'information et la coopération des services financiers de l'établissement est également indispensable.

L'Agence de la biomédecine veille au respect de cette neutralité financière.

### 2.4.3. Les donneurs non-résidents

La venue sur le territoire français en vue d'un don, qu'elle soit le fait du seul donneur ou de la « paire donneur-receveur », soulève de nombreuses questions matérielles et humaines, essentiellement pour les personnes

venant d'États extérieurs à l'Union européenne. Il s'agit de garantir au donneur vivant non-résident qu'il ne subit aucun préjudice de quelque nature que ce soit et que les principes éthiques et légaux qui s'imposent en France sont en tout point respectés. Le parcours de soins, avant et après le don, doit être l'objet d'une attention particulière, conditionnant l'acceptabilité du recours à ce type de greffe sur le territoire national.

Il est de la responsabilité des équipes françaises qui prennent en charge ces donneurs vivants d'organiser les conditions de contrôle qui garantissent l'effectivité des règles fixées.

Ainsi, il importe d'avoir une visibilité et une transparence sur les conditions de recrutement et d'inclusion du donneur vivant dans le projet de greffe en amont de la venue du donneur ou de la paire donneur-receveur sur le territoire national afin d'éviter que les donneurs, une fois en France, ne vivent des drames humains et sociaux et subissent des préjudices. L'évaluation des liens du donneur avec le receveur, de sa motivation, de la réalité du consentement, de l'absence de rétribution sous quelque forme que ce soit, la qualité de l'information donnée sur le parcours en France et sur les risques encourus, sur les conditions administratives et financières pour le donneur, sur le parcours et le suivi post-don doivent être des préalables à l'acceptation du recours à la greffe.

La qualité des relations de confiance entre les équipes étrangère et française contribue à garantir la cohérence et l'effectivité éthique du parcours pour le donneur, articulées autour de règles et de procédures dûment établies et partagées. Si possible, un entretien préalable avec un équivalent local du comité donneur vivant ou un médecin accrédité auprès du consulat du pays d'origine doit être envisagé.

#### **2.4.3.1. Les règles administratives et financières**

Elles diffèrent selon la situation administrative du donneur.

##### Donneurs ressortissants d'États de l'Union européenne

- Ils peuvent séjourner en France pendant trois mois, sans condition, et au-delà de trois mois s'ils disposent d'une assurance maladie et de ressources suffisantes afin de ne pas devenir une charge pour le système d'assistance sociale [13].
- Ils bénéficient de la coordination des systèmes de sécurité sociale [14,15].

##### Donneurs non-ressortissants d'États de l'Union européenne

Pour ces donneurs, la régularité du séjour en France au-delà de trois mois, ou au-delà de la validité du visa lorsqu'il est exigible, n'est pas garantie. La prise en charge de leurs frais dépend de la situation du receveur vis-à-vis de l'assurance maladie [16].

#### **2.4.3.2. Les conditions de séjour en France pendant la durée nécessaire à la réalisation du bilan, du prélèvement et de la greffe**

Sous réserve des conventions applicables à certains États, les donneurs étrangers non-ressortissants de l'Union européenne et non-résidents doivent être munis d'un visa. Il s'agit habituellement d'un visa de court séjour, délivré pour 3 mois, et qui suppose de produire une attestation d'accueil, des justificatifs de moyens d'existence en France, des garanties de rapatriement et un justificatif de prise en charge, par un opérateur d'assurance agréé, des dépenses médicales et hospitalières, y compris d'aide sociale, résultant de soins qu'ils pourraient engager en France, sans lien avec le don.

Toutefois, et en dépit des efforts faits par les équipes médicales, la durée de trois mois est souvent insuffisante pour effectuer le parcours pré-don, le prélèvement et le suivi postopératoire.

Dès lors, se pose la question du titre permettant au donneur de demeurer en situation régulière en France au-delà de trois mois, ainsi que celle de sa couverture maladie pour tout ce qui n'est pas directement afférent au prélèvement.

La mention « vie privée et familiale » a un caractère protecteur, indiquant une vocation à résider en France et permettant de demander à bénéficier de la « protection universelle maladie », ainsi que d'une couverture complémentaire. Toutefois, la plupart des donneurs n'en remplissent pas les conditions. La seule possibilité reste la demande de prolongation de visa auprès de l'autorité préfectorale. En principe exceptionnelle, elle

doit pouvoir être obtenue avant l'expiration du visa, au regard de la situation particulière du donneur, si elle est accompagnée des justificatifs requis.

Un visa portant la mention « visiteur » peut en effet être délivré pour un séjour d'une durée comprise entre 3 mois et un an à la condition – pas toujours aisée à remplir – que le donneur étranger apporte la preuve qu'il peut vivre de ses seules ressources et prenne l'engagement de n'exercer en France aucune activité professionnelle. La couverture sociale (hors soins liés au prélèvement lui-même) relève de l'assurance contractée par l'intéressé.

#### **2.4.3.3. Les conditions de prise en charge des frais du donneur non-résident**

Le principe de la gratuité du don [17], posé par la loi française, et son corollaire la neutralité financière pour le donneur, s'appliquent également pour les donneurs étrangers.

En pratique, la situation dépend de la situation du receveur vis-à-vis de l'assurance maladie.

Lorsque le receveur est bénéficiaire de l'assurance maladie, ces règles s'appliquent quel que soit le lieu de résidence et la situation du donneur au regard de l'assurance maladie. Dans ce cas, le donneur étranger non résident (et non-assuré social en France) bénéficie de la prise en charge intégrale des frais médicaux (bilan, hospitalisation pour prélèvement) par l'assurance maladie du receveur. La question se pose toutefois de l'indemnisation des frais non médicaux (transports notamment, voire perte de rémunération subie par des donneurs qui ne peuvent souvent pas justifier de leurs revenus dans leur pays d'origine). En pratique l'établissement de santé rembourse les frais de transport ; s'il n'y a pas de justificatif, c'est au receveur de pallier aux frais de son donneur en le remboursant.

Lorsque le receveur, venant spécialement en France pour bénéficier de la greffe, ne bénéficie pas de l'assurance maladie en France, les frais doivent être facturés à l'organisme prenant en charge ses soins et, par défaut, à lui-même. Concernant le donneur, les conditions posées par la réglementation ne prévoient pas de dispositions spécifiques relatives à la nationalité du donneur, mais le principe de neutralité financière s'applique également au donneur non-résident (et non-assuré social en France) puisque le don s'effectue sur le sol français. Les frais médicaux et non-médicaux du donneur doivent donc être pris en charge par l'établissement préleveur et facturés au receveur s'ils ne sont pas pris en charge par le système de protection social de ce dernier. Il semble toutefois qu'en pratique, dans cette hypothèse, seuls les frais médicaux soient pris en charge et facturés au receveur.

#### **2.4.3.4. Le suivi du donneur non-résident**

L'anticipation et la sécurisation des modalités financières de la prise en charge du suivi médical post-don est sans aucun doute un élément central, et éthique, de la pratique de la greffe avec donneur vivant. La question financière n'est que l'un des aspects de la problématique plus large des conditions de suivi du donneur, afin de lui garantir le maintien de sa qualité de vie.

### **2.4.4. L'assurabilité**

Le principe de neutralité financière du donneur vivant a été étendu au domaine de l'assurance par la loi de bioéthique de 2011. En d'autres termes, une compagnie d'assurance ne peut présenter des frais supplémentaires à un contrat du fait que la personne contractante a été un donneur vivant : « toute discrimination directe ou indirecte fondée sur la prise en compte d'un don d'organes comme facteur de refus de contrat d'assurance ou dans le calcul des primes et des prestations offertes au donneur ayant pour effet des différences en matière de primes et de prestations est interdite » [18].

Le Défenseur des droits recommande (décision de septembre 2018) à l'assureur, et plus particulièrement à son service médical, de veiller à ne pas demander aux donneurs d'organes les pièces médicales relatives à leur état de santé consécutivement à leur don.

Une décision de la commission de suivi et de propositions de la convention AERAS est en attente sur la possibilité ou non de reconnaître pour les donneurs d'organes le droit de ne pas avoir à déclarer cet antécédent à leur assureur [19].

## **2.5. Qualification des donneurs vivants vis-à-vis d'un risque de transmission au receveur et transplantations dérogatoires VIH, VHB, VHC +**

Concernant les maladies infectieuses éventuellement transmissibles à l'occasion d'un don de rein du vivant, il existe en France un cadre règlementaire de sécurité sanitaire précis fixant les conditions permettant ou interdisant la néphrectomie pour don du vivant. Ce cadre a significativement évolué ces dix dernières années pour certaines infections bactériennes, comme la syphilis, et certaines infections virales, comme les hépatites virales B et C et le VIH.

L'arrêté du 22 juin 2011 a introduit la réalisation de la détection du génome viral (DGV) pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1 et VIH-2), le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'hépatite C (VHC) au moment de la qualification biologique du donneur décédé ou vivant. Pour tout prélèvement de rein ou d'hémi-foie sur un donneur vivant, une recherche d'infections transmissibles par des marqueurs sérologiques et de détection de la réplication de ces virus est obligatoire [20].

Pour qualifier un donneur, seront recherchés les marqueurs biologiques de l'infection par le VIH-1 et le VIH-2, le VHB, le VHC, le virus T-lymphotrope humain-1 (HTLV-1), le cytomégalovirus (CMV), le virus Epstein-Barr (EBV) et les agents responsables des infections bactériennes et parasitaires de la toxoplasmose et de la syphilis, sans compter le contrôle de la stérilité des urines avant don de rein.

Les résultats de ces analyses font partie de la liste des examens obligatoires qui doivent être obtenus avant l'audition par le comité donneur vivant.

L'acquisition de l'infection entre le dépistage initial et le don d'organe effectif peut se produire. Assurer un nouveau dépistage des principaux agents infectieux (VHB, VHC et VIH) à proximité de la néphrectomie pour don de l'organe est donc essentiel.

### **2.5.1. Le bilan de sécurité sanitaire avant un don de rein du vivant**

Le bilan de sécurité sanitaire comprend les tests suivants :

- ECBU
- Combiné VIH (antigénémie P24 et sérologie VIH-1 et VIH-2) + détection du génome viral (DGV) du VIH
- Sérologies HTLV-1 et HTLV-2
- Sérologie VHC et DGV VHC
- Ag HBs, Ac anti-HBc, Ac anti-HBs si Ac anti-HBc positif, DGV VHB
- Sérologie syphilis TPHA
- Sérologie toxoplasmose
- Sérologie CMV
- Sérologie EBV
- En cas de virus dit émergent, tel que le SARS-CoV-2, il convient, en période épidémique, de suivre les recommandations du Haut Conseil de la santé publique (HCSP) et, le cas échéant, d'autres instances telles que les sociétés savantes et l'Agence de la biomédecine.

## 2.5.2. Sérologies HTLV-1 et HTLV-2

Sont toujours écartés du don, les donneurs présentant des anticorps anti-HTLV-1 et HTLV-2 (pour virus T-lymphotrope humain). L'HTLV est endémique dans plusieurs régions du monde, dont les Antilles françaises. L'HTLV-1 l'HTLV-2 se transmettent par des voies similaires à celles du VIH. La séroprévalence de l'HTLV-1 parmi la population est très faible en France, à l'exception des Antilles et de la Guyane, elle est plus forte chez la femme, augmente avec l'âge et oscille entre 0,027 et 0,067 % [21]. Si la sensibilité et la spécificité des tests de dépistage sont reconnues, leur valeur prédictive positive est pauvre avec un taux de faux positifs qui oscillent entre 65 et 100 %. Seuls les tests par transfert de protéines (western blot) peuvent alors confirmer la présence du virus HTLV-1 chez le donneur. La leucémie à cellules T associée au HTLV-1 ou HTLV-2 se développe dans 2 à 5 % des cas, généralement 20 à 30 ans après l'infection. L'HTLV-1 peut également provoquer une paraparésie tropicale spastique (également appelée myélopathie associée à l'HTLV) dans 0,25 à 4 % des cas, avec un début de la maladie peu de temps après l'infection initiale. Il n'existe pas de traitement de l'infection par l'HTLV-1 ou HTLV-2. Au vu d'une infectiosité réputée peu importante et du nombre de cas encore plus rares de complications morbides, la balance bénéfico-risque pour les patients en attente de greffe penche en faveur de l'utilisation de ces greffons, ce qui est d'ailleurs le cas dans de nombreux pays, en particulier européens. Dans le cas du don du vivant, le chapitre du guide européen de la qualité et de la sécurité des organes destinés à la transplantation [22] traitant de cette question précise que la combinaison D+/R- n'est généralement pas acceptée, bien que cette politique ne soit pas fondée sur des preuves, ce qui sous-entend le don n'est possible que si donneur et receveur ont une sérologie HTLV positive. En 2022, en France, la découverte d'une sérologie HTLV-1 ou HTLV-2 positive entraîne un arrêt de la procédure de don du vivant.

## 2.5.3. Infection par le virus SARS-CoV-2

En cas de virus dit émergent, tel que le SARS-CoV-2, il convient en période épidémique de suivre les recommandations du HCSP.

À fin 2022, la détection du génome du virus SARS-CoV-2 par RT-PCR sur prélèvement nasopharyngé est obligatoire dans le bilan pré-don au moment de la consultation d'anesthésie et la veille de l'intervention. Un test positif, même en l'absence de tout symptôme, est une contre-indication provisoire au don. L'intervention doit être décalée de quelques semaines, à distance de l'épisode infectieux et sous réserve de l'absence de séquelle remettant en cause les conclusions de la consultation d'anesthésie pré-don. Il est recommandé au donneur et au receveur de s'isoler pendant la semaine précédant la néphrectomie et la greffe pour limiter au maximum le risque de contaminations dans les jours précédant la chirurgie.

## 2.5.4. Syphilis

Un antécédent de syphilis n'est pas une contre-indication au don d'organes à condition que le receveur soit traité et qu'un suivi sérologique soit assuré. L'arrêté du 23 décembre 2010, modifié le 23 décembre 2015, précise que son dépistage est obligatoire et consiste dès lors en un seul test tréponémique sur immunoglobulines totales avec une méthode reproductible et automatisable, de type immunoenzymatique (ELISA ou apparentées), secondairement confirmé par un test quantitatif non tréponémique (VDRL ou RPR) en cas de positivité du test initial [23]. Une sérologie positive (positivité des 2 tests) confirme le diagnostic de syphilis active et implique un traitement par de la benzathine benzylpénicilline (Extencilline®) à une dose de 2,4 millions d'unités en IM en une fois (1,2 dans chaque fesse) plusieurs semaines avant le don, suivi d'un contrôle sérologique complet pour la mise à jour du bilan de sécurité sanitaire. Il faut aussi informer le donneur et lui délivrer un certificat daté mentionnant le résultat de la sérologie et le traitement, dépister d'autres maladies sexuellement transmissibles et proposer de tester et traiter les partenaires.

## 2.5.5. Infection par le virus de l'hépatite E

Une enquête sérologique nationale menée en 2011-2012 chez plus de 10 000 donneurs de sang a montré pour le virus de l'hépatite E (VHE) une prévalence des IgG anti-VHE de 22,4 % avec des extrêmes de moins de 10 % à plus de 80 % selon les départements et des IgM anti-VHE de 1 % avec des extrêmes de 0,4 % à 4,6 %. Les taux les plus élevés sont observés dans le Sud et le Nord-Est de la France. L'infection aiguë par le VHE est asymptomatique dans la très grande majorité des cas, y compris pendant la période virémique. Les facteurs d'exposition ne sont pas spécifiques. Aucun vaccin n'a reçu d'autorisation de mise sur le marché en Europe et Amérique du Nord.

### Chez les patients immunodéprimés

Les infections par les génotypes 3 et 4 du VHE peuvent conduire à une hépatite E chronique, ce qui n'est pas constaté pour les génotypes 1 et 2. La persistance de la réplication virale est dans ce cas d'au moins 3 mois : les deux tiers des transplantés d'organes solides développent une hépatite chronique s'ils sont infectés par le VHE et 10 % des patients ayant une hépatite E chronique développent une cirrhose dans un délai court de 3 à 4 ans après l'infection en l'absence de traitement. En cas d'hépatite E chronique, une réduction de l'immunosuppression peut faciliter la clairance virale. Dans un tiers des cas, il se produit une élimination naturelle du virus. Dans les autres cas, un traitement par ribavirine pendant 2 à 3 mois est nécessaire pour faciliter la clairance virale. Cependant, 10 % des transplantés ayant une hépatite E chronique sont dans une impasse thérapeutique et gardent une réplication virale. En effet, il n'existe pas d'alternative en cas de rechute et de non réponse.

### Concernant le don d'organes

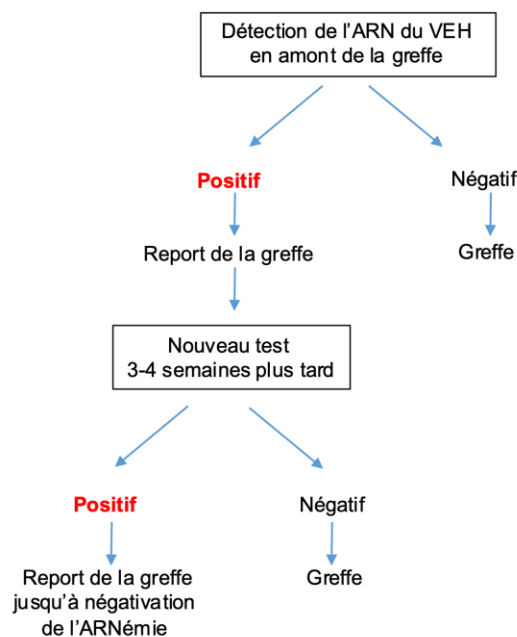
Les cas rapportés de transmissions du VHE sont limités. L'analyse de la littérature a permis d'identifier trois publications décrivant la contamination de 8 receveurs d'organe (4 reins, 2 foies, 1 poumon, 1 cœur) par trois donneurs infectés par des souches de génotype 3 ou 4, avec 2 décès et 6 hépatites chroniques plus ou moins résolutive après réduction du traitement immunosuppresseur et traitement par ribavirine. Il n'a pas été rapporté de transmission du VHE dans les suites de greffes de tissus ou de cellules souches hématopoïétiques ou après un don de gamètes.

En France, il a été rapporté 2 cas de transmission par transplantation rénale (un homme âgé de 66 ans présentant une néphrosclérose hypertensive et un homme âgé de 65 ans porteur d'un diabète de type 2), survenus en 2013 à partir d'un même donneur. Ce dernier était un homme âgé de 73 ans, décédé d'une hémorragie cérébrale. Il n'avait pas été testé au moment de la greffe et les analyses rétrospectives ont montré la présence d'anticorps IgM et IgG anti-VHE positifs et une virémie VHE lors de la greffe. Une hépatite E chronique est survenue chez les 2 receveurs transplantés, respectivement 9 mois et 11 mois après la greffe. Le diagnostic a été porté par l'ARNémie VHE alors que les sérologies sont restées négatives. L'évolution a été favorable dans les deux cas, avec négativation de la charge virale VHE après réduction du traitement immunodépresseur et traitement par ribavirine. Aucun autre organe n'avait été greffé. Les souches issues du donneur et des receveurs ont montré des séquences identiques et appartenaient au génotype 3f [23a].

Le dépistage du VHE est recommandé au Royaume-Uni (2017) et en Espagne (2020) pour les donneurs d'organes.

En France, le HCSP a émis un avis en date du 20 avril 2023 (mis en ligne le 26 août 2023) :

- Les dons à partir de donneurs vivants pouvant être anticipés, la détection du génome du VHE doit être effectuée dans la semaine qui précède le prélèvement. En cas de résultat positif, le prélèvement du greffon est suspendu et le donneur doit être testé à nouveau 3 à 4 semaines plus tard, et ce jusqu'à négativation de l'ARNémie.
- Tous les échantillons testés positifs doivent être contrôlés par le centre national de référence (CNR) des hépatites A et E.
- Les tests sérologiques ont peu d'intérêt dans le cadre d'un dépistage du fait de la persistance des anticorps de classe IgM très au-delà de la phase de contagiosité. Les tests génomiques basés sur les méthodes d'amplification génique sont en revanche bien corrélés à la phase de contagiosité. Ils peuvent être effectués sur du sang ou des selles.



**Stratégie de gestion du risque VHE chez les donneurs vivants d'organes**  
 (algorithme issu de l'avis du HSCP : [Sécurisation des produits et éléments issus du corps humain vis-à-vis du virus de l'hépatite E \(hcsp.fr\)](https://www.hcsp.fr/avis/2023/04/20/securisation-des-produits-et-elementes-issus-du-corps-humain-vis-a-vis-du-virus-de-l-hepatite-e) du 20 avril 2023).

### 2.5.6. Sérologie VIH-1 ou VIH-2 positive

L'arrêté du 5 juillet 2021 fixant les conditions de prélèvement et de greffe d'organes provenant de donneurs porteurs de marqueurs du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [24] a ouvert la possibilité à des personnes infectées par ce virus de donner leurs organes à des personnes vivant elles-mêmes avec le VIH. Cet arrêté précise les critères d'éligibilité des receveurs, les critères de qualification des donneurs vivants (pour les greffes rénales et hépatiques), les critères de sélection des équipes de greffe autorisées pour ce type de greffe et les obligations en termes de biovigilance et de suivi des receveurs. Les experts se sont principalement appuyés sur les résultats du protocole américain HOPE [25]. Ce protocole a donné lieu à une étude pilote prospective multicentrique comparant le devenir des greffes rénales VIH D+/R+ (n = 25) *versus* VIH D-/R+ (n = 50) de mars 2016 à juillet 2019 dans 14 centres aux États-Unis, concluant à l'absence de différence entre les deux groupes sur plusieurs critères principaux comme le décès en post-greffe (aucun), la survie du greffon à un an (91 % D+ *versus* 92 % D-, p = 0,9), la fonction rénale à 1 an, le nombre d'hospitalisations pour infections, opportunistes ou non, et seulement 4 % d'échappement viral en contexte de mauvaise compliance au traitement antirétroviral dans le groupe des donneurs séropositifs pour le VIH. Il faut noter que le protocole HOPE autorise le prélèvement et la greffe de donneurs virémiques, ce qui n'est pas le cas du protocole français.

Les personnes vivant avec le VIH sous traitement antirétroviral stable et ayant une charge virale pour le VIH indétectable depuis au moins douze mois peuvent désormais envisager un don de rein ou d'hémi-foie au bénéfice de personnes en attente d'une greffe de rein ou de foie elles-mêmes porteuses des marqueurs infectieux de ce virus. Cette dérogation concerne les donneurs séropositifs pour le VIH-1 et le VIH-2, en vérifiant que la détection de la charge virale est bien réalisée vis-à-vis du sérotype concerné.

Ces greffes demeurent une dérogation à l'interdiction de greffer (puisqu'elles dérogent aux conditions de droit commun de réalisation des prélèvements et des greffes dans notre pays). Ainsi, elles ne peuvent être pratiquées que si le pronostic vital du patient est engagé et lorsque les alternatives thérapeutiques deviennent inappropriées, de sorte que l'attente d'un autre greffon que celui proposé dans ce contexte dérogatoire est préjudiciable à la survie du receveur [24].

Pour pouvoir réaliser ces greffes dites « dérogatoires », de nombreux critères concernant tant le donneur que le receveur doivent être remplis et le bilan pré-don habituel prévoit une évaluation au cas par cas des dossiers



médicaux des donneurs vivants séropositifs pour le VIH par un collège d'experts spécifique placé auprès de l'Agence de la biomédecine. Les experts doivent s'attacher tout particulièrement à identifier, par la réalisation de bilans ciblés, tout élément pronostique permettant d'identifier les risques potentiels pour les candidats donneurs vivants et porteurs des marqueurs du VIH.

Les éléments de ce bilan complémentaire ciblé sont établis par le collège d'experts spécifique. La mise en œuvre de greffes dérogatoires dans le cadre d'un don du vivant impose que le donneur potentiel soit informé des risques spécifiques pour sa santé, notamment sur l'évolution de sa maladie et de sa prise en charge. En outre, il donne son accord à la divulgation au receveur potentiel d'informations médicales le concernant vis-à-vis de son statut immunitaire au regard du VIH. Les modalités du recueil du consentement sont explicitées dans une lettre d'information établie par l'Agence de la biomédecine.

Le bilan pré-don a pour but de s'assurer :

- que l'infection virale par le VIH est contrôlée :
  - CD4  $\geq$  500 pendant les 6 mois précédents ;
  - moins de 50 copies d'ARN détectable par PCR ultrasensible ;
  - traitement antirétroviral stable depuis douze mois ;
  - historique complet des traitements et des résistances au traitement disponible (à récupérer auprès de l'infectiologue traitant du donneur) ;
- de l'absence d'atteinte rénale préalable :
  - biopsie rénale ne montrant aucun signe pathologique qui signerait un risque plus élevé de progression rapide vers l'insuffisance d'organe après le don ;
  - fonction rénale compatible avec le prélèvement (débit de filtration glomérulaire supérieur à 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ;
  - absence de protéinurie, d'albuminurie significative et de signes de tubulopathie proximale pour les patients ayant été ou étant toujours sous inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse.

L'arrêté précise le recours systématique à une biopsie rénale avant le don, qui ne doit montrer aucun signe pathologique qui signerait un risque plus élevé de progression rapide vers l'insuffisance d'organe après le don. Cette biopsie, comme tout geste invasif, comporte un risque de complications, en particulier hémorragiques, pour le donneur. Les membres du collège d'experts travaillent à l'élaboration d'algorithmes permettant d'établir un score de risque individuel de progression vers la maladie rénale chronique en lien avec l'infection par le VIH, même contrôlée, ou en lien avec certains antirétroviraux comme le tenofovir, selon le profil et l'histoire clinique du donneur. Ce score doit pouvoir à terme se substituer à la biopsie de l'organe si celle-ci est contre-indiquée. Il intégrera entre autres la recherche d'une mutation pour l'APOL1 pour les populations à risque (origine africaine ou antillaise) et la recherche d'une atteinte tubulaire ; protéinurie mixte (alpha-1-microglobuline, *retinol binding protein*), glycosurie, Tm phosphore/DFG abaissé, hypo-uricémie... Des recommandations pour d'éventuels changements de traitements antirétroviraux seront faites pour prendre en compte la baisse de la masse néphronique et de la clairance de la créatinine post-don. La réserve d'antirétroviraux est suffisante pour recourir à d'autres antirétroviraux non néphrotoxiques, si nécessaire.

Cette évaluation sera transmise par le collège d'experts au comité donneur vivant.

Dans le cas particulier des donneurs co-infectés par le VIH et le VHC, la PCR du VHC doit être négative au moment du bilan pré-don et soit la PCR du VHC est connue négative depuis plus de 6 mois, soit la date de traitement éradiquant le virus VHC est connue et ancienne. Concernant le receveur, son statut sérologique peut être positif ou négatif vis-à-vis du VHC, conformément aux protocoles dérogatoires de greffes avec donneurs à marqueurs infectieux positifs pour le VHC détaillés plus loin. Le donneur donne là encore son accord à la divulgation au receveur potentiel d'informations médicales le concernant vis-à-vis de son statut immunitaire au regard du VHC.

À l'issue du don, un suivi médical est indispensable et conformément aux recommandations de suivi des donneurs vivants [26] et de l'arrêté 5 juillet 2021 [24]. Des consultations médicales régulières par l'équipe de greffe ou par le médecin traitant et des contrôles biologiques et virologiques seront mis en place à 3 mois post-don, puis au minimum une fois par an, incluant la surveillance d'une nouvelle maladie infectieuse opportuniste pour le donneur vivant.

Cf. en annexe 2.1 le tableau récapitulatif.

## 2.5.7. Donneurs porteurs de marqueurs du virus de l'hépatite B

L'arrêté du 5 juillet 2013 modifiant l'arrêté du 23 décembre 2010 fixe les conditions d'utilisation d'organes provenant de donneurs porteurs de marqueurs du virus de l'hépatite B [27]. Cet arrêté fait suite à l'analyse des résultats des greffes réalisées dans le cadre de protocoles spécifiques entrant dans un dispositif dérogatoire conduit par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) entre 2005 et 2010.

Dans le cas de la greffe rénale, on distingue deux types de profils infectieux :

- **Le donneur Ag HBs et/ou DGV VHB positifs** : profil synonyme de réplication virale B, qui peut exposer le receveur à un risque d'hépatite aiguë sévère, même en présence d'anticorps anti-HBs circulants post-vaccinaux. Les deux tests doivent être réalisés : un Ag HBS peut s'avérer positif avec une charge virale infime et non détectable ; à l'inverse, en présence d'un mutant pré-S, l'Ag HBs sera négatif malgré la détection du génome du VHB dans le sang. La présence d'un de ces deux marqueurs est une contre-indication au don de rein du vivant à ce jour en France. Cette interdiction s'applique y compris en cas de faible charge virale, d'absence de tout signe d'hépatopathie chronique. Elle est indépendante du statut du receveur, même s'il est lui-même infecté ou a été infecté par le virus de l'hépatite B. Le don de rein du vivant reste toutefois possible en cas de découverte fortuite d'une charge virale faible mais stable avec des transaminases constamment normales, en l'absence d'infection associée par le virus de l'hépatite D (VHD) et le VHC et en l'absence de fibrose significative après réalisation de tests non invasifs, à la seule condition de traiter le donneur, non dans son intérêt puisqu'il est asymptomatique, mais dans l'intérêt du seul receveur. Cette procédure est d'ailleurs utilisée en cas de grossesse d'une femme infectée par le VHB pour neutraliser le risque de transmission materno-fœtale. Sous la responsabilité d'un hépatologue pour confirmer l'absence de maladie hépatique sous-jacente, un traitement par analogue nucléosidique (tenofovir ou entécavir) peut être entrepris dans le but d'inhiber la synthèse de l'ADN du VHB. Le délai de négativation dépend de la charge virale initiale [28] et il est recommandé d'obtenir au moins deux charges virales nulles à 2 semaines d'intervalle avant la néphrectomie pour don. À l'inverse de ce qui est observé avec les thérapies antivirales C, la guérison reste exceptionnelle avec le VHB, en raison notamment de la très longue persistance de l'ADN super-enroulé (ccc DNA) intra-hépatique et des formes intégrées d'ADN viral dans l'ADN chromosomique de l'hôte. Le traitement au long cours n'est pas recommandé en l'absence d'hépatopathie, du fait des risques d'induction de résistance, voire d'effets secondaires rares (syndrome de Fanconi chez moins de 1 % des sujets traités par le tenofovir, maladie rénale modeste voire HTA chez les patients traités au long cours par l'adefovir). La réplication virale réapparaît donc chez le donneur à l'arrêt du traitement, habituellement dans les mêmes intensités qu'avant le don, arrêt qui doit se faire impérativement sous le contrôle et la surveillance d'un hépatologue ou d'un infectiologue. Le dossier doit être soumis à l'avis d'un collège d'experts spécifique placé auprès de l'Agence. Concernant le receveur, soit il est immunisé avec un taux d'anti-HBs significatif post-vaccinal ou post-infectieux, soit une prophylaxie du VHB par thérapie antivirale en plus de perfusions d'immunoglobulines spécifiques contre l'hépatite B sont vivement recommandées [29].
- **Le donneur anti-HBc positifs isolés sans réplication virale** (Ag HBs négatif et DGV VHB négatif). Il existe, dans ce cas de figure, un risque de résurgence du VHB, surtout chez les patients immunodéprimés mais concernant principalement les receveurs de foie. Ce risque est dû à la présence d'ADN super-enroulé restant dans le noyau des hépatocytes. À l'occasion de l'étude menée sur le risque de transmission du VHB par une greffe d'organe du 1<sup>er</sup> janvier 2006 au 30 octobre 2008, seuls 3 cas (0,7 %) de transmission ont été identifiés parmi 415 receveurs naïfs (sérologie VHB négative). Il s'agissait à chaque fois de greffes hépatiques. Même si les greffons rénaux porteurs du marqueur isolé anti-Hbc positif n'entraînent que très rarement la transmission du VHB, il est préférable que le receveur présente une protection vis-à-vis du virus de l'hépatite B, soit vaccinale, soit en lien avec une infection ancienne, guérie ou non.

Pour information, les greffons rénaux présentant le profil sérologique anti-HBc et anti-HBs positifs, profil dit « infection ancienne et guérie », ne s'inscrivent plus dans le cadre du dispositif dérogatoire à l'interdiction de greffer et ne sont plus subordonnés à une condition de pronostic vital engagé. La greffe rénale peut être pratiquée quel que soit le profil sérologique du receveur, y compris ceux dits naïfs (sérologie VHB négative), après consentement éclairé du receveur et à la condition qu'une surveillance spécifique du receveur soit mise en place au moins pendant la première année après la transplantation. Cette surveillance doit comprendre le dépistage de l'ADN du VHB et de l'Ag HBs. Ce dispositif implique que le donneur potentiel donne son

consentement à la divulgation au receveur d'informations médicales le concernant vis-à-vis de son statut sérologique au regard du VHB.

Cf. en annexe 2.1 le tableau récapitulatif.

### **2.5.8. Donneurs porteurs de marqueurs du virus de l'hépatite C**

Des dérogations permettant le recours à des donneurs présentant un risque infectieux vis-à-vis du VHC pour le receveur existent depuis 1997 pour la greffe de cœur, de foie, de poumon et de moelle osseuse dans les situations d'urgence vitale. Ce dispositif dérogatoire a été étendu en 2005 aux situations engageant le pronostic vital, sans alternatives thérapeutiques appropriées, pour la greffe de rein. L'évaluation des résultats des greffes réalisées dans le cadre de ce dispositif dérogatoire entre 2005 et 2014 a donné lieu à une modification des conditions règlementaires encadrant ce type de greffe. Suite à l'arrêté du 23 décembre 2015 [30], elles sont réalisées de façon pérenne mais demeurent une dérogation à l'interdiction de greffer.

Elles ne peuvent être pratiquées que si le pronostic vital du patient est engagé et lorsque les alternatives thérapeutiques deviennent inappropriées. Dans tous les cas, le patient doit être préalablement informé et donner son consentement à la possibilité de recevoir un greffon porteur de marqueurs viraux du VHC. Cette information doit être documentée dans son dossier médical. Le patient doit également bénéficier d'une prise en charge thérapeutique et d'un suivi post-greffe appropriés. De même, le donneur vivant potentiel doit être informé des risques spécifiques et donner son consentement à la divulgation au receveur d'informations médicales le concernant vis-à-vis de son statut immunitaire au regard du VHC. Ce consentement du donneur est un prérequis de la réalisation du prélèvement. Les modalités du recueil du consentement sont explicitées dans une lettre d'information établie par l'Agence de la biomédecine.

Une attention particulière doit être portée aux risques encourus par les donneurs, quel que soit l'organe prélevé. Le bilan s'attachera en particulier à éliminer toute hépatopathie sous-jacente à l'aide d'une échographie hépatique, d'un fibrotest, du bilan biologique complet comprenant le bilan hépatique, une hémostasie et l' $\alpha$ FP. Quel que soit l'organe prélevé, le médecin greffeur doit obtenir l'avis favorable du collège d'experts spécifique avant la greffe. Le score Métavir d'évaluation de la fibrose hépatique apprécié histologiquement ou par tout autre méthode validée non invasive doit être strictement inférieur à F2.

Le cadre règlementaire prévoit les modalités d'appariement virologique donneur-receveur définies dans le cadre de protocoles décrits dans l'arrêté [30]. On distingue deux situations cliniques :

- Les donneurs vivants potentiels ayant une sérologie VHC positive (Ac anti-VHC positifs) et un dépistage génomique du VHC (DGV VHC) pré-greffe négatif avec confirmation de la guérison (résultat du DGV VHC négatif au-delà de trois mois après l'arrêt d'un traitement antiviral si le donneur a été traité ou témoigne d'une guérison spontanée documentée et résultat qui demeure négatifs lors du bilan précédant le prélèvement) peuvent faire un don du vivant quel que soit le statut sérologique et virémique du receveur, donc y compris aux receveurs naïfs, jamais infectés par le VHC. Le dépistage de la charge virale doit être réalisé par une technique standardisée parmi les plus sensibles du marché et doit demeurer négatif lors du bilan précédant le prélèvement.
- Les donneurs vivants potentiels ayant une sérologie VHC positive (Ac anti-VHC positifs) et un dépistage génomique du VHC pré-greffe d'emblée négatif mais sans confirmation de guérison (en cours de traitement ou délai inférieur à trois mois depuis l'arrêt du traitement et résultat du dépistage génomique qui demeure négatif au cours du bilan précédant le prélèvement) peuvent faire un don du vivant seulement à des receveurs présentant une sérologie anti-VHC positive et quelle que soit leur charge virale lors de leur bilan pré-greffe.

Le cas où le bilan pré-don identifie une infection virale C active avec répllication virale quantifiée est prévu dans l'arrêté. Le don de rein du vivant n'étant pas autorisé en cas d'infection virale C virémique, il faut, avec son accord, proposer au donneur de profiter des traitements efficaces et désormais largement disponibles en France pour éradiquer l'infection virale C. La guérison est définie par un dépistage génomique viral du VHC négatif au-delà de trois mois après arrêt du traitement antiviral lorsqu'il ne s'agit pas de guérison spontanée documentée. En l'absence d'urgence vitale à réaliser la greffe de rein (situation exceptionnelle), il est donc

souhaitable d'attendre un délai de 3 mois après la guérison pour pouvoir élargir la possibilité de don à un receveur ayant une sérologie VHC négative, informé du statut immunitaire au regard du VHC de don donneur.

Il doit être entrepris un suivi régulier des receveurs ayant reçu une greffe pratiquée dans le cadre d'un protocole dérogatoire. Un bilan virologique incluant en pré-greffe, puis, tous les six mois, la détermination de la charge virale et le génotypage de la souche le cas échéant doit être mis en œuvre sur une période de deux ans au minimum.

Un comité de suivi constitué par l'Agence de la biomédecine assure le suivi des protocoles et l'évaluation des résultats. Les modalités de transmission des données par les équipes de greffe sont explicitées dans une lettre d'information établie par l'Agence de la biomédecine.

Cf. en annexe 2.1 le tableau récapitulatif.

### **2.5.9. Contextes particuliers (donneurs étrangers, voyages, foyers épidémiques...)**

En complément des règles de sécurité sanitaire détaillées ci-dessus, les médecins doivent tenir compte, lors de la qualification du donneur potentiel, de son histoire, de ses déplacements, de ses lieux de résidence, de son environnement et de ses habitudes de vie.

En effet, un certain nombre de micro-organismes plus ou moins atypiques doivent être recherchés afin, comme pour les virus dits « conventionnels », soit interdire le prélèvement lorsque le diagnostic est positif et le risque trop important par rapport à la sécurité du receveur, soit procéder à la greffe malgré la présence de certains marqueurs infectieux lorsque ce risque est considéré comme acceptable. Dans cette dernière situation, le futur receveur doit recevoir une information sur les risques et les bénéfices attendus de ce type de greffe. Cette information permet également d'expliquer et d'envisager un suivi adapté.

Les agents transmissibles à rechercher appartiennent à deux catégories :

- les agents liés aux voyages et déplacements : paludisme, maladie de Chagas, chikungunya, dengue, rage, virus Zika, virus du Nil occidental (West Nile Virus)...
- les agents liés à un contexte particulier (géographie, environnement ou habitus) : fièvre Q, hépatite E, grippe, bilharziose...).

La recherche de ces infections peut être effectuée par les laboratoires de biologie médicale des hôpitaux, lorsqu'ils disposent des tests validés (marquage CE). Dans les autres cas, il peut être nécessaire de demander au CNR concerné de réaliser les tests de dépistage. Dans tous les cas, le CNR du pathogène concerné peut être consulté, notamment lorsque les résultats des tests nécessitent un avis spécialisé ou une confirmation (cas des arboviroses).

Le HCSP est en charge, depuis 2019, d'émettre des avis qu'il propose au Directeur général de la santé afin de renforcer la sécurité sanitaire des produits issus du corps humain. Un groupe de travail sur la sécurité des éléments et produits du corps humain (Secproch) a été mis en place avec mission de traiter l'ensemble des problématiques affectant les produits sanguins labiles et les organes, tissus, cellules et gamètes. Il doit notamment émettre des recommandations en réponse aux alertes qui lui sont adressées par saisine.

Les avis du HCSP validés par la direction générale de la santé sont diffusés aux professionnels accompagnés d'un courrier de l'Agence de la biomédecine. Ils peuvent être consultés sur le site du HCSP ([www.hcsp.fr](http://www.hcsp.fr)), mais aussi sur le portail professionnel de l'Agence de la biomédecine ([www.sipg.sante.fr](http://www.sipg.sante.fr)), dans les « alertes sanitaires ». Leur actualisation est signalée lors de la connexion au portail. Une application interactive sous forme d'une carte de géographie permettra prochainement d'identifier les pays à risque de transmission de tel ou tel pathogène et de consulter les avis émis par le HCSP. Cette application sera également accessible via le portail de l'Agence de la biomédecine.

En complément et lorsque les cliniciens sont confrontés à la recherche d'un pathogène pour lequel le HCSP n'a pas émis d'avis, ils peuvent consulter les sites de l'ECDC (*European Center for Disease Controls*) ou de l'US-CDC, voire de l'OMS. Ils y trouveront des rapports *Risk assessment* précisant les risques que représentent ces pathogènes lors de l'utilisation thérapeutique des produits issus du corps humain (SoHo :

*Substance of Human origin*). Ces rapports sont principalement élaborés lors des épidémies et des cartes mentionnant les pays concernés y sont régulièrement mises à jour.

La recherche non encore obligatoire d'autres marqueurs infectieux devra être envisagée en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques sur l'impact d'une infection transmise via le greffon chez le receveur (herpèsvirus humain de type 8 – HHV-8, VHE...) ou du type de greffe (virus varicelle-zona pour les greffes pédiatriques...).

### **2.5.10. Agents infectieux ne faisant pas l'objet de recommandations réglementaires spécifiques**

L'infection à **HHV-8** peut se traduire par des manifestations sévères telles que le sarcome de Kaposi, le lymphome primitif ou la maladie de Castleman multicentrique. L'infection peut être la conséquence d'une réactivation d'une infection latente chez un receveur séropositif (R+), d'une primo-infection, donneur séropositif et receveur séronégatif (D+/R-) ou d'une réinfection d'un receveur séropositif (R+) par une souche virale transmise par le greffon d'un donneur séropositif (D+/R+) [21,31]. Le risque est plus important dans la configuration (D+/R-) justifiant, lorsque c'est possible, l'appariement (D+/R+) ou un traitement préventif [32]. La détection par sérologie d'une infection par l'HHV-8 est obligatoire pour le donneur vivant et le receveur uniquement en cas de don du vivant entre sujets porteurs du marqueur du VIH, sans recommandations sur les modalités d'appariement donneur-receveur.

Pour le **CMV**, la détection des anticorps IgG ou IgG et IgM anti-CMV est obligatoire pour le donneur et le receveur. En France comme en Europe de l'Ouest, la séoprévalence avoisine les 50 % en population générale. En cas d'infection ancienne et guérie, le génome viral du CMV persiste à l'état quiescent au sein du noyau des cellules mononuclées du sang périphérique. La primo-infection à CMV, transmise par le greffon issu d'un donneur vivant, peut conduire à une maladie à CMV pouvant engager le pronostic vital du receveur, mais qui aujourd'hui est correctement prévenue par le recours à une prophylaxie adaptée et prolongée dans le temps.

Pour l'**EBV**, la détection des anticorps IgG anti-VCA ou des IgG anti-EBV est obligatoire pour le donneur et le receveur. La séoprévalence de l'EBV dans la population peut atteindre 90 % chez les adultes. En cas d'infection ancienne et guérie, le génome viral de l'EBV persiste à l'état quiescent au sein du noyau des lymphocytes B. La primo-infection à EBV, transmise par le greffon issu d'un donneur vivant, peut conduire à un syndrome lymphoprolifératif pouvant évoluer vers un lymphome, risque plus marqué dans le cas des greffes de rein chez l'enfant.

Ainsi, le cadre réglementaire de sécurité sanitaire fixant les conditions permettant ou interdisant la néphrectomie pour don du vivant est en mesure d'évoluer en fonction des avancées dans le domaine des traitements et de la caractérisation du risque de transmission, en lien avec les recommandations européennes [22] et du HCSP.

## **2.6. Le dispositif de biovigilance**

La biovigilance est une vigilance portant à la fois sur des produits issus du corps humain et sur des activités allant de la sélection des donneurs d'organes, de tissus, de cellules et de lait maternel à usage thérapeutique au suivi post-administration ou post-greffe de ces produits. Elle a pour objet de surveiller, signaler, déclarer, analyser et investiguer les incidents graves et les effets indésirables qui concernent ces produits (organes, tissus, cellules et lait maternel à usage thérapeutique), les donneurs de ces produits et les receveurs qui en bénéficient.

Au moins un correspondant local de biovigilance (CLB) et son suppléant sont désignés par tout établissement ou organisme exerçant des activités impliquant des éléments, produits et dérivés du corps humain utilisés à des fins thérapeutiques, à savoir leur prélèvement ou leur collecte, leur préparation, leur transformation, leur conservation, leur transport, leur distribution, leur délivrance, leur cession, leur importation, leur exportation,

leur répartition, leur attribution, leur greffe ou leur administration. Ce sont notamment, pour le domaine des organes, les centres hospitaliers exerçant une activité de prélèvement ou de greffe d'organes.

À compter de leur signalement au CLB, les incidents graves et les effets indésirables inattendus définis à l'article R2142-40 du code de la santé publique [33], doivent être déclarés à l'Agence de la biomédecine par le CLB ou son suppléant, sans délai, via l'application de télédéclaration dédiée hébergée sur le portail de l'Agence de la biomédecine. Toutes les missions du CLB sont détaillées dans le guide de biovigilance [34].

La déclaration à l'Agence de la biomédecine ne dispense pas les centres de se rapprocher, le cas échéant, de la direction générale ou de la coordination des vigilances de l'établissement ou de l'agence régionale de santé.

### **Concernant les donneurs vivants d'organes**

**Si un évènement** survient et répond par l'affirmative aux questions suivantes :

- S'agit-il de la survenue d'une réaction délétère ?
- Est-il possiblement lié à l'acte de prélèvement ?

Alors il s'agit d'un **effet indésirable**.

**Si un effet indésirable** répond par l'affirmative à l'une au moins des quatre questions suivantes :

- A-t-il entraîné le décès ou mis la vie en danger du donneur ou du patient ?
- A-t-il entraîné une invalidité ou une incapacité du donneur ou du patient ?
- A-t-il provoqué ou prolongé une hospitalisation ou tout autre état morbide ?
- Est-il inattendu compte tenu de l'état de santé du donneur ou du patient impliqué ?

Alors il s'agit d'un effet indésirable grave ou d'un effet indésirable inattendu.

Il faut les déclarer sans délai.

## **Références**

1. Loi n° 94-654 du 29 juillet 1994 relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal (1). 94-654. 29 juil 1994.
2. Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique. 2004-800. 6 août 2004.
3. Code de la santé publique - Article L1231-1 A. 2004-800. 7 août 2004.
4. Loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique. 2011-814. 7 juil 2011.
5. Loi n° 2021-1017 du 2 août 2021 relative à la bioéthique. 2021-1017. 2 août 2021.
6. Code de la santé publique - Article R1418-3. 2005-420. 4 mai 2005.
7. Loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique - Article 7. 2011-814. 8 juil 2011.
8. Décret n° 2012-1035 du 7 septembre 2012 relatif au prélèvement et à la greffe d'organes. 2012-1035. 10 sept 2012.
9. Loi n° 2021-1017 du 2 août 2021 relative à la bioéthique - Article 8. 2021-1017. 2 août 2021.
10. Code de la santé publique - Article L1232-1. 2000-548. 22 juin 2000.
11. Code de la santé publique - Article L1211-4. 2004-800. 7 août 2004.
12. Agence de la biomédecine. Guide de prise en charge financière des donneurs vivants d'éléments du corps humain [En ligne]. 2015. 36p. Disponible: [https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/tarifcation\\_dons\\_vivant.pdf](https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/tarifcation_dons_vivant.pdf)
13. Code de l'entrée et du séjour des étrangers et du droit d'asile - Article L121-1. 2006-911. 25 juil 2006.
14. Parlement européen, Conseil européen, CLEISS. Règlement (CE) n° 883/2004 [En ligne]. Paris. 2010. 116p. Disponible: [https://www.cleiss.fr/pdf/rgt\\_883-2004.pdf](https://www.cleiss.fr/pdf/rgt_883-2004.pdf)
15. Commission d'admission pour la coordination des systèmes de sécurité sociale. Recommandation S1 du 15 mars 2012 relative aux aspects financiers des dons transfrontaliers d'organes de donneurs vivants. Journal officiel de l'Union Européenne. 10 août 2012. 2p.
16. Code de la sécurité sociale - Article L160-1. 2021-1554. 1<sup>er</sup> déc 2021.
17. Agence de la biomédecine, Conseil d'orientation. Greffe avec donneur vivant: le cas des non-résidents [En ligne]. 11 mai 2017. 16p. Disponible: [https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/2017-co-13\\_texte\\_greffe\\_avec\\_donneur\\_vivant\\_20170531.pdf](https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/2017-co-13_texte_greffe_avec_donneur_vivant_20170531.pdf)
18. Code des assurances - Article L111-8. 2016-41. 28 janv 2016.
19. Défenseur des Droits, République Française. Décision du Défenseur des droits n°2018-243. 2018-243 [En ligne]. 28 sept 2018. 5p. Disponible: [https://juridique.defenseurdesdroits.fr/doc\\_num.php?explnum\\_id=18050](https://juridique.defenseurdesdroits.fr/doc_num.php?explnum_id=18050)

20. Arrêté du 22 juin 2011 relatif aux modalités d'exécution des analyses de biologie médicale pour la recherche des marqueurs infectieux sur les éléments et produits du corps humain prélevés à des fins thérapeutiques, à l'exception des gamètes, du sang et des produits sanguins. JORF n°0172. 22 juin 2011.
21. Kaul DR, Sharma TS, AST ID Community of Practice. Human T-cell lymphotropic virus in solid-organ transplant recipients: Guidelines from the American society of transplantation infectious diseases community of practice. Clin Transplant. sept 2019;33(9):8p.
22. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). Guide to the quality and safety of organs for transplantation. Conseil de l'Europe, 2022. 694p.
23. Code de la santé publique - Arrêté du 23 décembre 2010 pris en application des articles R. 1211-14, R. 1211-15, R. 1211-16, R. 1211-21 et R. 1211-22. 23 déc 2015.
- 23a. Pourbaix A, Ouali N, Soussan P, et al. Evidence of hepatitis E virus transmission by renal graft. Transpl Infect Dis. 2017;19: 10.1111/tid.12624
24. Arrêté du 5 juillet 2021 fixant les conditions de prélèvement et de greffe d'organes provenant de donneurs porteurs de marqueurs du virus de l'immunodéficience humaine. JORF n° 0161. 5 juil 2021.
25. Boxer B. HIV Organ Policy Equity Act (HOPE Act) - Sect. 113th United States Congress (USA). Public Law n°113-51. 21 nov 2013.
26. Agence de la biomédecine. Recommandations formalisées d'experts sur le prélèvement et la greffe à partir de donneur vivant [En ligne]. Paris: Medi-Text; 2009. 189p. Disponible: [https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/2009\\_reco\\_formalisees\\_experts\\_pvlt\\_greffe\\_donneurs\\_vivants\\_complet.pdf](https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/2009_reco_formalisees_experts_pvlt_greffe_donneurs_vivants_complet.pdf)
27. Arrêté du 5 juillet 2013 modifiant l'arrêté du 23 décembre 2010 pris en application des articles R. 1211-14, R. 1211-15, R. 1211-16, R. 1211-21 et R. 1211-22 du code de la santé publique et l'arrêté du 19 septembre 2011 relatif aux conditions d'utilisation d'organes ou de cellules provenant de donneurs porteurs de marqueurs du virus de l'hépatite B. JORF n° 0163. 16 juil 2013.
28. European Association for the Study of the Liver (EASL). Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J hepatothology. août 2017;67(2):370-398.
29. Agence de la biomédecine. Bilan des greffes dérogatoires virales - Rapport médical et scientifique du prélèvement et de la greffe en France [En ligne]. 2010. 14p. Disponible: <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2010/donnees/organes/11-bilan/pdf/bilan-greffe.pdf>
30. Arrêté du 23 décembre 2015 relatif aux conditions d'utilisation d'organes ou de cellules provenant de donneurs porteurs de marqueurs du virus de l'hépatite C. JORF n° 0299. 23 déc 2015.
31. Kaul DR, Taranto S, Alexander C, Covington S, Marvin M, Nowicki M, et al. Donor screening for human T-cell lymphotropic virus 1/2: changing paradigms for changing testing capacity. Am J Transplant. févr 2010;10(2):207-213.
32. Cardona-Arias JA, Vélez-Quintero C, Calle-González OV, Florez-Duque J, Zapata JC. Seroprevalence of human T-lymphotropic virus HTLV and its associated factors in donors of a blood bank of Medellín-Colombia, 2014-2018. PloS One. 2019;14(8):10p.
33. Code de la santé publique - Article R2142-40. 2016-1622. 1<sup>er</sup> déc 2016.
34. Agence de la biomédecine. Guide de biovigilance 2016 [En ligne]. 2016. 54p. Disponible: [https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/guide\\_de\\_biovigilance\\_2016\\_version1.1.pdf](https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/guide_de_biovigilance_2016_version1.1.pdf)

## Annexe

### Transplantations dérogatoires : récapitulatif des conditions de prélèvement et de greffe d'organes à partir de donneurs porteurs de marqueurs des virus VIH, VHB, VHC

#### Virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

Donneur	VIH1+ ou VIH2+
Receveur	VIH1+ ou VIH2+
Particularités pour le donneur	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dossier soumis à un collège d'experts spécifique placé auprès de l'Agence</li> <li>• CD4 ≥ 500 depuis plus de 6 mois</li> <li>• &lt; 50 copies d'ARN par PCR ultrasensible</li> <li>• Traitement antirétroviral stable depuis 12 mois (historique complet)</li> <li>• Sérologie HHV8</li> <li>• Biopsie rénale</li> <li>• DFG &gt; 80 ml/min/1,73m<sup>2</sup></li> <li>• Albuminurie d'ordre physiologique</li> <li>• Absence de tubulopathie</li> <li>• Absence de polymorphisme APOL1 à risque pour les populations ciblées</li> </ul>
Particularités pour le suivi du receveur	CD4, PCR ARN VIH lors de la transplantation, à 3 mois puis tous les ans Biovigilance en cas d'effet indésirable

#### Virus de l'hépatite B (VHB)

Donneur	Ac anti-HBc+ Ac anti-Hbs-		Ac anti-HBc+ Ac anti-Hbs+
	Ag HBs+ et/ou DGV VHB positive Traitement transitoire à discuter au cas par cas pour obtenir une réplication virale négative en vue d'un don Dossier soumis à un collège d'experts spécifique placé auprès de l'Agence	Ag HBs- et DGV VHB-	
Receveur	Contre-indication si donneur virémique	Ac anti-HBs positif après vaccination ou infection Avec ou sans prophylaxie VHB pendant 1 an Biovigilance en cas d'effet indésirable	Transplantation <u>non dérogatoire</u> possible chez tous les receveurs

#### Virus de l'hépatite C (VHC)

Donneur	VHC+ DGV VHC négative avec guérison confirmée	VHC+ DGV VHC négative, guérison non confirmée	VIH et VHC+ DGV VHC négative avec guérison confirmée
Receveur	VHC+ ou VHC-	VHC+	VIH+ VHC+ ou VHC-
Particularités pour le donneur	Dossier soumis à un collège d'experts spécifique placé auprès de l'Agence Échographie hépatique, fibrotest, bilan biologique hépatique, bilan d'hémostase, dosage de l'αFP Le score Métavir doit être strictement inférieur à F2.		
Particularités pour le suivi du receveur	DGV VHC lors de la transplantation, puis tous les 6 mois pendant 2 ans. Biovigilance en cas d'effet indésirable		



## 3. Aspects éthiques

Olivier Bastien, Sadek Beloucif, Christophe Legendre, Jean Riondet, Marc Grassin, Maryvonne Hourmant, Pierre Mongiat-Artus

### 3.1. Principes éthiques du don

#### 3.1.1. Bienfaisance et suivi à long terme

En situation de soins, le médecin s'efforce de garantir la bienfaisance en maximisant le bénéfice qu'il apporte (et minimisant les risques liés à la thérapeutique), tout en respectant l'autonomie et la liberté de décision des personnes. Cependant, la question des greffes entre vivants place, de fait, le médecin comme un tiers obligé entre le donneur et le receveur. Les relations de consentement, nées initialement d'une relation de type binaire entre deux personnes, évoluent nécessairement dès lors qu'il s'agit d'une intervention demandée en faveur d'un autre, avec l'intervention d'une tierce personne. Ici, le rôle du médecin dépasse celui d'un simple intermédiaire puisqu'il réalise un lien privilégié dans la recherche du consentement entre donneur et receveur. Son analyse de la situation, tant médicale qu'éthique, doit s'efforcer d'être complète, en insistant particulièrement sur la qualité de l'information due à *toutes les parties*, sans laisser de parts d'ombres qui ne manqueraient pas d'exacerber, avec le temps, les possibles conflits. Il est à remarquer qu'il y a très peu de contentieux juridiques, mais plus des difficultés psychologiques ou relationnelles qui ne sont pas toujours prises en compte.

Les diverses conventions internationales comme la déclaration d'Istanbul ont insisté sur la nécessité d'un suivi des donneurs à long terme [1]. Les équipes de transplantation doivent prendre en considération le risque d'un manque de suivi à moyen et long terme lorsque le donneur réside dans un pays où n'existe pas de système d'assurance maladie et où les structures de soins sont défailtantes. Scandiatransplant, réseau regroupant les hôpitaux du Danemark, de Finlande, d'Islande, de Norvège et de Suède pratiquant des greffes d'organes, propose, sans l'imposer, de renoncer à la greffe si le suivi à long terme du donneur vivant n'est pas garanti.

#### 3.1.2. Encadrement juridique et gratuité

L'article 16-3 du code civil prescrit qu'« il ne peut être porté atteinte à l'intégrité du corps humain qu'en cas de nécessité médicale pour la personne ou à titre exceptionnel dans l'intérêt thérapeutique d'autrui. Le consentement de l'intéressé doit être recueilli préalablement. ».

Dans son état actuel, les principes généraux de la loi sont :

- Inviolabilité du corps humain : un consentement donné est révocable à tout moment.
- Interdiction de toute publicité en faveur d'une personne ou d'un organisme.
- Non-patrimonialité du corps humain : gratuité du don.
- L'anonymat entre donneur et receveur (les prélèvements à partir de sujets en état de mort encéphalique étant les plus fréquents) et des principes de sécurité sanitaire complètent les termes généraux de la loi.

L'objectif de la non-patrimonialité s'étend à toute relation financière entre donneur et receveur, mais aussi avec le médecin. La majorité des pays ont ainsi concentré ou réservé la pratique de la greffe dans des hôpitaux sans but lucratif. Le besoin de développement de la greffe, socialement et humainement plus favorable que les traitements de substitution, peut induire une pression pour des mesures incitatives, voire des compensations (assurances, statut spécifique ou même paiement pour l'acte de don comme dans certains pays). Ces mesures incitatives ont un impact [2] sur le développement de cette pratique. En France, le donneur

est protégé par la loi, y compris en prenant en charge tous les frais occasionnés durant cette période (transport, perte de salaire, etc.). On parle de neutralité financière, non de rémunération.

### 3.1.3. Don et contre-don

Les prélèvements d'organes sur donneur vivant font ainsi l'objet d'un encadrement juridique très précis et la loi a assigné des limites très strictes à la transplantation avec donneur vivant. Limité à père, mère et enfants en 1994, le don pouvait concerner les couples mariés, de manière dérogatoire, mais seulement en cas d'urgence. Lors de la révision des lois de bioéthique en 2004, le cercle des donneurs potentiels a été élargi à l'ensemble de la famille (« *au conjoint du receveur, à ses frères ou sœurs, à ses fils ou filles, ses grands-parents, ses oncles et tantes, ses cousins germains et cousines germaines ainsi qu'au conjoint du père ou de la mère du receveur* ») et « *à toute personne apportant la preuve d'une vie commune d'au moins deux ans avec le receveur* ». Cette dernière disposition, qui implique une relation étroite et stable, est vue comme un garde-fou contre toute tentative de marchandisation du corps. Elle est de la responsabilité propre du magistrat.

De nombreux psychologues ont décrit le processus de don, les conséquences psychologiques et les modifications potentielles engendrées par ce don [3–7], qui peut être vécu comme une dette et nécessiter un contre-don. Lorsque plusieurs donneurs sont possibles, le choix du donneur est parfois simple sur le plan médical (compatibilité immunologique la meilleure), mais les paramètres relationnels ou affectifs sont souvent pris en compte. Par exemple, si le conjoint exprime clairement être donneur et ne pas vouloir faire courir de risque à un enfant, l'argument est facilement recevable. Entre frères et sœurs, la décision est plus difficile, hormis les critères médicaux, et on peut s'interroger ou proposer un suivi psychologique pour mieux appréhender les modifications potentielles des liens familiaux.

L'évolution de la société elle-même, avec l'élargissement des liens familiaux, soulève la question de la spécificité du don de parent à enfant, qui ne nécessite pas d'autorisation du comité donneur vivant, sauf avis du magistrat, mais une simple information. Le statut juridique de la parentalité n'est pas le statut biologique. Ainsi, pour des enfants adoptés, les deux parents ont un droit alors que dans un cadre familial recomposé ou lorsque les parents vivent séparés, il arrive parfois qu'un seul parent soit reconnu.

C'est le libre consentement du donneur qui doit être recherché, ainsi que l'absence de risque psychologique induit par le don.

### 3.1.4. Autodétermination, don altruiste et notion d'utilitarisme

L'obtention d'un consentement libre et éclairé étant une condition absolue, aucun prélèvement n'est autorisé sur des sujets majeurs incapables ni sur les mineurs (réserve faite, pour ces derniers, du cas très particulier du don de moelle osseuse entre frères et sœurs). Le consentement nécessite une information la plus complète possible sur le parcours de soins, les risques, les modalités de la chirurgie et de prise en charge de la douleur, le suivi et la transmission à l'Agence de la biomédecine des données de suivi.

Afin d'insister sur la protection des sujets, la loi pose des exigences particulières au consentement. Il est affirmé auprès d'un magistrat et d'un comité d'experts, instances qui l'authentifient. Le consentement est révocable à tout moment. Les comités d'experts donneur vivant ont pour mission de protéger les personnes sur qui un prélèvement est envisagé. Le non-respect des conditions relatives au consentement fait même l'objet de possibles sanctions pénales. Ainsi, ces situations particulières de don d'organes entre vivants, loin d'affaiblir les fondements philosophiques de la loi garante de l'inviolabilité du corps, de par les dispositions législatives prises pour encadrer ces pratiques, les renforcent.

En France, le don altruiste n'est pas autorisé à la différence de beaucoup de pays anglo-saxons. Ceux-ci l'utilisent surtout pour induire ou commencer des chaînes de dons croisés, puisqu'il n'y a pas de greffe en retour, mais une très bonne compatibilité. Par contre, le don d'ovocytes est autorisé en France. Il s'approche du don altruiste, tout en ayant un risque, bien que minime, à la différence du don de sang. Il est entendu, par ailleurs, que le don altruiste ne doit inclure aucun échange d'argent – en fait, ce point particulier est une des raisons de la réserve vis-à-vis du don altruiste dans différents pays (crainte de paiements cachés). Certains

considèrent que ces donneurs, prêts à un geste « autosacrificiel », pourraient être psychologiquement fragiles, alors que d'autres y voient un lien gagnant-gagnant avec la société [8].

Enfin, la notion d'utilitarisme est aussi évoquée dans ce contexte, puisque l'intérêt de la société est de favoriser le don du vivant. Jusqu'où peut-on alors aller ? Cette notion est questionnée lorsqu'on élargit les critères d'acceptabilité ou que l'on autorise les greffes dérogatoires (avec marqueur viral, dans certains contextes, lorsqu'un receveur est également porteur de ce marqueur). En France, les modifications des scores ou des règles d'attribution des greffons sont soumises à l'approbation du conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine et publiées au Journal officiel. La composition de cette instance originale et indépendante créée par la loi est conçue sur un principe mixte entre comité d'éthique et représentation de la société civile.

### **3.1.5. Traçabilité de l'information et des décisions au sein de l'équipe**

Le recueil du consentement du donneur se fait par écrit devant le président du tribunal judiciaire, ou le magistrat désigné par lui. L'original de l'acte est conservé au greffe du tribunal et la copie est transmise via l'Agence de la biomédecine au directeur de l'hôpital où s'effectuera le prélèvement. Il s'agit bien, même si le consentement est libre parce qu'il est éclairé, de tenter de renforcer les garanties pour toutes les parties.

Auparavant, le choix du donneur, sa sélection et son bilan très complet qui suit les recommandations nationales issues des recommandations des sociétés savantes font l'objet d'un dossier médical hospitalier et d'un dossier informatisé transmis à l'Agence de la biomédecine, elle-même assurant le secrétariat des comités donneur vivant. Ce travail de traçabilité, souvent insuffisamment interconnecté sur le plan informatique, nécessite du temps et des moyens. Il est pourtant fondamental de disposer d'un dossier transparent traçant les différents avis tout au long du parcours du donneur, tant du chirurgien, de l'anesthésiste que du psychologue, c'est-à-dire, au final, de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Les recommandations ont formalisé les critères d'acceptabilité, mais l'âge des donneurs comme des receveurs augmentant, les dossiers sont parfois complexes. Cela implique une décision collégiale en staff, laquelle n'est pas exempte de questionnements éthiques (leadership, charisme du chef) et une méthodologie de réunion. Cette méthodologie et la traçabilité de cette réunion doivent être exemplaires tant en cas d'acceptation que de refus d'un donneur. Le refus par une équipe médico-chirurgicale doit être motivé et explicité au donneur [9] et l'avis d'une deuxième équipe lui être proposé. Ce second avis peut être justifié par la nécessité de recourir à une équipe experte sur un domaine. Une information loyale envers le donneur est alors nécessaire. Dans ces situations, un second avis auprès d'une équipe reconnue pour son expertise dans ce domaine pourrait être systématiquement proposé, de manière active et facilitatrice.

À l'inverse, pour ce qui est de la décision du comité donneur vivant, la loi [10] a prévu de protéger l'expression libre du donneur en ne traçant aucune déclaration et en ne motivant aucune décision du comité. En cas de refus du comité, un comité d'appel ne pourrait pas être organisé sans risque éthique, un second passage devant le comité ne peut donc reposer que sur une modification de la situation.

## **3.2. Notion de consentement libre et éclairé**

### **3.2.1. Vulnérabilité**

Le consentement libre et éclairé suppose la liberté de refus et donc l'absence de pression possible sur cette décision. La vulnérabilité rend parfois impossible cette liberté de décision. La vulnérabilité peut être psychologique, sociale, culturelle ou financière. Un conflit armé, un statut juridique incertain, une situation d'exil peuvent aussi, dans certains cas, être pris en compte. La proposition de *global kidney exchange* entre pays développés et pays en voie de développement n'a pas été retenue en Europe pour ces raisons [11]. Néanmoins, le don ou l'affection portée à un proche n'est pas forcément en lien avec une situation de précarité. C'est probablement par les regards croisés de plusieurs personnes indépendantes ayant des compétences différentes que cette évaluation peut être faite au mieux, et toujours dans l'intérêt du donneur. La structure

mentale tant du donneur que du receveur est, entre autres, habituellement caractérisée par la peur du risque, voire son aversion pour celui-ci. Une telle aversion doit être évaluée pour adapter les offres de soins à chacun des patients, tant le donneur que le receveur.

### **3.2.2. Réassurance (reformulation, compréhension, barrière de la langue), délai de réflexion laissé au donneur**

La reformulation en des termes appropriés, clairs, précis, mais compréhensibles par le donneur selon son niveau de connaissance, est l'enjeu de la réassurance. Elle peut s'appuyer sur les règles de « littératie en santé » établies et publiées [9].

Les éléments qui améliorent la compréhension de tous les patients sont :

- une information quantitative, neutre,
- l'utilisation du taux de risque global,
- l'utilisation de risques absolus et non relatifs,
- la formulation positive et négative de chaque option,
- la présentation dans « un sens » et dans « l'autre sens » lors d'une comparaison de deux options,
- la comparaison avec les risques naturels,
- le recours à des supports visuels, idéalement des pictogrammes (et des pictogrammes combinés lorsqu'il existe plusieurs options).

L'information est, de fait, prodiguée par de multiples personnes tout au long du parcours de soins : médecins successifs, infirmière de coordination de greffe, patient expert, comité donneur vivant. Le délai du bilan, qui est souvent jugé trop long par les candidats au don, offre en raison même de sa durée une période de réflexion pour le donneur et permet la réassurance. Si la langue constitue une barrière, l'Agence de la biomédecine doit fournir un interprète officiel au comité pour recevoir le donneur. Il arrive souvent qu'un interprète accompagne aussi les différentes consultations. Certaines recommandations, en particulier aux États-Unis, estiment que la barrière « complète » de la langue est un facteur de risque pour le receveur en ce qui concerne la compliance et le suivi à long terme. L'inscription en liste d'attente active est d'ailleurs retardée [12]. Il en est probablement de même pour le donneur. L'importance de l'argument linguistique peut se modifier avec le temps ou avec des applications de traduction en ligne, et s'il constitue une précaution, en particulier pour des langues rares, il pourrait être perçu comme une discrimination d'accès à la greffe. La relation médecin-malade doit reposer sur la confiance et la codécision, ainsi que le respect des engagements réciproques. Ce sont, *a posteriori*, des facteurs de satisfaction du donneur [13].

### **3.2.3. Place de l'information externe**

Les patients comme les donneurs ont de plus en plus recours aux sources d'information en libre accès sur internet. Ces ressources peuvent être excellentes et essaient souvent de transmettre une information dans un langage moins technique. Certaines de ces sources sont en lien avec des journalistes ou des sites d'information médicale, d'autres en lien avec des associations de patients. Les services hospitaliers ou les sociétés savantes ont aussi créé leur propre source d'information en ligne. Quelques points éthiques sont régulièrement mis en avant dans toute cette problématique. Tout d'abord, la source et la véracité (ou le contrôle) de l'information ne sont pas toujours transparentes, de même que sa mise à jour. Ensuite, l'appréciation d'un risque est souvent basée sur des notions statistiques complexes. Elles ne sont pas faciles à traduire et peuvent être transmises partiellement, voire en mettant des risques en avant pour favoriser l'audimat. Enfin, on connaît le risque, pour l'usage d'internet, de ne retenir que l'information allant dans son sens. Cela diminue son sens critique et donc sa décision libre et éclairée.

Un avis extérieur non médical, le retour d'expérience d'un patient ressource ou d'un donneur sont autant d'éléments qui peuvent compléter l'information du donneur et l'aider dans son processus de décision, quelle

qu'en soit l'issue, La formation à l'éducation thérapeutique et le choix d'une candidature d'un patient ressource sont essentiels pour garantir une information de qualité.

### 3.3. Équité et don du vivant

#### 3.3.1. Accès à l'information, aux équipes de prélèvement et de greffe, à l'expertise

L'accès à l'information sur l'existence de la possibilité d'un don du vivant est la première étape indispensable de la transplantation avec donneur vivant. Si des campagnes nationales et dans les médias sont faites chaque année, il n'est jamais certain que toutes les personnes concernées aient été informées. Des campagnes tests ont été faites dans les points d'attente en santé (par affiches ou vidéos). Ces campagnes ont par ailleurs un coût et nécessitent donc des moyens financiers dans une démarche qui se veut libre de toute contrainte financière. Le reproche théorique d'une forme de pression utilitariste sociale doit s'effacer devant la notion d'amorce de dialogue qui permettra d'aborder le sujet de la faisabilité du don du vivant avec l'équipe médicale et d'envisager une information plus complète. Le développement des déserts médicaux doit aussi mettre l'attention sur l'égalité de l'information.

L'accès aux équipes de prélèvement et de greffe est la deuxième étape de ce type de transplantation. Il peut poser le problème de l'équité d'accès, en raison de l'hétérogénéité territoriale des professionnels même si toutes les régions ont une équipe référente, en métropole comme dans les départements d'outre-mer. Le rôle du chirurgien, quelle que soit sa spécialité, est majeur pour limiter les complications vasculaires. Si l'on veut augmenter cette activité de greffe avec un donneur vivant, il convient donc de former à un très haut niveau les futurs chirurgiens de transplantation. Des contrôles et l'analyse de l'accès à la transplantation rénale et au don du vivant sont régulièrement effectués par l'Agence de la biomédecine [14], en particulier avec le registre REIN que la France a la chance d'avoir mis en place. Parmi les indicateurs d'accès, il est important de bien différencier les critères pris en compte pour le début de l'inclusion et l'état final (maladie stade IV, début de la dialyse, inscription préemptive ou non, contre-indication temporaire ou non), car les chiffres d'accès seront très différents. Par ailleurs, le ratio du nombre de dialysés sur le nombre de greffés parfois évoqué n'est pas un bon indicateur, puisque les pays ou régions qui limitent l'accès à la dialyse ont le meilleur taux, alors que cette limitation va à l'encontre de l'intérêt du patient.

La complexité des dossiers, souvent de cas particuliers ou singuliers, pose la question de l'expertise, voire de la contre-expertise, par une seconde équipe si aucune solution n'est trouvée. L'analyse est éclairée par les recommandations nationales et doit prendre en compte à la fois les progrès scientifiques et le respect des principes de l'éthique [15]. L'expertise par une seconde équipe peut aussi être nécessaire dans le cas d'un adolescent pour lequel il faut choisir entre équipe adulte ou pédiatrique ou encore d'exigences particulières de patients (témoin de Jéhovah par exemple). Enfin, si la retransplantation est de plus en plus pratiquée, les transplantations combinées (rein-cœur, rein-foie...) ou à risque immunologique sont également des situations demandant une expertise.

Une autre question concerne la qualité de vie des donneurs vivants. Engager un donneur vivant dans un prélèvement d'organe suppose d'assurer un suivi médical de qualité dont l'objectif est de préserver son état de santé et d'anticiper sa possible dégradation. En outre, il s'agit de s'assurer que la qualité de vie du donneur ne sera pas altérée ou dégradée du fait du don.

Le risque d'un manque de suivi à moyen et long terme est élevé lorsque le donneur réside dans un pays où n'existe pas de système d'assurance maladie et où les structures de soins sont défectueuses. Scandiatriplant discute le renoncement à la greffe si le suivi à long terme du donneur vivant n'est pas garanti. S'il est difficile d'anticiper les incidences psychosociales réelles pour un individu et d'en faire un argument d'exclusion, il est néanmoins possible d'évaluer les conditions de suivi post-don acceptables pour le donneur. Elles doivent pouvoir être précisées et garanties par les équipes, en amont de la prise en charge. Les recommandations très exigeantes pour une bonne pratique doivent être identiques pour tous. Les questions éthiques et pratiques

sont difficiles : jusqu'où pouvons-nous tolérer des distorsions lorsqu'un niveau de garantie de suivi n'est pas avéré ?

### 3.3.2. Le don croisé

Le principe du don croisé repose, lorsque des couples donneur-receveur potentiels sont incompatibles, sur l'échange de greffons rénaux entre plusieurs couples. Sur un plan méthodologique, on peut distinguer les échanges au sein de boucles fermées (à 2, 3 ou 4 paires donneur-receveur) ou de chaînes, mais il n'y a pas de différence sur le plan éthique. Deux principes sont en apparence opposés : celui de l'échange équilibré, donc sans rupture de cet échange, faute de quoi un receveur peut avoir été greffé tandis qu'un ou plusieurs autres ne pourraient plus l'être, et le principe du consentement libre, qui implique la possibilité pour un donneur de se rétracter à n'importe quel moment. Le premier principe protège la société, le second le donneur. Chaque organisation a essayé de trouver un équilibre. Les États-Unis ont autorisé des chaînes parfois très importantes, non anonymes, avec la possibilité d'y inclure un donneur altruiste présenté comme un « héros ». La France avait à l'inverse un système d'échange simple à deux paires donneur-receveur synchronisé, anonyme et sans donneur altruiste. Ce type d'échange s'est avéré très rare en pratique. De fait, certaines équipes ont privilégié les greffes immunologiquement à risque (dites incompatibles) que les traitements antirejet lourds ont rendues possibles. Le problème éthique que cette pratique pose est la non-information des patients sur la possibilité de don croisé. Devant l'échec du modèle à deux paires, la loi de bioéthique de 2021 a élargi les pratiques autorisées en France, permettant des échanges anonymes impliquant jusqu'à 6 paires, avec la possibilité d'introduire dans la chaîne, non pas un donneur vivant altruiste, mais un donneur décédé. L'objectif est un meilleur appariement pour un meilleur résultat à long terme. Les simulations de l'évolution de cette loi permettent d'apprécier l'augmentation de l'accès à une greffe compatible par le don croisé [16]. Une information sur le don croisé et les techniques de désimmunisation doit être donnée à tous les couples donneur-receveur avant de s'orienter vers une greffe ABO-incompatible ou HLA-incompatible avec anticorps anti-HLA dirigés contre le donneur (DSA) préformés, de façon à asseoir une décision partagée libre et éclairée.

En cas de don croisé, il est primordial de tout mettre en œuvre pour que le chirurgien qui greffera le rein prélevé par un autre chirurgien ait confiance en son confrère et d'assurer une meilleure homogénéité des pratiques, une ischémie réduite malgré le temps de transport et une faible incidence de complications.

## Références

1. Domínguez-Gil B, Danovitch G, Martin DE, López-Fraga M, Van Assche K, Morris ML, et al. Management of Patients Who Receive an Organ Transplant Abroad and Return Home for Follow-up Care: Recommendations From the Declaration of Istanbul Custodian Group. *Transplantation*. janv 2018;102(1):2-9.
2. Siddique AB, Apte V, Fry-Revere S, Jin Y, Koizumi N. The impact of country reimbursement programmes on living kidney donations. *BMJ Glob Health*. août 2020;5(8):1-9.
3. Laporte E & Bazin JE. Greffe rénale à partir d'un donneur vivant : la liberté du patient de disposer de son corps face au sentiment de dette. *Éthique Santé*. 1<sup>er</sup> mars 2020;17(1):3-8.
4. Ralph AF, Butow P, Craig JC, Wong G, Chadban SJ, Luxton G, et al. Living kidney donor and recipient perspectives on their relationship: longitudinal semi-structured interviews. *BMJ Open*. 4 avr 2019;9(4):12p.
5. Meyer KB, Bjørk IT, Wahl AK, Lennerling A, Andersen MH. Long-term experiences of Norwegian live kidney donors: qualitative in-depth interviews. *BMJ Open*. 16 févr 2017;7(2):6p.
6. Andersen MH, Bruserud F, Mathisen L, Wahl AK, Hanestad BR, Fosse E. Follow-up interviews of 12 living kidney donors one yr after open donor nephrectomy. *Clin Transplant*. nov-déc 2007;21(6):702-709.
7. Agerskov H, Bistrup C, Ludvigsen MS, Pedersen BD. Experiences of living kidney donors during the donation process. *J Ren Care*. juin 2018;44(2):96-105.
8. Sacco, F. Qui veut mon rein ?. Enquête sur les donateurs altruistes. Suisse: Médecine & Hygiène, RMS; 2022. 216p.
9. Ruel J, Allaire C, Kass B, Brumagne A, Delamplé A, Grisard C, et al. Communiquer pour tous: Guide pour une information accessible [En ligne]. Saint Maurice: Santé Publique France; 2018. 116p. Disponible: <https://www.santepubliquefrance.fr/docs/communiquer-pour-tous-guide-pour-une-information-accessible>
10. Code de la santé publique - Chapitre Ier : Prélèvement sur une personne vivante - Articles L1231-1 à L1231-4). 1231-1 à 1231-4. 4 août 2021.

11. Ambagtsheer F, Haase-Kromwijk B, Dor FJMF, Moorlock G, Citterio F, Berney T, et al. Global Kidney Exchange: opportunity or exploitation? An ELPAT/ESOT appraisal. *Transpl Int.* sept 2020;33(9):989-998.
12. Talamantes E, Norris KC, Mangione CM, Moreno G, Waterman AD, Peipert JD, et al. Linguistic Isolation and Access to the Active Kidney Transplant Waiting List in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol.* 7 mars 2017;12(3):483-492.
13. Menjivar A, Torres X, Paredes D, Avinyo N, Peri JM, De Sousa-Amorim E, et al. Assessment of donor satisfaction as an essential part of living donor kidney transplantation: an eleven-year retrospective study. *Transpl Int.* déc 2018;31(12):1332-1344.
14. Bastien O, Pastural-Thaunat M, Savoye E. Accès à la transplantation rénale et don du vivant. *Bull Académie Natl Médecine.* 1<sup>er</sup> févr 2020;204(2):165-168.
15. Timsit MO, Kleinclauss F, Mamzer Bruneel MF, Thuret R. Le donneur vivant de rein. *Prog En Urol.* 1<sup>er</sup> nov 2016;26(15):940-963.
16. Combe J, Hiller V, Tercieux O, Audry B, Baudet J, Malaquin G, et al. Perspectives pour une évolution du programme de don croisé de reins en France. *Néphrologie & Thérapeutique.* 1<sup>er</sup> juil 2022;18(4):270-277.

## 4. Parcours et information

Myriam Pastural, Céline Meidinger, Éléonore Daux, Valérie Moal, Laure Esposito, Antoine Thierry, Alexandre Hertig, Marie-Alice Macher

### 4.1. Information du patient atteint de maladie rénale chronique

#### 4.1.1. Quand et comment délivrer l'information concernant la transplantation rénale au patient atteint de maladie rénale chronique ?

Le guide du parcours de soins pour la maladie rénale chronique (MRC) publié par la Haute Autorité de santé (HAS) en 2021 [1] recommande une information 12 à 18 mois avant le besoin de suppléance chez des patients dont la pente de dégradation du débit de filtration glomérulaire (DFG) laisse prévoir un DFG estimé inférieur à 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> dans les 12 à 18 mois à venir, afin de permettre au patient de faire un choix éclairé, en référence à la recommandation de bonne pratique *Transplantation rénale – Accès à la liste nationale d'attente*, 2015 [2].

Un des avantages d'une greffe avec donneur vivant est la programmation de la chirurgie et la réduction du temps d'attente comparée à une greffe avec donneur décédé. Si l'évaluation d'un donneur vivant a été suffisamment anticipée, la transplantation peut être réalisée sans recours au traitement par dialyse pour le receveur [3].

L'information concernant la transplantation rénale à partir d'un donneur vivant devrait être anticipée :

- Tous les patients atteints d'une MRC évolutive de stade 4, pour lesquels les professionnels peuvent anticiper un besoin de suppléance ou un DFG < 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> dans les 12 à 18 prochains mois, doivent être informés sur l'ensemble des traitements de suppléance et la prise en charge sans dialyse envisagée ou traitement dit « conservateur » [4].
- L'information en vue d'une transplantation rénale préemptive avec donneur vivant doit être délivrée lors de la présentation des différents traitements de suppléance.
- Une vigilance doit être apportée aux déterminants sociaux qui impactent l'accès à une transplantation avec donneur vivant (âge, genre, niveau d'éducation et précarité) pour offrir un accès équitable à l'ensemble des patients.
- Si le patient est en dialyse, s'assurer qu'il est informé des possibilités de transplantation rénale, avec donneur vivant ou décédé, et qu'il a compris si celle-ci constitue pour lui une alternative à la dialyse.
- Proposer à tout patient de participer à un programme d'éducation thérapeutique structuré multiprofessionnel sur des différents traitements de suppléance, en l'invitant à être accompagné d'un ou plusieurs de ses proches. À défaut d'un programme d'éducation thérapeutique, il est recommandé que l'information soit délivrée oralement et complétée par divers supports écrits, visuels ou numériques ; adaptée au stade d'évolution de la maladie et à la situation singulière du patient ; datée, tracée et actualisée dans le dossier du patient.
- Proposer à tout patient de se rapprocher d'associations d'usagers afin d'échanger avec d'autres patients sur leurs expériences et éclairer les décisions qu'il aura à prendre avec les professionnels de santé.
- Proposer un entretien avec un psychologue clinicien.

Pour faciliter le partage de la décision du mode de suppléance, la HAS a développé une démarche intitulée : « Méthode pour DÉCIDER ensemble d'un mode de suppléance rénale »[3].



### **4.1.2. Contenu de l'information à délivrer au patient atteint de MRC éligible à une transplantation rénale**

Les Informations à délivrer et à échanger avec le patient atteint de MRC éligible à une transplantation rénale concernent :

- les étapes du bilan pré-transplantation et les contre-indications éventuelles ;
- le cercle des donneurs vivants potentiels prévu par la loi ;
- le don croisé et les autres possibilités thérapeutiques en cas de donneur vivant incompatible ;
- les bénéfices et les risques des transplantations avec donneur décédé, vivant compatible et incompatible, ainsi que des transplantations préemptives, en termes de :
  - qualité de vie, espérance de vie ;
  - survie des greffons ;
  - risques de complications et de décès ;
  - incertitudes et risques d'échec de la transplantation avec donneur vivant compatible et incompatible ; risque de récurrence de certaines maladies initiales
  - contraintes liées au traitement et au suivi ;
  - conséquences sur son autonomie, ses activités socioprofessionnelles, ses relations sociales, affectives et sexuelles, sur son projet de parentalité, son fonctionnement psychologique, ses ressources financières ;
  - modalités et généralités du parcours d'un candidat donneur vivant ;
  - possibilité de maintien ou de suspension sur la liste d'attente active de transplantation à partir de donneur décédé, durant le parcours pré-don du donneur vivant potentiel.

Tout au long du parcours, il est recommandé d'actualiser, en fonction des résultats des examens effectués, les informations données au préalable au patient, afin de discuter avec lui des nouvelles décisions à prendre.

### **4.1.3. Comment promouvoir le don**

#### **4.1.3.1. Campagnes nationales et outils d'information**

Parmi ses missions, l'Agence de la biomédecine promeut et développe l'information sur le don, le prélèvement et la greffe d'organes, de tissus et de cellules. À ce titre, l'information du grand public vis-à-vis des possibilités de greffes rénales à partir de donneurs vivants lui incombe.

Chaque année, l'Agence de la biomédecine mène une campagne nationale de sensibilisation sur le don du rein de son vivant destinée au grand public. Cette campagne est habituellement précédée d'une conférence de presse. L'objectif est d'attirer l'attention sur la fréquence des maladies rénales dans la population et de présenter la greffe rénale à partir d'un donneur vivant, lorsqu'elle est possible, comme le meilleur traitement de suppléance de l'insuffisance rénale chronique terminale.

Les campagnes reposent sur différents médias (télévisuels, radiophoniques, presse écrite et réseaux sociaux) et sont préalablement testées auprès d'un panel représentatif de citoyens. Des mesures d'impact sont ensuite réalisées, mais il est difficile d'établir un lien direct avec l'évolution de l'activité.

Les limites de ces outils résident dans le fait que ce sont avant tout des personnes déjà sensibilisées qui y recourent. Les évolutions technologiques devraient permettre une meilleure diffusion de l'information.

Le milieu associatif joue également un rôle essentiel dans ce dispositif.

De nombreuses associations de patients sont actives avec différents documents, actions de communication et temps d'échanges collectifs, détaillés sur leur site internet :

AIRG	<a href="http://airg-france.fr">airg-france.fr</a>
France ADOT	<a href="http://france-adot.org/associations-sur-don-organes">france-adot.org/associations-sur-don-organes</a>
France REIN	<a href="http://francerein.org">francerein.org</a>
Greffe de Vie	<a href="http://greffedevie.fr/">greffedevie.fr/</a>

Greffes+	<a href="http://greffeplus.fr">greffeplus.fr</a>
RENALOO	<a href="http://renaloo.com">renaloo.com</a>
TRANS-FORME	<a href="http://trans-forme.org/8-association-trans-forme">trans-forme.org/8-association-trans-forme</a>
AFFDO	<a href="http://affdo.fr">affdo.fr</a>

Différents outils sont également mis à disposition par l'Agence de la biomédecine :

- des messages d'information publiés dans les médias et les réseaux sociaux ;
- des tutoriels sur différents sites internet ;
- des films et témoignages sur le site [dondorganes.fr](http://dondorganes.fr) ou sur la chaîne YouTube [youtube.com/@DonOrganeBiomedecine/featured](https://youtube.com/@DonOrganeBiomedecine/featured) ;
- documents d'information ou affiches de sensibilisation produits par l'Agence de la biomédecine, destinés au grand public, aux donneurs ou aux professionnels de santé, disponibles en téléchargement ou à la commande ([agence-biomedecine.fr/Commande-de-documents-26](http://agence-biomedecine.fr/Commande-de-documents-26)) ;
- un guide d'aide aux patients pour aborder le don avec leurs proches disponible gratuitement sur son site internet ([agence-biomedecine.fr/Commande-de-documents-26](http://agence-biomedecine.fr/Commande-de-documents-26)) ;
- les résultats d'enquêtes sur la qualité de vie des donneurs vivants de rein ([agence-biomedecine.fr/Donneurs-vivant-de-rein-enquetes](http://agence-biomedecine.fr/Donneurs-vivant-de-rein-enquetes)).

Enfin, les programmes de l'Éducation nationale en sciences de la vie et de la terre comportent le thème « corps humain et santé » avec en sous-thème « le fonctionnement du système immunitaire humain ». Si l'enseignement des transplantations d'organes, tissus ou cellules n'est pas explicite, de nombreux élèves et/ou professeurs choisissent de développer ce sujet lors d'exposés.

#### **4.1.3.2. Les professionnels de santé**

Faute de pouvoir cibler directement les proches de patients atteints de maladies rénales chroniques, les campagnes visent à sensibiliser le grand public, mais aussi et de manière plus spécialisée, les professionnels de santé au sens large (médecins généralistes, infirmières, pharmaciens, biologistes...). Pour les sensibiliser, différents moyens sont sollicités (logiciel de prescription, revues médicales...). Les professionnels bénéficient, chaque année, d'une communication spécifique par le biais de l'Agence de la biomédecine.

Le plan greffe 2022-2026 [5] prévoit de sensibiliser des médecins traitants par le biais des conseils départementaux.

Ce plan définit également un axe de formation des professionnels à la pratique de la greffe à partir de donneurs vivants. Les actions ciblées sont :

- le renforcement de la formation du personnel paramédical (infirmiers coordinateurs de greffe et infirmières en pratique avancée) ;
- la formation aux spécificités chirurgicales du prélèvement sur donneur vivant (écoles de chirurgie, formation à la chirurgie vasculaire) ;
- la formation des néphrologues au moyen du développement professionnel continu (DPC) par les équipes de transplantation et les sociétés savantes ;
- la sensibilisation des acteurs de la chaîne du prélèvement et de la greffe aux spécificités du prélèvement sur donneur vivant.

#### **4.1.3.3. L'éducation thérapeutique, les patients ressources, les ateliers de paroles**

Depuis les années 2000, aux Pays-Bas, grâce à des focus groupes [6], les besoins exprimés des patients et de leur famille ont permis d'identifier quatre grandes barrières au don du vivant : une éducation inadéquate ; un refus de connaissances et d'exprimer ces émotions ; une influence sociale et professionnelle ; une mauvaise communication. Au regard de ces obstacles, des solutions pouvaient être apportées, telles qu'une éducation de groupe à domicile, des appels téléphoniques, des programmes d'éducation thérapeutique du patient (ETP) dès les stades précoces de la MRC, des supports d'information divers dont des vidéos. Plus de 88 % des patients atteints de MRC étaient favorables à ce type de démarches.

D'autres études [7–9] ont montré que certaines actions favorisent l'aboutissement d'une démarche de don : la délivrance de l'information par une autre source que le médecin ou l'infirmière, la discussion avec un donneur et entre patients, l'information sur la transplantation rénale reçue, la compréhension de l'information, la levée de la barrière de la langue. D'autres encore [10–12] ont montré l'efficacité d'un programme d'éducation à domicile ou dans un environnement favorable en dehors du système de soins, voire associé à des démarches sociales à domicile, sur la probabilité de poursuivre des démarches vers le don [12].

La famille au premier degré représente 90 % des donneurs vivants : leur accès à l'information sur le don de rein du vivant est essentiel.

Les méthodes d'éducation thérapeutique du patient avec atelier collectif et/ou l'entourage peuvent permettre d'augmenter le taux de discussions et la poursuite de démarches en faveur d'un don en proposant :

- un diagnostic éducatif initial qui permet d'appréhender les difficultés sociales, environnementales et éducatives ;
- des modules spécifiques sur le don du vivant pour mieux appréhender le parcours et le suivi du donneur et du receveur, identifier les ressources, anticiper les démarches administratives et faire valoir leur droit ;
- une évaluation de la compréhension des notions abordées et des acquis.

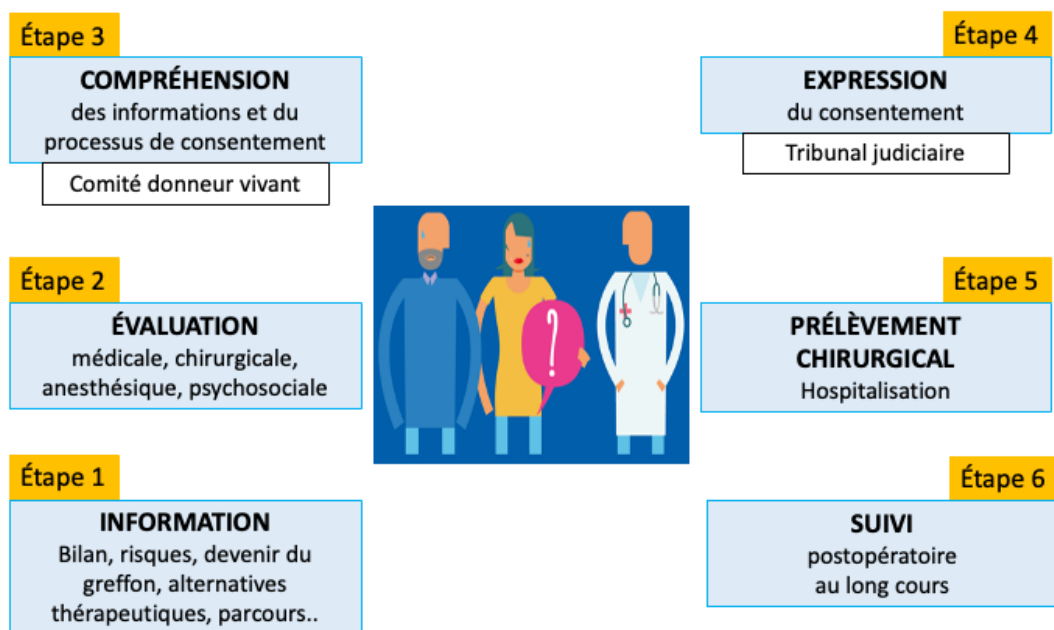
Les méthodes de télémédecine pourraient être testées.

Les patients ressources répondent à une demande des patients d'échanges et de partage d'expérience. Plusieurs projets sont en cours pour préciser la satisfaction et l'impact de ces échanges. Une formation à l'éducation thérapeutique des patients ressources est indispensable, comparable à celle des autres professionnels de santé. Certaines associations de patients proposent des formations complémentaires aux patients ressources volontaires ou après une démarche de cooptation, afin de s'assurer de leur compétences et aptitudes à communiquer autour de la maladie.

## **4.2. Parcours et accompagnement du donneur potentiel**

### **4.2.1. Les étapes incontournables**

Le parcours pré-don doit permettre au candidat donneur et à l'équipe de transplantation d'aboutir *in fine* à une prise de décision. Le donneur doit avoir une vision concrète de ce que sera ce parcours. La démarche et les délais de réalisation doivent être précisément formalisés (Figure 4.1).



**Figure 4.1 : Les étapes du don**

**Étape 1 :** L'information du candidat donneur constitue un soutien à la prise de sa décision. Le devoir d'information est inscrit dans la notion de consentement éclairé.

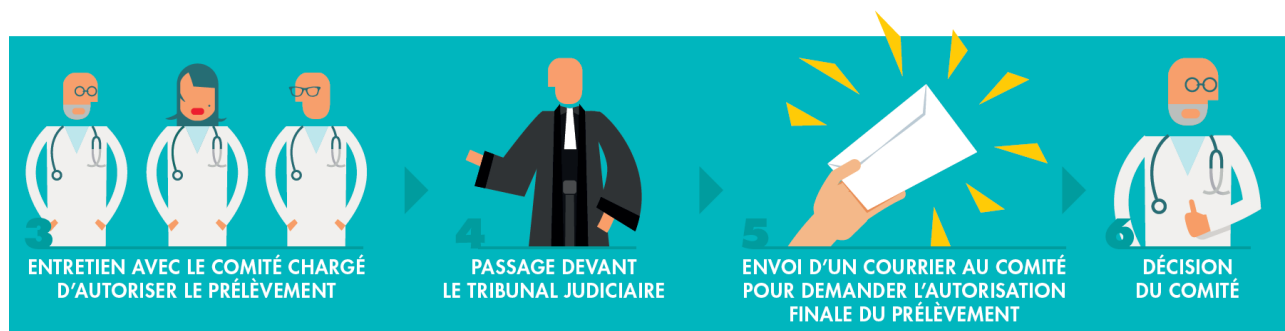
L'information devra être optimale et loyale, à la fois générale sur les avantages et risques du don, le parcours, les examens à réaliser (liste, modalités, objectifs), le devenir du greffon et les différentes alternatives thérapeutiques offertes au receveur, la nécessité de suivi post-don, mais aussi individualisée, prenant en compte les spécificités de chaque donneur et receveur et être adaptée aux capacités de compréhension de chaque candidat donneur, et ce au fur et à mesure de l'avancée dans le parcours [13].

Le donneur pourra s'appuyer sur un support écrit spécifique au service qui pourra lui servir de guide.

**Étape 2 :** Un protocole d'évaluation des donneurs doit exister, adapté au profil du candidat donneur. Les établissements de soins doivent mener une politique de bienveillance et de respect et faciliter le parcours pour l'évaluation des candidats donneurs. L'évaluation médico-chirurgicale et psychosociale du candidat donneur peut être menée parallèlement. Les résultats de l'évaluation feront l'objet de réunion(s) de concertation pluridisciplinaire.

Les résultats des investigations doivent être transmis avec précision et rapidité à l'équipe de transplantation et au candidat donneur. Les donneurs inappropriés doivent être identifiés le plus tôt possible.

**Étapes 3 et 4 :** Deux obligations légales pour le candidat donneur seront son audition par le comité donneur vivant suivie de l'expression de son consentement éclairé devant le président du tribunal judiciaire. L'autorisation du prélèvement est adressée à l'équipe de greffe par le secrétariat national des comités donneur vivant de l'Agence de la biomédecine après réception de la demande du donneur d'autorisation pour le prélèvement, la minute de l'acte judiciaire par lequel est recueilli le consentement du donneur et la décision du comité d'experts.



**Figure 4.2 : Détail des étapes de l'autorisation du prélèvement**

**Étape 5 :** La programmation du prélèvement devrait être facilitée au sein des établissements de santé. La programmation du don et de la transplantation de rein s'effectuera idéalement à la période la plus propice pour les donneurs et receveurs.

**Étape 6 :** Une information sur la nécessité d'un suivi à vie est essentielle. La possibilité de réaliser ce suivi fait partie de l'évaluation du donneur.

#### **4.2.2. L'organisation et la durée du parcours pré-don**

Les aspects organisationnels de l'évaluation varieront d'un centre à l'autre, en fonction des ressources et du personnel disponibles, et d'un candidat donneur à l'autre. Le suivi de l'organisation du parcours pré-don sera placé sous la responsabilité d'un personnel coordinateur identifié pour le candidat donneur en question. Dans la mesure du possible, l'évaluation du candidat donneur sera planifiée pour minimiser les inconvénients pour lui et pour éviter les obstacles inutiles à la procédure.

La flexibilité en termes de délais de réflexion, de planification des consultations et de participation aux examens est utile. Une bonne communication avec le candidat donneur et au sein de l'équipe multidisciplinaire est essentielle. Elle est assurée par le coordinateur, qui est habituellement une IDE de coordination (cf. 4.2.3)

Peu d'études ont été réalisées sur le temps nécessaire pour effectuer l'évaluation d'un donneur vivant de rein en tant que résultat ou en tant qu'axe d'amélioration de la qualité [14,15]. Lorsqu'il était signalé, le temps nécessaire pour terminer l'évaluation variait de 3 mois à plus d'un an [16]. Dans une revue sur l'efficacité de l'évaluation des candidats au don de rein du vivant, il était rapporté que 20 programmes ne se fixaient pas de délai et que 3 à 6 mois étaient considérés comme une fenêtre appropriée par 9 programmes [16].

##### **Quand débiter ?**

Dans les recommandations britanniques, dans le cas d'un don destiné à un receveur connu, son éligibilité probable à la transplantation doit être établie avant de commencer l'évaluation du donneur [17]. Si une évaluation supplémentaire du receveur est requise, une évaluation non invasive du donneur peut être entreprise au cours de cette phase. Lorsque la probabilité de contre-indication du receveur est faible, il est possible de commencer le bilan du donneur en parallèle à l'évaluation du receveur afin de maximiser les chances de transplantation préemptive et d'éviter tout retard inutile.

##### **Quelle durée ?**

L'enquête nationale française sur l'activité de transplantation rénale à partir de donneurs vivants, conduite par L. Durin en 2021 [18], a rapporté que le temps médian entre la première consultation du candidat donneur et le prélèvement rénal est de 6 mois et qu'il a eu tendance à augmenter depuis l'enquête de 2017. Le temps médian entre la saisine du comité donneur vivant et la date d'audition du candidat donneur était de 3,5 semaines. La durée du parcours pré-don du donneur était identifiée comme un frein au développement de l'activité.

Deux études de cohortes multicentriques, une cohorte prospective incluant 16 centres canadiens et australiens (n = 849) et une cohorte rétrospective incluant 5 centres canadiens en Ontario, (n = 1 140), ont permis de préciser la durée moyenne des parcours d'évaluation des donneurs [19]. La durée médiane entre le début de l'évaluation et le don était de 10,3 mois (IQR 6,4-16,7) dans la cohorte prospective (n = 803) et variait significativement selon les centres. La durée d'évaluation dépassait donc 16 mois pour 25 % des donneurs. La durée médiane entre le début de l'évaluation et la date à laquelle le donneur était autorisé à faire un don, était de 7,9 mois (IQR, 4,6-14,1) et la durée médiane entre l'autorisation du don et le don de 0,7 mois (IQR, 0,3-2,4) dans la cohorte prospective (n = 745). Après ajustement, la durée de l'évaluation était plus longue si le donneur était engagé dans un programme de don croisé de 6,6 mois (IQR, 1,6-9,7) et si le receveur était adressé plus tardivement que le donneur (0,9 mois (IQR, 0,8-1) par mois de retard). Dans la cohorte rétrospective, aucune corrélation n'a pu être établie entre la durée de l'évaluation et, d'une part, le nombre de transplantations rénales avec donneurs vivants ou décédés des centres et, d'autre part le nombre d'équivalent temps plein de coordination.

Les responsables du programme de transplantation rénale de Belfast ont estimé que l'évaluation paraclinique en une journée avait été le principal moteur de l'amélioration du taux annuel de transplantations rénales avec donneur vivant en Irlande du Nord, qui est passé d'une moyenne de 4,3 par million d'habitants (pmh) entre 2000 et 2009 à 32,6 pmh entre 2011 et 2015 [15]. Cette évaluation paraclinique est décidée après une sélection des dossiers basée sur les réponses à un questionnaire de santé et sur le dossier médical. Environ un tiers des candidats donateurs qui s'inscrivaient eux-mêmes dans le programme et renvoyaient les questionnaires de santé bénéficiaient de l'évaluation en un jour, et environ 70 % d'entre eux avaient *in fine* donné un rein ou allaient le faire. En adoptant ce modèle d'évaluation en un jour, la durée attendue du processus aboutissant au don suivant le premier contact avec le service était de 2 à 3 mois. La durée observée n'a pas été communiquée, mais ce type d'évaluation était associé à une meilleure expérience globale des donateurs, 94 % des personnes interrogées par la suite considérant que le processus était très bon. On peut opposer à ce modèle l'absence de progression logique de l'évaluation et la possibilité d'investigations inutiles qui auraient pu être évitées dans une approche en plusieurs étapes.

Certaines raisons d'une durée longue de parcours peuvent être totalement justifiées pour réduire les risques du candidat donneur et du receveur : nécessité d'examen supplémentaires après découverte d'une anomalie, ou nécessité de perte de poids, d'arrêt du tabac, de normalisation de la pression artérielle [19–21]. D'autres pourraient être corrigées par une amélioration organisationnelle (grouper les examens, raccourcir les délais d'obtention des résultats, réserver des créneaux de bloc opératoire). Une durée longue d'évaluation peut avoir des conséquences négatives. De nombreux donateurs ont signalé des expériences négatives qui peuvent devenir un obstacle au don [15,22–24]. Par ailleurs, la probabilité d'événements concurrents, comme la transplantation rénale à partir d'un donneur décédé qui prive le receveur d'une opportunité d'une greffe de meilleure qualité, ou l'aggravation de l'état de santé du receveur devenant inéligible, est augmentée [25–27]. Enfin, les coûts liés à la maladie du receveur persistent pour le système de soins.

Le candidat donneur doit disposer de suffisamment de temps pour examiner les informations fournies tout au long du parcours pré-don, car cela est nécessaire pour décider s'il souhaite faire un don ou non et que son consentement soit éclairé. La durée optimale n'est pas bien définie et peut varier selon les caractéristiques du donneur. Certains programmes de transplantation exigent que tous les candidats donateurs disposent d'une période minimale de réflexion [28].

Les recommandations britanniques proposent un modèle dans lequel le temps d'attente pour procéder à la néphrectomie est réduit au minimum, idéalement à 18 semaines, en s'adaptant cependant à la disponibilité du donneur et à des paramètres du receveur comme la stabilité de la fonction rénale [17]. Les équipes doivent surveiller régulièrement le temps d'attente et identifier et supprimer tout retard de processus.

Il semble qu'une période d'évaluation de 6 mois soit trop longue pour de nombreux donateurs. Un minimum de 3 mois est avancé par d'autres pour permettre un temps de réflexion acceptable.

Nous pouvons considérer que l'évaluation d'un candidat au don d'organe est efficace lorsqu'elle est effectuée dans les meilleurs délais, qu'elle est cliniquement appropriée et qu'elle favorise la satisfaction du patient. L'évaluation peut être accélérée dans des circonstances particulières (transplantation préemptive, urgence pour problème d'accès vasculaire, cycle d'appariement pour le don croisé, donneur non-résident...).

### **En présence de plusieurs candidats donateurs ?**

La question de l'évaluation simultanée ou séquentielle de plusieurs candidats donateurs vis-à-vis de l'utilisation optimale des ressources est actuellement sans réponse.

Au Royaume-Uni en 2013, 50 % des centres ont rapporté évaluer un candidat à la fois et 20 % deux candidats ou plus, simultanément [26]. Aucun détail sur l'évaluation n'était donné (par exemple, si un candidat était évalué plus rapidement, si l'évaluation était complète ou partielle pour un ou tous les candidats). À Belfast, les évaluations étaient séquentielles et la séquence était déterminée selon le groupe sanguin ABO et le typage HLA, puis la volonté du candidat à participer au programme de don croisé du Royaume-Uni, en favorisant un programme de greffes ABO et HLA-compatibles [15].

### **4.2.3. Les ressources humaines : IDE de coordination, psychologue, assistant(e) social(e), patients partenaires**

Les candidats donneurs doivent être informés des ressources du programme de transplantation et du personnel disponible pour offrir un soutien. Un tel soutien peut inclure un soutien organisationnel et psychologique, et doit inclure la neutralité financière. Un personnel coordinateur désigné pour suivre le projet du candidat donneur doit être identifié dès le début du parcours.

#### **Le rôle de l'IDE de coordination**

Maillon essentiel de la prise en charge holistique du donneur, l'IDE de coordination a pour rôle de :

- informer, organiser, accompagner et soutenir le donneur ;
- coordonner un réseau :
  - extrahospitalier : les structures de néphrologie (hospitalières, privées et associatives), les médecins traitants, les patients et leurs proches, et encore d'autres acteurs du soin ou d'accompagnement, tels que les patients partenaires ;
  - intrahospitalier : elle est en lien avec l'ensemble des professionnels médicaux et paramédicaux impliqués dans le parcours du donneur (service d'imagerie, service d'hospitalisation, équipe chirurgicale, équipe d'anesthésie, bloc opératoire, laboratoires, assistant(e) social(e) et psychologue) mais aussi les services administratifs hospitaliers ;
- collaborer avec l'Agence de la biomédecine dans la transmission des dossiers de donneurs vivants et le suivi des procédures.

#### **Le premier contact du donneur avec le service de transplantation**

C'est le donneur qui prend l'initiative de contacter le service de transplantation par les canaux de communication habituels ; téléphone, courriels. Selon l'organisation des services, un entretien en présentiel ou par téléphone est proposé. Alors qu'aux États-Unis des questionnaires en ligne se sont développés, en France, un entretien avec l'IDE de coordination de transplantation est privilégié.

Le candidat donneur peut avoir eu un entretien avec le néphrologue du service de transplantation ayant pris en charge l'inscription du receveur, qui l'a orienté vers la coordination.

Le candidat donneur peut aussi avoir reçu l'information dans le service de néphrologie où le receveur est suivi. Cette information au plus proche des malades atteints de MRC est à encourager, faite par des professionnels formés.

À l'occasion de la première prise de contact avec le centre de transplantation, l'IDE coordinatrice recueille des informations essentielles à la mise en œuvre de la procédure telles que les antécédents médicaux et chirurgicaux, le traitement au long cours et l'environnement familial, social et professionnel. Elle répond aux questionnements du donneur, en particulier sur la recherche de compatibilité entre donneur et receveur, et évoque les possibilités de greffes incompatibles et du programme de don croisé.

Il s'agit d'un temps d'échange permettant aux donneurs de s'exprimer. Cette approche peut faciliter l'instauration d'un climat de confiance, condition d'un accompagnement de qualité.

#### **L'accompagnement du donneur en pré- et post-don par l'IDE de coordination**

Le déroulement du parcours du don est présenté et expliqué durant toute la procédure, le motif et le déroulement des examens sont détaillés. L'IDE précise le rôle des différents acteurs de soins qui interviendront dans le projet de don (psychologue, anesthésistes, chirurgiens, néphrologue, équipe soignante, assistant(e) social(e), comité de donneur vivant, tribunal judiciaire). Elle accompagne le donneur dans les démarches à entreprendre.

Il est essentiel de sensibiliser le donneur au droit de rétractation lors de chaque étape de sa démarche. Il est important que l'IDE s'adapte et respecte la temporalité du donneur.

Un mode d'accompagnement pourra être renforcé dans certaines situations (barrière de la langue, donneurs résidents à l'étranger, etc.).

Un soutien psychologique sera proposé tout au long du parcours et après le don.

La rencontre de patients partenaires, qui permet un partage d'expérience, sera proposée.

La période d'hospitalisation, les complications possibles, les suites opératoires, le retour à domicile, les convalescences seront abordées. L'IDE sensibilise le donneur à anticiper les éventuelles difficultés qu'il pourrait rencontrer en post-don et insiste sur l'intérêt d'un suivi à vie. Elle présente les recommandations de néphroprotection pour la période post-don (prise limitée d'anti-inflammatoires non stéroïdiens – AINS –, injections d'iode limitées, règles hygiéno-diététiques, contrôle de la pression artérielle). Elle est vigilante à établir des modalités de suivi adaptées aux donneurs résidents à l'étranger.

L'IDE précise au donneur le principe de neutralité financière et les modalités organisationnelles de remboursement des frais inhérents au don par l'établissement greffeur. L'aide d'un(e) assistant(e) social(e) et d'un personnel administratif formé est essentielle pour éviter au candidat donneur toute difficulté financière et faciliter ses déplacements dans le cadre du parcours pré-don et du suivi post-don.

Cet accompagnement se poursuit au-delà du geste chirurgical et la relation de confiance doit se prolonger à vie.

Une attention particulière est apportée au donneur en cas d'échec de greffe.

Une disponibilité de l'IDE coordinatrice est proposée lorsque le candidat n'est pas retenu pour le don. En fonction des raisons de la contre-indication au don, une orientation thérapeutique est organisée.

### **Parcours et accompagnement par le psychologue ou psychiatre**

Le bilan psychologique comporte trois types d'actions : l'expertise psychologique ou psychiatrique initiale (*cf.* chapitre 0), l'accompagnement psychologique si nécessaire, l'orientation vers des prises en charge spécifiques si besoin.

L'accompagnement psychologique du potentiel donneur vivant de rein s'articule autour de trois moments déterminants : le bilan pré-don, l'acte de don lors de la chirurgie et de l'hospitalisation, et le post-don. Accompagner et assurer la non mise en danger de la personne donneuse de rein de son vivant est une nécessité. Elle concerne aussi bien l'aspect somatique que psychique. La prise en compte de la dimension psychologique dans l'acte de don de rein est un enjeu majeur dans le suivi du donneur vivant en termes de bien-être et de qualité de vie. Les différentes études réalisées à ce jour en France et à l'étranger le démontrent [29–32].

### **Accompagnement psychologique spécifique**

Le donneur potentiel de rein est extrêmement mobilisé, psychiquement et physiquement, durant le parcours de don. Celui-ci s'apparente à un long processus psychique d'intégration et de représentation de la réalité des enjeux présents autour du don du vivant intrafamilial, conjugal, voire amical.

En cas de projet de don pas suffisamment abouti et/ou élaboré, il est indispensable de proposer d'autres rencontres au potentiel donneur.

Un accompagnement psychologique du donneur et du receveur conjointement peut être mis en place si cela s'avère nécessaire dans un second temps. Le psychologue peut également décider de mettre en place un suivi jusqu'à la greffe si l'état psychique des sujets le rend nécessaire ou proposer un soutien des proches tels que les enfants lorsque le donneur est le conjoint.

En cas de complications périopératoires et/ou de fragilités psychosociales observées et repérées lors du bilan pré-don, l'accompagnement psychologique après le don se révèle essentiel pour les donneurs, notamment dans les mois suivants le don.

Dans tous les cas, il s'agit de proposer plusieurs temps de rencontre, à adapter et à moduler en fonction des besoins et de la demande :

- Consultation en post-chirurgie immédiate durant l'hospitalisation (le lendemain ou surlendemain de la néphrectomie) afin d'accompagner l'effet de « contrecoup », entraînant une grande sensibilité, fragilité, voire une humeur dépressive. Il s'agit de se rendre au chevet du donneur afin d'échanger sur les vécus et les ressentis que provoque la réalisation concrète du don dans le corps et la réalité du patient.



- Consultation en ambulatoire en post-don à 1 mois, 3 mois (correspond à la fin de la convalescence), 6 mois et 1 an.
- Possibilité de contacter le psychologue ou le psychiatre du service à tout moment.

Pour le donneur non retenu, il s'agit d'un processus de deuil (deuil à réparer, aider un proche souffrant, malade). Ce travail de renoncement peut nécessiter une prise en charge psychologique. Il est important, suite à la réunion de concertation pluridisciplinaire où la décision de récusation est prise, de proposer un entretien avec le psychologue/psychiatre qui a rencontré le donneur récusé lors de la phase de bilan pré-don.

Si le suivi et la prise en charge ne peuvent être assurés par le psychologue/psychiatre du service de transplantation pour des raisons d'ordre géographique ou d'organisation propres à l'institution hospitalière ou encore selon les difficultés ou troubles rencontrés, le lien avec les institutions reste primordial (centre médico-psychologique, service psychiatrique, secteur libéral ou clinique privée de santé mentale, groupe de parole...)

#### **4.2.4. La prise de décision**

L'équipe de transplantation détient la décision finale d'accepter la candidature du donneur. L'autonomie du candidat donneur s'exerce en observant le strict respect du consentement éclairé et ne prévaut pas sur le jugement médical.

La décision finale doit reposer sur le programme de transplantation défini au préalable et sur les résultats de l'évaluation du candidat donneur.

Chaque programme de transplantation doit s'efforcer d'élaborer et de communiquer un seuil quantitatif de « risque acceptable » pour le candidat donneur, fondé à la fois sur des preuves scientifiques et un consensus d'experts à la base des présentes recommandations d'aide à la clinique, appliqué de manière cohérente et transparente à tous les candidats donneurs (en tenant compte des publications scientifiques actualisées). En revanche, les limites des scores sont nombreuses et au plan individuel, ils ne peuvent être utilisés que comme une aide à la décision. Après évaluation des composantes médico-chirurgicales et psychosociales, lorsque le risque estimé d'un candidat donneur est inférieur au seuil de risque acceptable, le programme de transplantation devrait accepter un candidat donneur, et il devrait appartenir au candidat de procéder ou non au don de rein après avoir été informé des risques. Lorsque le risque estimé d'un candidat est supérieur au seuil acceptable, il est justifié que le programme de transplantation refuse le candidat. Il peut fonder sa décision sur ce cadre quantitatif. Le « risque inacceptable » pourrait être le développement post-don d'une insuffisance rénale nécessitant une dialyse ou une transplantation. Utiliser un seuil de risque prédéfini serait de plus une décision transparente et défendable. Un programme de transplantation peut utiliser diverses méthodes pour établir des seuils de risque acceptable.

L'équipe de transplantation doit s'assurer que le candidat donneur est capable de comprendre l'information, est adéquatement informé des risques et des avantages probables du don, ainsi que des autres options de traitement disponibles pour le receveur. Le rôle de l'évaluation psychosociale est essentiel et contribue à l'assurance que le candidat donneur comprend l'information et agit volontairement. Enfin, la responsabilité juridique du consentement libre et éclairé du candidat donneur relève du magistrat et de la tenue du comité donneur vivant, externe à l'équipe de transplantation, sur lequel repose l'autorisation de prélèvement.

Si le candidat donneur ne répond pas aux critères de don du programme de transplantation d'une équipe, il est informé de la décision et de la raison. La décision d'un abandon du projet du fait de l'équipe médico-chirurgicale peut survenir à n'importe quel moment. Un soutien psychologique pourra être proposé. Un tel soutien peut inclure une assistance pour communiquer la décision au receveur ; une communication de suivi continue avec l'équipe d'évaluation ; des conseils liés au résultat de l'évaluation ; la possibilité d'être orienté vers un autre programme de transplantation pour un deuxième avis. Des réunions de concertation inter-équipes de transplantation devraient se développer pour faciliter la prise en charge des couples donneur-receveur relevant d'une expertise (chirurgicale ou immunologique notamment). Le deuxième avis doit être facilité par l'équipe de transplantation si une expertise d'une autre équipe est requise ou à la demande du candidat donneur. Dans tous les cas, la question d'un second avis sera abordée assortie d'une information loyale avec le donneur.

Le candidat donneur doit comprendre son droit de se retirer à tout moment avant le don avec le soutien total de l'équipe de transplantation. Naturellement, un candidat donneur qui décide de ne pas faire un don peut rencontrer des difficultés à communiquer cette décision au receveur prévu ou à d'autres ; l'équipe de transplantation pourra aider à cette communication en se basant, par exemple, sur le seuil de risque prédéfini sans pour autant préciser la composante à l'origine du dépassement du seuil acceptable. La notion d'alibi médical est abordée dans certains articles [33]. L'alibi peut permettre un choix plus libre au candidat donneur en le dédouanant d'une rétractation, ce qui peut éviter une détérioration de sa relation avec le receveur.

### **4.3. Contenu de l'information à délivrer au donneur potentiel**

#### **4.3.1. Confidentialité et partage des informations médicales**

Le donneur potentiel doit être vu séparément, en colloque singulier, en l'absence du receveur potentiel et de sa famille, à au moins une occasion au cours du processus d'évaluation. Le donneur doit être assuré que son point de vue sur le don, ainsi que ses antécédents médicaux et sociaux, seront traités de manière strictement confidentielle. Il est impératif que les barrières linguistiques n'entravent pas cette consultation.

Il doit être précisé d'emblée que le donneur potentiel peut se retirer à tout moment du processus de don sans avoir à fournir d'explication sur sa décision.

Les équipes cliniques ont le devoir de respecter le droit à une confidentialité pour le donneur et le receveur et l'information ne peut être partagée que si l'une ou l'autre des parties y consent expressément. Les deux parties doivent avoir des attentes réalistes quant aux informations à fournir, compatibles avec le processus du don et de la greffe.

Un dossier clinique distinct doit être tenu pour chaque partie.

Il est cependant nécessaire pour les équipes cliniques de partager les informations qui sont directement pertinentes, telles que les résultats du typage HLA, le statut vis-à-vis du CMV et de l'EBV (pour la prophylaxie et le suivi post-transplantation) et le diagnostic du receveur (pour la prise en compte du risque de récurrence sur le greffon). Il est admis que les informations essentielles seront partagées entre les équipes cliniques dans le meilleur intérêt des deux parties lorsqu'elles ont une incidence directe sur le résultat de la transplantation ou du don (par exemple, la vascularisation rénale, la fonction rénale) et qu'elles sont importantes pour la prise de décision.

Dans le cadre d'une greffe dérogatoire avec une sérologie positive pour le VHB, VHC ou le VIH, un consentement du donneur à la divulgation au receveur d'informations médicales concernant son statut viral (VHB, VHC ou VIH) doit être signé et transmis à l'Agence avant le comité donneur vivant. Le receveur doit être informé et avoir donné son consentement à cette greffe au regard du statut viral du donneur, consentement signé et transmis à l'Agence avant le comité donneur vivant.

Les informations relatives à l'identité du donneur et à sa relation génétique avec le receveur potentiel peuvent devenir disponibles au cours du processus de préparation du donneur vivant. Il peut arriver que ces informations révèlent qu'une relation génétique soit erronée. Les implications personnelles, sociales et culturelles potentielles de cette situation, tant pour le donneur que pour le receveur, peuvent être dévastatrices. Les donneurs et les receveurs peuvent souhaiter ou non être informés. Cette question doit être envisagée avant le début du bilan.

#### **4.3.2. Information sur les risques de morbi-mortalité liés au don**

Chaque année, plus de 35 000 dons de reins du vivant sont effectués dans le monde. Le don de rein consiste à retirer chirurgicalement environ 50 % de la masse néphronique fonctionnelle d'un donneur apparemment sain. En 2009, un éditorial du *New England Journal of Medicine* [34] rapportait l'absence de surmortalité et de

surrisque d'insuffisance rénale à long terme dans une cohorte de donneurs vivants de rein comparée à la population générale. En 2014, deux études, l'une norvégienne [35], l'autre américaine [36], ont montré un surrisque à long terme lorsque le groupe contrôle comparatif est une population sélectionnée « en bonne santé » semblable à celle des donneurs vivants avant don.

Les deux principes de « ne pas nuire » et « faire du bien » sont fondamentaux pour tout médecin. Une approche raisonnable consiste à communiquer les connaissances actuelles médico-scientifiques après un don de rein du vivant, pour aider les candidats au don à prendre des décisions éclairées. Le consentement éclairé du don suppose que les candidats reçoivent des données fiables sur les résultats qu'ils considèrent comme essentiels à leur prise de décision.

Dans l'ensemble, les taux de complications sont faibles et la mortalité ne survient que sporadiquement. Cependant, si un donneur sain n'est pas bien informé et éprouve des complications liées à la procédure, la colère et la détresse peuvent survenir, ce qui affecte négativement les résultats pour ce patient ainsi que le programme de don du vivant.

Dans une étude australo-canadienne [37], les dix données les mieux classées par les donneurs étaient, par ordre d'importance (échelle 0-1) : la fonction rénale (0,40), la durée de convalescence (0,27), les complications chirurgicales (0,24), l'effet sur la famille (0,22), la relation donneur-receveur (0,21), la satisfaction de la vie (0,18), les restrictions du mode de vie (0,18), l'insuffisance rénale (0,14), la mortalité (0,13) et la douleur aiguë (0,12). Les complications périopératoires sont associées à des réductions de la qualité de vie liée à la santé [38].

#### **4.3.2.1. Complications et mortalité périopératoire**

En 2010, à partir du registre américain des donneurs (n = 80 347), la mortalité à 90 jours était de 3,1 pour 10 000 soit 0,03 % [39], comparable à celle publiée antérieurement [44a]. Une revue systématique incluant 190 articles, publiée en 2016 [40], évaluait la mortalité à 0,01 % (3 décès parmi 27 816 donneurs) après une néphrectomie mini-invasive.

Les complications périopératoires sont estimées entre 13 % et 20 % [41–43]. Elles sont le plus souvent gastro-intestinales (4,4 %), hémorragiques (3 %), respiratoires (2,5 %), liées à la chirurgie ou à l'anesthésie (2,4 %) et « autres » (6,6 %) [41]. Les complications majeures, de niveau III à V dans la classification de Clavien [44], ont touché 2,5 % et 2,9 % des donneurs. Du fait de la faible incidence de complications majeures périopératoires, il n'a pas été possible d'identifier les facteurs de risque associés, tels que les comorbidités, l'expérience chirurgicale ou le volume de patients traités.

#### **Conversion d'une technique de néphrectomie mini-invasive à une technique ouverte**

Dans la revue systématique parue en 2016 [40], le taux de conversion global était de 1,1 %. Les raisons ont été fournies pour 288 des 316 conversions (91 %). Des adhérences, anomalies vasculaires ou échec de progression ont été notées sans être considérées comme des complications, à la différence des conversions pour saignement ou blessure à d'autres organes. Toutes les techniques mini-invasives étaient comparables en ce qui concerne les complications ou le taux de conversion.

Les complications périopératoires issues de cette revue sont rapportées dans les tableaux Tableau 4.1 et Tableau 4.2.

Le Tableau 4.1 donne un aperçu de toutes les complications rencontrées et de leur incidence après néphrectomie mini-invasive. Il existait différentes définitions des saignements périopératoires (la perte sanguine totale dépasse 500 ml ou 300 ml). Certaines études n'ont répertorié les saignements comme une complication que lorsqu'une intervention supplémentaire (un clip supplémentaire, une suture ou même une conversion) était nécessaire. Les blessures à d'autres organes ont été mentionnées dans la plupart des articles, mais les mesures prises pour y remédier n'étaient pas précisées dans la majorité des cas.

Le Tableau 4.2 résume la prise en charge périopératoire.

**Tableau 4.1 : Conversions, complications périopératoires et mortalité après néphrectomie mini-invasive chez un donneur vivant [40]**

	Nb d'articles	Nb néphrectomies	Nb évènements	%
<b>Conversion</b>	160	28 376	316	<b>1,1</b>
<b>Complications peropératoires</b>	173	27 776	612	<b>2,2</b>
Saignement	175	27 776	391	<b>1,5</b>
Lésion d'autre(s) organe(s)	153	26 440	221	<b>0,8</b>
<b>Complications postopératoires</b>	187	30 970	2174	<b>7,0</b>
Saignement	176	30 443	290	<b>1,0</b>
Nécessitant une transfusion	175	29 443	128	<b>0,4</b>
Nécessitant une intervention	173	29 878	60	<b>0,2</b>
Complications infectieuses	163	26 729	697	<b>2,6</b>
Infections de paroi	158	25 650	405	<b>1,6</b>
Abscess	152	25 910	19	<b>0,07</b>
Infections du tractus urinaire	141	233 573	105	<b>0,4</b>
Pneumopathies	153	25 808	148	<b>0,6</b>
Infections autres	111	19 785	12	<b>0,06</b>
Fièvre de cause indéterminée	55	11 095	71	<b>0,6</b>
Complications cardiopulmonaires				
Cardiovasculaires	148	25 431	18	<b>0,07</b>
Cérébrovasculaires	149	25 475	1	<b>0,004</b>
Pneumothorax	150	25 842	36	<b>0,1</b>
Pulmonaires autres	113	20 436	71	<b>0,3</b>
Complications thromboemboliques	146	23 574	39	<b>0,2</b>
Complications digestives				
Iléus	138	24 958	187	<b>0,7</b>
Occlusion digestive	58	13 854	30	<b>0,2</b>
Ascite chyleuse	78	17 564	81	<b>0,5</b>
Hémorragie digestive	88	16 022	5	<b>0,03</b>
Autres complications digestives	62	12 399	115	<b>0,9</b>
Autres				
Défaut de paroi	121	22 532	3692	<b>16</b>
Augmentation du volume/douleur testiculaire, épидидymite	63	14 390	32	<b>0,2</b>
Dysesthésie de la cuisse	51	11 235	95	<b>0,6</b>
Douleurs	61	12 062	?	<b>?</b>
Troubles de la fonction rénale	41	8 681	100	<b>0,8</b>
Rétention urinaire	100	19 537	?	<b>0,5</b>
Réaction médicamenteuse	38	7 065	194	<b>0,03</b>
Divers	101	20 030		
Mortalité	142	25 116	3	<b>0,01</b>
Réinterventions chirurgicales	163	28 516	165	<b>0,6</b>

**Tableau 4.2 : Paramètres peropératoires et postopératoires supplémentaires pendant et après une néphrectomie mini-invasive de donneur vivant [40]**

Paramètres	Population (n)	Valeur
<b>Opératoires</b>		
Durée d'intervention : moyenne (range), minutes	22 594	194,3 (78-320)
Durée d'ischémie chaude : moyenne (range), minutes	18 544	3,7 (0,7-8,7)
Perte sanguine : moyenne (range), ml	17 489	147 (15-545)
<b>Postopératoires</b>		
Durée d'hospitalisation : moyenne (range), jour	22 898	3,8 (0,6-13)
Douleur (score VAS) : moyenne (range)		
* J1 postopératoire	1004	4,1 (0,37-8)
* sortie d'hospitalisation	757	2,2 (2-5)
* entre J14 et J30 postopératoire	488	1,3 (0,8-1,25)
Réadmissions		
Durée de la convalescence : moyenne (range), jour	2 363	24,1 (4-60)
Qualité de vie (SF36) <sup>1</sup> : moyenne (range)	787	68,2 (34,5-90,5)

<sup>1</sup> Évaluations variables entre 1 et 6 mois postopératoires

### Réinterventions chirurgicales

Dans cette revue systématique, 165 réinterventions chirurgicales ont été signalées (0,6 %). Toutes ne sont pas motivées. La plupart des réinterventions étaient dues à des saignements ou à l'évacuation d'un hématome (n = 61, 37 %), l'occlusion de l'intestin grêle due à une hernie interne ou le piégeage dans une suture (n = 26,16 %). Les autres indications de réintervention étaient l'infection ou la déhiscence de la cicatrice (n = 9), les lésions intestinales (n = 7), la déhiscence de la paroi (n = 7) etc.

Les complications périopératoires issues du registre national français de suivi des donneurs, obligatoire depuis la loi de bioéthique de 2004, portaient en 2021 sur 6 782 donneurs vivants prélevés entre 2004 à 2020. Dans cette cohorte, la survenue d'au moins une complication périopératoire ou événement déclaré se situe autour de 40 % lors des dernières années. Cependant, les douleurs postopératoires sont la première cause (73 %), suivies de « autres complications ». Il serait souhaitable de définir un score d'évaluation de la douleur afin de préciser ces données et d'élargir le thésaurus des complications. On notera un taux de réintervention chirurgicale de 1,1 % en moyenne entre 2004 et 2020.

### Les douleurs scrotales

Celles-ci sont probablement sous-estimées comme le montrent deux études, l'une française publiée en 2021 [45], l'autre américaine en 2022 [46]. La technique standard de néphrectomie par laparoscopie comporte une ligature distale de la veine gonadique. L'incidence de douleurs testiculaires était de 32 % à 39 %, conduisant à une consultation médicale dans moins de la moitié des cas. L'incidence d'une hydrocèle (augmentation de volume des bourses) était de 11 %. La latéralité du rein prélevé n'avait pas d'impact sur l'incidence de ces douleurs, ni sur leur durée. La durée médiane des symptômes était de 15,5 mois. Une information pré-don devrait préciser cette complication.

### La morbi-mortalité cardiovasculaire post-don à long terme (elle est détaillée dans le chapitre 5.1)

Au cours de la première décennie après le don, le risque de mortalité toutes causes confondues et d'événements cardiovasculaires n'est pas plus élevé que chez les non donneurs sains. Néanmoins, lors d'un suivi à plus long terme, 15 ans, Mjøen et coll. ont montré un surrisque de mortalité cardiovasculaire (aHR 1,40 ; 95 % IC 1,03-1,91) chez les donneurs vivants comparés à un groupe contrôle en « bonne santé » en Norvège [35]. Comme dans la population générale, la mortalité à long terme post-don varie selon la race, le sexe, l'âge et les facteurs de comorbidité.

Les documents remis aux candidats au don par l'Agence de la biomédecine (annexe 4.1), mais aussi les équipes de greffe (annexe 4.2) tendent à expliciter ces risques. Des améliorations devraient être apportées pour répondre aux préconisations de littérature en santé et faciliter la compréhension.

#### **4.3.2.2. Risque sur la fonction rénale**

Les études comparatives doivent être adaptées pour mesurer le risque de base (sans don) des candidats, le risque lié au don et le risque absolu post-don.

Les cohortes de « témoins sains » conçues pour simuler les processus de sélection des donneurs ont permis d'identifier un risque plus élevé de la MRCT attribuable au don dans deux études [35,36]. Toutefois, l'incidence absolue de la MRCT à 15 ans chez les donneurs reste faible (0,3 %) [36a].

Si l'on considère les caractéristiques ethniques, les donneurs vivants noirs avaient le risque absolu le plus élevé de MRCT post-don et le risque de MRCT liée au don le plus élevé.

Bien que l'augmentation du risque soit faible, et les détails débattus [47], le consentement éclairé repose sur l'information transparente d'une augmentation du risque de MRCT attribuable au don. Les causes de MRCT chez les donneurs vivants et dans la population générale sont détaillées dans le chapitre 0. Ces informations soulignent l'importance de l'évaluation minutieuse des candidats quant aux facteurs de risque, en particulier métaboliques, mais aussi génétiques.

Après une néphrectomie du donneur, il y a une hyperfiltration compensatoire dans le rein restant, de sorte que la réduction nette du DFG peu après le don n'est que d'environ 30 % (25-40 %) ; soit une diminution du DFG de 25-40 ml/min par 1,73 m<sup>2</sup>) [48,49]. Une étude à long terme de l'hémodynamique glomérulaire après un don de rein a observé que l'hyperfiltration adaptative résultait principalement de l'hypertrophie glomérulaire compensatoire et de l'hyperperfusion dans le rein restant [50].

Une étude de cohorte [51] portant sur 1 024 donneurs a montré une variabilité interindividuelle considérable de l'augmentation précoce du DFG estimé (DFGe) d'un rein unique restant : (médiane [25<sup>e</sup>-75<sup>e</sup> percentiles]) 12 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>[10–12,14–21].

Les donneurs dont l'augmentation précoce du DFGe du rein unique était la plus forte présentaient un DFGe significativement plus élevé cinq ans après le don. Cette donnée peut aider à la personnalisation du suivi post-don.

Une étude [52] portant sur 3 956 donneurs de rein majoritairement blancs a montré que 215 (6,1 %) donneurs ont développé une protéinurie après un suivi moyen de 16,6 ± 11,9 ans. Les hommes présentaient un risque plus élevé de protéinurie (HR, 1,56 ; IC 95 %, 1,18 à 2,05 ; p < 0,001), tout comme ceux dont l'indice de masse corporelle était plus élevé (HR, 1,10 ; IC 95 %, 1,06 à 1,13 ; p < 0,001).

Au total, 1 410 (36 %) donneurs ont atteint un DFGe < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> après une médiane de 9,2 ans post-don, et 112 (2,8 %) donneurs avaient soit un DFGe < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, soit une MRCT (28 donneurs) après une période médiane de 23,9 ans. Un DFGe < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ou une MRCT étaient associés à un âge plus avancé, un indice de masse corporelle plus élevé et une pression artérielle systolique plus élevée au moment du don. Le diabète et l'hypertension après le don étaient associés à un risque de protéinurie quatre fois plus élevé et à un risque de MRCT plus de 2 fois plus élevé.

Une étude rétrospective sur le risque attribuable au don de rein au Minnesota est en cours (étude MARKD) et prévoit d'analyser les résultats à long terme (> 50 ans) de donneurs vivants (n = 7 057, 1<sup>e</sup> greffe en 1963) à des témoins sains bien appariés (environ 4 témoins pour 1 donneur) [53].

Une revue systématique comportant 11 études et une méta-analyse incluant 5 études parue en 2023 [54] montrait un risque global de MRCT de 5,57 (IC 95 % : 2,03-15,30). Les auteurs ont analysé le risque global de biais des 11 études. Leur conclusion est que le don de rein du vivant augmente le risque de MRCT, mais les variables des études incluses n'étant pas uniformes et le nombre faible, des études complémentaires sont nécessaires pour une conclusion définitive.

### 4.3.3. Grossesse après un don

Parmi les 2 673 femmes ayant donné un rein de leur vivant en France entre 2010 et 2020, 485 (soit un peu plus de 15 %) avaient moins de 40 ans, et étaient donc susceptibles d'être enceintes dans les suites du don [55]. On rappelle que la fonction rénale est un déterminant majeur du risque de prééclampsie [56].

En termes de données scientifiques, trois sources essentielles sont identifiées.

Une étude de registre (registre de santé Norvégien), couvrant la période 1967-2002, et comparant les grossesses survenant chez les mêmes femmes avant et après don, chez 326 donneuses, qui a montré un risque de prééclampsie augmenté après don : risque observé de 5,7 %, *versus* 2,7 % avant don [57].

Une étude contrôlée qui fait référence [58], publiée en 2014 et menée dans l'Ontario, au Canada, où le risque d'hypertension artérielle gravidique ou de prééclampsie était comparé cette fois entre des donneuses de rein (85 femmes ayant développé 131 grossesses après don) et des femmes appariées pour le rang de la grossesse et les facteurs de risque connus de prééclampsie (510 contrôles n'ayant pas donné de rein, et ayant développé 788 grossesses): le risque était là aussi un peu plus que doublé par un antécédent de don de rein (11 % *versus* 5 %, OR 2,4, IC95 % [1,2-5,0], p = 0,01). En analyse de sous-groupes, le surrisque concernait (presque exclusivement) les femmes primipares et/ou âgées de plus de 32 ans. Cette étude est remarquable au plan méthodologique, car d'une part, les patientes ayant donné un rein après une grossesse compliquée d'hypertension gravidique ou de prééclampsie avaient été exclues de l'étude ; et d'autre part les grossesses étaient survenues relativement tôt après le don (4 ans en moyenne, donc peu de temps après la sélection rigoureuse à laquelle se soumettent les candidates au don, qui vérifie entre autres l'absence de pathologie rénale sous-jacente).

Une étude récente [59], expérimentale, d'une grande simplicité, au cours de laquelle des souris adultes ont été soumises à une néphrectomie unilatérale ou à une chirurgie fantôme, avant de développer une gestation, deux semaines plus tard (il faut noter ici que la néphrectomie a été faite à droite, malheureusement, alors que la plupart des donneuses sont néphrectomisées à gauche, laissant le rein droit en amont de l'utérus gravide, qui comprime justement plus particulièrement le rein droit). À ce temps expérimental, le DFG des deux groupes (avec ou sans néphrectomie) était identique malgré une réserve rénale théoriquement diminuée de moitié dans le groupe néphrectomisé. Une fois en période gravis, l'augmentation du DFG était franchement inférieure dans le groupe néphrectomisé (+16 % *versus* +77 %). Surtout, le phénotype maternel et placentaire du groupe néphrectomisé était celui d'une prééclampsie modérée (élévation de la pression artérielle, apparition d'une albuminurie, endothéliose glomérulaire, vasculogénèse placentaire diminuée, élévation des résistances au doppler des artères utérines, élévation de la concentration des facteurs anti-angiogéniques dans le sérum maternel, etc.).

En somme, le risque de prééclampsie est certes augmenté après un don de rein, mais il l'est dans une mesure modérée et sans morbidité immédiate majeure pour la mère ou l'enfant. Une méta-analyse récente de l'ensemble des études humaines publiées est disponible [60].

#### Conséquences sur le processus de sélection des donneuses et leur suivi après don

Comment communiquer cette information aux patientes ? Avec l'information complémentaire que l'augmentation du risque d'hypertension artérielle gravidique ou de prééclampsie n'était pas associée à la moindre mort maternelle ou fœtale, ni à une prématurité de l'enfant, ni même à un petit poids de naissance (< 2,5 kg). Le taux de césarienne n'était pas non plus significativement affecté par le don.

C'est donc un chiffre assez nu qu'il faut donner, sans alarmer : « le risque de développer une hypertension artérielle gravidique ou une prééclampsie est doublé après un don de rein, mais sans risque majeur pour la mère ou l'enfant ». Il en découle la consigne qu'une grossesse future doit être surveillée comme une « grossesse à risque ».

Faut-il tenir compte de ce surrisque dans le processus de sélection des donneuses potentielles. Une femme nullipare, par exemple, doit-elle être découragée de donner un rein ? Voire, être exclue du don ?

La prééclampsie est un syndrome fréquent en population générale (4 % des primipares en France, et 2 % des multipares). Le risque est doublé par un don de rein. L'importance de conserver un indice de masse corporelle (IMC) entre 19 et 25 doit être soulignée dans l'information délivrée.

La question d'un traitement préventif par aspirine à dose anti-agrégante dès le diagnostic de grossesse intra-utérine pour diminuer le risque de prééclampsie après un don de rein dépasse le champ de ce travail. Cette recommandation n'existe même pas pour les patientes ayant une maladie rénale chronique modérée. Malgré l'absence de consensus, certains prescrivent l'aspirine à dose anti-agrégante (75 mg) en prévention de la prééclampsie [61].

### **Information sur le registre CRISTEL**

Un registre de suivi des grossesses survenant chez les femmes transplantées d'un organe solide est en cours de création, après qu'il a été approuvé par le comité scientifique médical de l'Agence de la biomédecine, et par la Société francophone de transplantation.

Ce registre, appelé CRISTEL, sera :

- **bijectif** : il y aura une interopérabilité entre les bases CRISTAL et CRISTEL ;
- **exhaustif** : la totalité des centres de transplantation en France y contribueront (pour les patientes ayant bénéficié d'une greffe de rein, de foie, de poumon, de cœur, ou de pancréas) ;
- **transversal** : les données seront recueillies par des praticiens exerçant dans le domaine de la transplantation, en binôme avec un praticien gynécologue obstétricien ;
- **prospectif** : les données seront recueillies en temps réel, au moment des consultations de suivi ;
- **contrôlé** par un comité scientifique intégrant des praticiens de plusieurs disciplines : transplantateurs (médecins et chirurgiens), obstétriciens, pédiatres, épidémiologistes, biochimistes, immunologistes, anatomopathologistes. Ce comité aura la responsabilité de diffuser des données structurées à la communauté scientifique et des données vulgarisées à l'attention des patientes transplantées ayant un projet de grossesse, et de favoriser la recherche clinique et fondamentale, notamment en aidant à la constitution de biobanques.

Ce registre a aussi vocation à collecter des données de suivi chez les enfants nés de femmes transplantées et à suivre les femmes enceintes ayant préalablement donné un rein.

### **4.3.4. Impact psychologique, socioprofessionnel et sur la qualité de vie des donneurs vivants**

L'impact psychologique du don est évalué par des enquêtes reposant sur des questionnaires standardisés ou des études qualitatives qui utilisent des entretiens semi-structurés ou non directifs afin de recueillir le récit des donneurs, Si tout récit est subjectif, les questionnaires standardisés comportent un certain nombre de biais notamment celui de la désirabilité sociale qui rend l'interprétation des résultats difficiles. La question du regret est également difficilement évaluable puisqu'elle semble dépendre de plusieurs facteurs, notamment du temps [62].

L'impact sur la vie professionnelle est peu évalué mais doit être considéré dans l'information et l'évaluation pré-don, en particulier pour les personnes actives et/ou soutien financier d'un foyer. Les principes de neutralité financière prévus par la loi (*cf.* chapitre 2.4) doivent être exposés au candidat donneur et un accompagnement par un personnel dédié au sein de l'équipe de transplantation doit être clairement identifié par le candidat donneur.

Une étude de cohorte prospective a été menée par l'Agence de la biomédecine et le centre d'épidémiologie clinique CIC-EC du CHU de Nancy ([www.agence-biomedecine.fr/Donneurs-vivant-de-rein-enquetes](http://www.agence-biomedecine.fr/Donneurs-vivant-de-rein-enquetes)) [63]. Globalement, le parcours est ressenti comme lourd et pesant, l'expérience stressante mais positive et enrichissante. On observe une adhésion forte et constante au projet.

Une étude américaine (RELIVE study) [64] a examiné les résultats médicaux et psychosociaux à long terme de 2 455 donneurs de rein (dans trois centres de transplantation américains) qui ont fait un don entre 1963 et 2005. La plupart (95 %) ont qualifié leur expérience globale de don de bonne à excellente. Une évaluation plus négative de l'expérience globale du donneur était associée à des complications du donneur, des difficultés psychologiques, un échec de la greffe du receveur et un temps plus long depuis le don. Neuf pour cent (n = 231) ont signalé un ou plusieurs résultats psychosociaux médiocres : expérience globale, poids financier,



regret ou malaise face à la décision de faire un don ou difficultés psychologiques depuis le don. L'échec du greffon du receveur était le seul facteur prédictif de ces mauvais résultats psychosociaux (OR 1,77 ; IC 95 %). Les donneurs ayant un faible niveau d'instruction ont eu un impact financier plus important. Les auteurs concluent que la majorité des donneurs perçoivent leur expérience globale de don de manière positive et près de 1 donneur sur 10 a signalé au moins une conséquence négative liée au don. Ils préconisent des interventions visant à éviter les conséquences psychosociales et financières négatives.

Évaluer le retentissement du don sur la qualité de vie des donneurs vivants au cours de leur parcours et à distance est nécessaire pour vérifier la bonne tolérance globale de cette pratique et mieux connaître les facteurs de risque de retentissement durable. Le nombre d'études consacrées à ce problème a augmenté au fil du temps [65,66] et principalement depuis 2010 [67].

Une méta-analyse de 2018 [32] regroupe 34 études prospectives menées entre 2002 et 2014 avec un total de 3 201 donneurs vivants. Leur âge moyen était de 47,4 ans (18-94 ans), dont 60 % de femmes. Les scores de qualité de vie diminuent par rapport aux score pré-don dans les 2 premiers mois post-don, discrètement pour les scores psychologiques et de fonctionnement social, mais nettement pour les scores physiques avec un retour à l'état de base dans les 3 à 12 mois post-don, restant discrètement inférieur pour un item, la fatigue. Globalement, les scores à distance du don sont comparables à ceux de la population générale. L'hétérogénéité des études ne permet pas d'analyser les facteurs de risque de moins bonne évolution en dehors du fait que les donneurs vivants avec un score psychosocial initial bas sont ceux qui ont un risque de diminution à long terme de leur score.

### **Deux études prospectives plus récentes**

Une étude canadienne a analysé l'incidence des complications périopératoires sur la qualité de vie et les symptômes de dépression et d'anxiété des donneurs [43]. Au total, 74 donneurs (8 %) ont souffert d'une complication périopératoire. La plupart étaient mineures (n = 67, 91 %) et ont été résolues avant la sortie de l'hôpital. La présence (par rapport à l'absence) d'une complication périopératoire a été associée à une moins bonne qualité de vie liée à la santé mentale et à des symptômes de dépression plus graves 3 mois après le don. Aucune de ces différences n'a persisté après 12 mois. Les complications périopératoires n'ont pas été associées à des changements dans la qualité de vie liée à la santé physique ou à l'anxiété 3 mois après le don.

Une étude allemande [68] a évalué le risque médical et psychosocial à 12 mois du don, sur 336 donneurs vivants, soit environ un tiers des donneurs éligibles. L'âge moyen était 52 ans. La plupart des paramètres physiques, la dépression et la qualité de vie ont peu ou pas changé et ont retrouvé leur niveau d'avant le don. La fatigue apparaît plus fréquente passant de 10,6 % à 28,1 %, le principal facteur de risque étant le niveau de fatigue avant le don.

### **Les données françaises**

Une première étude transversale a été réalisée par l'Agence de la biomédecine et le centre d'épidémiologie clinique CIC-EC du CHU de Nancy [29]. Les donneurs vivants ayant donné un rein entre 2005 et 2009 ont reçu un questionnaire concernant le parcours et la situation des donneurs après don, ainsi que des questionnaires standardisés de mesure de l'anxiété et de la dépression, de l'estime de soi, de l'image du corps de la qualité de vie. Parmi les 768 donneurs vivants contactés, 501 ont répondu (74 %), dont 61 % de femmes. Les non répondants sont plus jeunes, âgés de 47,3 ans en moyenne *versus* 51,8 ans ( $p < 0,0001$ ). On ne trouve pas de différence dans le taux de perte de greffon chez le receveur (4 % *versus* 4,4 %), de receveurs décédés (2,3 % *versus* 1,2 %). Parmi les 501 donneurs vivants ayant répondu au questionnaire, deux tiers exerçaient une activité professionnelle et les liens avec le receveur étaient répartis ainsi : 36 % d'ascendants, 33 % de collatéraux et 26 % de conjoints. Le score d'activité physique est excellent, supérieur à celui de la population générale, ce d'autant plus que les donneurs sont âgés. Le seul facteur influençant le score physique est le type d'intervention, avec moins de douleurs postopératoires et résiduelles après coelioscopie qu'après chirurgie à ciel ouvert. Le score de santé mentale est comparable à celui de la population générale. Enfin, 95 % des donneurs vivants conseilleraient le don et 98 % referaient le geste.

La seconde étude déjà citée ci-dessus [63] a été menée d'octobre 2009 à janvier 2013 avec un suivi des donneurs et une appréciation de leur état avant don (T0), 3 mois (T1) après et 1 an après (T2). Le taux de réponse a été de 68 %, 538 exploitables au T0 avant don, 428 à T0 et T1 et 384 aux 3 temps. La moyenne

d'âge était de 49,8 ans dont 65,4 % de femmes. Les cadres, les professions intellectuelles et les employés sont plus représentés que dans la population générale alors qu'il y a moins d'ouvriers et d'agriculteurs. On retrouve un score de qualité de vie physique supérieur à la population générale d'autant plus élevé que le donneur vivant est plus âgé et un score de qualité de vie mentale légèrement supérieur à celui de la population générale malgré les craintes rapportées par la moitié des donneurs vivants, concernant principalement la non-éligibilité au don. Après le don, le score physique diminue à 3 mois, s'améliore entre 3 mois et 1 an, mais sans toujours retourner au niveau observé avant le don. Plus d'un tiers des donneurs n'ont pas retrouvé la qualité de vie physique d'avant le don et près de la moitié n'ont pas retrouvé leur qualité de vie mentale. Mais leur qualité de vie reste tout de même, à un an, supérieure ou égale à celle de la population générale de même âge et de même sexe. Le risque de non-récupération est lié au niveau de l'état physique et mental initial, à l'intensité des douleurs initiales, au prélèvement par lombotomie plutôt que par cœlioscopie et à l'existence d'un préjudice financier. La non-récupération de la qualité de vie physique est de plus souvent observée chez les femmes et en cas de complications postopératoires. À l'inverse, un nombre non négligeable de donneurs reviennent à un niveau supérieur à leur état pré-don (5 % à 25 % selon le score de mesure).

### **4.3.5. Quels bénéfices et risques pour le receveur ?**

#### **4.3.5.1. Résultats de survie du greffon**

La probabilité de succès de la transplantation peut constituer un élément déterminant dans le processus de don et la décision de faire, ou non, un don. Le souhait du candidat donneur à recevoir l'ensemble des informations doit être pris en compte [13].

Les chances de succès de la greffe peuvent être expliquées au donneur en l'informant des taux de survie greffon à un an (96,3 %) et à 10 ans (74,2 %) pour les greffes avec donneur vivant, mais aussi des risques rares mais non nuls d'échec, en l'informant du taux de non-fonction primaire observé en greffe avec donneur vivant (2,6 %). Ces résultats peuvent être comparés aux taux de survie des greffons issus de donneurs décédés (91,1 % et 55,5 % respectivement à 1 an et 10 ans), car la motivation à donner est de permettre l'accès rapide à une transplantation rénale de meilleure qualité [55].

Le bénéfice de la transplantation rénale en terme de quantité de vie par rapport aux patients restés sur liste d'attente en dialyse peut également être rappelé [69–71].

Le donneur vivant potentiel doit recevoir une estimation réaliste de la probabilité de réussite de la transplantation. Il est recommandé que les facteurs qui augmentent le risque de mortalité ou de morbidité du receveur et/ou de survie du greffon fassent l'objet d'une discussion ouverte avec le donneur (exemples : risque de récurrence de la maladie rénale primitive sur le greffon, sérologie virale positive, âge, complexité immunologique). Cette démarche n'est possible que si le receveur accepte que ces informations soient partagées. Si le receveur ne souhaite pas que ces informations soient partagées, l'équipe de transplantation doit décider si cela constitue un obstacle au consentement libre et éclairé.

#### **4.3.5.2. Risques de récurrence de la maladie rénale primitive sur le greffon**

Après une transplantation rénale, environ un greffon sur 7 est perdu en raison de la récurrence d'une glomérulonéphrite (GN) [72]. Plusieurs sous-types de glomérulopathies peuvent potentiellement récidiver comme la néphropathie à IgA (IgAN), la glomérulonéphrite extramembraneuse (GEM) idiopathique, la hyalinose segmentaire et focale (HSF) primitive et les glomérulonéphrites membranoprolifératives (GNMP) [73–77]. L'incidence de la récurrence d'une glomérulopathie après une transplantation rénale est certainement sous-estimée, puisque tous les centres ne pratiquent pas de biopsie de surveillance.

Ce risque de récurrence est compliqué à intégrer dans la stratégie pré- ou post-transplantation, car la physiopathologie de la GN reste parfois inconnue (HSF), les biomarqueurs sont – quand ils existent – imparfaits (IgAN, GEM) et les thérapies ciblées pas toujours disponibles ou même pertinentes quand le patient est en dialyse. Une revue publiée en 2021 [78] présente les dilemmes cliniques spécifiques dans la prise en charge de la maladie glomérulaire récidivante.

Certaines pathologies cristallines sont également à risque de récidiver, d'autant plus lorsqu'elles ne sont pas diagnostiquées sur la néphropathie initiale : il s'agit notamment de l'hyperoxalurie (primaire ou secondaire), du déficit en adénosine phosphoribosyltransférase (APRT) ou de l'hypersensibilité à la vitamine D (*CYP24A1*).

### **Hyalinose segmentaire et focale (HSF)**

La hyalinose segmentaire et focale (HSF) est une lésion glomérulaire commune qui peut survenir dans tout contexte de maladie rénale chronique (on parle de hyalinose secondaire, liée à la réduction néphronique), mais elle est parfois primitive. Elle est alors soit génétiquement déterminée (variation sur un gène codant pour une protéine indispensable à l'intégrité des podocytes, qui subissent la filtration glomérulaire toute leur vie), soit causée par un « facteur circulant » de perméabilité glomérulaire, qui reste inconnu en 2023.

C'est cette forme acquise, secondaire à un facteur circulant, qui est redoutée en post-transplantation, du fait du grand risque de récurrence d'un syndrome néphrotique dès la reprise de fonction du greffon, soit dans les premiers jours postopératoires. La récurrence n'est pas systématique, elle est de l'ordre de 30 % sur un premier greffon, 45 % sur un deuxième greffon et 100 % sur un troisième [73,79–81]. En cas de récurrence, le risque de perte de greffon est cinq fois plus élevé. La mauvaise réponse au traitement habituel est, comme attendu, un facteur majeur d'échec de greffe. Le don du vivant par un donneur apparenté est un facteur de risque indépendant de récurrence de la maladie, mais la survie de ces allogreffes est supérieure à celle des greffes provenant de donneurs décédés chez les adultes et chez les enfants [82]. Une étude pédiatrique menée à partir des données du registre UNOS (*United Network for Organ Sharing*) ne trouve pas plus de récurrence avec un donneur vivant qu'avec un donneur décédé en analyse multivariée [83].

Pour les patients ayant déjà subi la perte d'un greffon de récurrence d'HSF, la décision de greffer un autre greffon issu d'un donneur vivant doit être longuement discutée. Elle sera difficile à justifier, dans l'état actuel des connaissances, si la récurrence a été réfractaire au traitement, ou s'il s'agit d'une troisième greffe après deux récurrences. En 2020, l'IPNA (*International Pediatric Nephrology Association*) a publié des recommandations de pratique clinique pour le diagnostic et le management des syndromes néphrotiques corticorésistants de l'enfant. Il est considéré que le donneur vivant peut être encouragé pour une première transplantation mais n'est pas recommandé dans le cas d'une retransplantation après perte du greffon par récurrence [84].

Au contraire, lorsque la HSF est constitutionnelle (*i.e.* génétiquement déterminée), le risque de récurrence sur le greffon est nul (mais la prudence est de mise si la greffe a lieu avec le rein d'un donneur apparenté : dans ce cas-là, il est très important d'avoir recouru au dépistage d'une variation génétique, dans l'intérêt du receveur comme du donneur). À ce jour, des variants dans une soixantaine de gènes ont été identifiés. Le mode de transmission peut être autosomique récessif (*NPHS1*, *NPHS2*...), autosomique dominant (*WT1*, *INF2*, *TRPC6*...) ou plus rarement lié à l'X. La plupart des études montrent que les formes génétiques de HSF ont un taux de récurrence extrêmement faible (les quelques cas rapportés finlandais concernent en fait des formes associées à certaines mutations tronquantes de *NPHS1* – codant la néphrine – et responsables de l'absence totale de néphrine, entraînant non pas une réelle récurrence mais une immunisation et la production d'anticorps anti-néphrine en post-transplantation : c'est anecdotique [85].

La recherche d'une cause moléculaire est donc essentielle pour distinguer les formes génétiques des formes acquises de HSF avant la transplantation. Si cette recherche est négative, cela n'exclut évidemment pas la présence d'un variant pathogène mais dont la pathogénicité n'est pas encore établie à la date du test. Compte tenu de la disponibilité de panels de tests génétiques complets pour la HSF [86] et du nombre croissant de gènes identifiés associés à la HSF à l'âge adulte, les tests génétiques doivent être considérés comme un outil important pour la stratification du risque de récurrence.

Les variants génétiques G1 et G2 de l'apolipoprotéine *APOL1* (une lipoprotéine de très basse densité), fréquents en Afrique de l'Ouest (jusqu'à 30 % de la population), mais aussi en Afrique du Sud ou en Jamaïque, sont associés à un risque accru de maladies rénales chroniques, avec des lésions de HSF car c'est l'expression podocytaire d'*APOL1* qui est pathogène [87–89]. La survie du greffon à 5 ans des receveurs qui présentaient des allèles à haut risque *APOL1* est logiquement similaire à celle des patients homozygotes pour l'allèle G0 (sans risque) [90], mais à l'inverse recevoir un greffon d'un donneur porteur d'un allèle à risque écourte la survie du greffon [91].

### **Glomérulopathie extramembraneuse (GEM)**

La découverte en 2009 que la majorité (jusqu'à 80 %) des patients atteints de glomérulopathie extramembraneuse (GEM) étaient fréquemment immunisés contre le récepteur de la phospholipase A2 (PLA2R) de type M, présent à la surface des podocytes, a amélioré la prise en charge de cette maladie jusque-là considérée comme « idiopathique » [92]. La présence d'anticorps anti-PLA2R précède de plusieurs mois ou années la survenue d'une GEM et, *a contrario*, la rémission immunologique précède souvent de plusieurs semaines la rémission clinique [93–95].

La connaissance du taux sérique d'anticorps anti-PLA2R par immunofluorescence indirecte et ELISA au moment de l'évaluation initiale de la transplantation, comme au moment de la greffe, est recommandée. Ne serait-ce que pour mieux comprendre le risque de récurrence, aujourd'hui estimé à 50 %. Il reste des questions à résoudre : Faut-il induire une rémission immunologique avant la greffe chez un patient en insuffisance rénale terminale ? L'immunisation contre tel ou tel épitope de la protéine PLA2R permet-elle de mieux estimer le risque de récurrence sur le greffon [96] ? Faut-il estimer le risque en fonction des allèles des gènes HLA et PLA2R1 [97] ?

### **Syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa)**

La récurrence du syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa) survient chez 20 à 100 % des patients et est fortement influencée par la présence et la nature de la variation génétique en cause. Les patients présentant des mutations dans les gènes du facteur du complément ont un risque de récurrence trois fois supérieur à celui des patients sans variation pathogène identifiée [98], et le risque le plus élevé est observé chez les patients présentant des mutations dans les gènes codant pour les protéines régulatrices du complément (telles que CFH, CFI, C3 et CFB). Des haplotypes particulièrement à risque pour le SHUa ont été identifiés dans les gènes CFH et MCP, avec des taux de récurrence variables, tandis que la récurrence du SHUa associé à l'anti-FH a été montrée dépendante du titre d'anticorps [99]. Plusieurs études indiquent cependant que la survie du greffon a été grandement améliorée par l'utilisation de l'éculizumab à visée prophylactique : l'enjeu est donc là aussi de démontrer la causalité d'une variation génétique chez le receveur. En cas de greffe de rein issu d'un donneur vivant apparenté, il est crucial de rechercher la variation chez le donneur.

### **Glomérulonéphrite à dépôts de C3**

La récurrence d'une glomérulonéphrite à dépôts de C3 après une greffe de rein est fréquente. Les deux plus grandes séries de cas ont été publiées par les équipes de la Mayo Clinic (n = 21) et de l'université Columbia (n = 19) : le taux de récurrence était de 67 % à 84 %, avec un délai médian court de récurrence (14 à 28 mois) [100,101]. Dans la série de la Mayo Clinic, la moitié des patients récidivant avaient perdu leur greffon à 18 mois. Il n'existe toujours aucune donnée solide appuyant l'utilisation systématique de l'éculizumab à titre prophylactique ou curatif [99]. Une revue de la littérature sur la récurrence après transplantation rénale (12 études portant sur 122 patients [102], dont la moitié n'avaient pas reçu de traitement en raison d'une fonction rénale stable ou d'une atteinte clinique minime) a montré que le taux d'échec (perte de greffon) était de 33 % avec l'éculizumab, de 42 % après échanges plasmatiques et de 81 % avec le rituximab. Lorsqu'il était stratifié par sous-groupe de maladies, l'éculizumab était cependant associé à des taux plus faibles de perte de greffon dans la glomérulonéphrite à dépôts de C3 (22 % contre 56 % pour les EP et 70 % pour le rituximab).

La réalisation de tests génétiques et fonctionnels du complément est préconisée avant la transplantation chez les patients atteints de glomérulonéphrite à dépôts de C3. Ces résultats ne sauraient guider l'indication de transplantation, mais ils pourront influencer la stratégie thérapeutique péri- ou post-transplantation (l'utilisation de l'éculizumab reste controversée, mais en l'absence d'autres options thérapeutiques, elle peut être envisagée pour les patients présentant une récurrence bruyante avec protéinurie de haut grade ou altération de la fonction rénale).

### **Néphropathie à IgA (IgAN)**

L'incidence de la récurrence de la néphropathie à dépôts mésangiaux d'IgA est variable selon les séries, et dépend probablement de la pratique de biopsies de surveillance ou pas (la récurrence pouvant être indolente : le taux de récurrence est ainsi de 10 % à 30 % dans les études avec biopsies pour cause, et de 25 % à 53 % dans les études avec biopsies de protocole [103]). Elle augmente de façon linéaire avec le temps qui passe [104].

La récurrence de la néphropathie à IgA n'a que peu d'effet sur la survie à court terme du greffon, mais sur le plus long terme, à 10 ans, le risque de récurrence « clinique » est de l'ordre de 30 %, causant la perte du greffon chez plus de 10 % des patients (cause principale) [105].

La récurrence de la néphropathie à IgA est peut-être favorisée par le sevrage précoce en glucocorticoïdes, déconseillé par conséquent dans ce contexte [106,107].

### **Amylose AL**

La néphropathie amyloïde n'est pas une contre-indication à la transplantation rénale avec donneur vivant. La stratégie avec donneur vivant permet notamment de greffer le patient au moment opportun, après l'obtention d'une réponse complète ou d'une très bonne réponse partielle, dont on sait qu'elle est associée à une meilleure survie des greffons et des patients [108,109]. Après la transplantation, les récurrences sur le greffon ou la progression clinique de l'amylose AL sont observées dans 15 à 69 % des cas, selon la nature de la réponse hématologique à la greffe et le délai médian de suivi post-greffe. Elles sont accessibles aux thérapeutiques actuelles avec un bon pronostic.

Il est recommandé d'informer le receveur et le donneur du risque de récurrence de la néphropathie amyloïde chez le receveur, ainsi que de la possibilité d'un traitement efficace. Le diagnostic précoce de la récurrence de l'amylose AL sur le greffon est recommandé, à l'aide du dosage régulier des chaînes légères libres sériques et de ponctions pour biopsie du greffon protocolisées.

### **Hyperoxalurie**

L'hyperoxalurie primitive (HP) est une maladie héréditaire du métabolisme aboutissant à une production excessive d'oxalate [110]. Son élimination rénale en grande abondance conduit à l'apparition de calculs d'oxalate de calcium et/ou à une néphrocalcinose exposant au risque d'insuffisance rénale terminale. L'HP de type 1 (HP1) est la forme d'hyperoxalurie génétique la plus grave et la plus fréquemment diagnostiquée (environ 80 % d'HP1, 10 % d'HP2 et 10 % d'HP3).

Au fur et à mesure que le DFG décroît, une surcharge systémique (oxalose systémique) apparaît. Le risque de récurrence sur greffon est donc maximal et corrélé au degré de surcharge oxalique. Le seul indicateur actuellement reconnu est la concentration plasmatique d'oxalate [111,112]. Il est encore difficile pour la communauté scientifique de se mettre d'accord sur une valeur seuil où la greffe sera contre-indiquée. Les recommandations européennes rapportent un seuil d'oxalémie moyennes autour de 40-50  $\mu\text{mol/l}$  chez des patients tout venant en dialyse [113]. Cependant, il est préférable d'atteindre le seuil d'oxalémie le plus bas possible avant la greffe pour limiter le risque de récurrence (qui est toujours présent même *a minima*).

En post-transplantation immédiate, afin de limiter au maximum la mobilisation d'oxalate à partir des dépôts systémiques, les principes du traitement conservateur sont à optimiser au maximum (hyperhydratation, citrate, maintien de la vitamine B6 et maintien d'une hémodialyse intensive si l'oxalémie est notablement élevée), avec une diminution très progressive de ces précautions selon les concentrations d'oxalémie observées. L'oxalurie peut rester élevée plusieurs années.

Jusqu'en 2021, seule la greffe combinée ou séquentielle du foie et du rein permettait de corriger le déficit enzymatique et l'insuffisance rénale. Une greffe de rein avec donneur vivant pouvait être envisagée après une transplantation hépatique [113–115]. Depuis 2021 et l'apparition des nouveaux traitements par ARN interférents (ARNi), la greffe de rein seule sous ARNi peut être envisagée, y compris à partir d'un donneur vivant. L'ARNi sera conservé à vie. Aucune donnée à long terme n'est actuellement disponible, et l'on ne peut exclure que la mobilisation massive de l'oxalate tissulaire post-transplantation n'aboutisse à une récurrence de la maladie sur le greffon, en dépit des précautions mentionnées [116–118].

Pour les patients transplantés hépatiques, le relargage d'oxalate peut également perdurer de nombreuses années après la transplantation.

Dans l'HP2, le déficit enzymatique n'est pas restreint au foie, et la greffe rénale isolée est le traitement usuel de l'insuffisance rénale terminale, avec une proportion faible mais incontestable de perte du greffon par récurrence de néphrite oxalique.

Il existe également des patients nécessitant une greffe ayant comme pathologie initiale une hyperoxalurie entérique en lien avec toute pathologie malabsorptive (maladie de Crohn, certaines chirurgies bariatriques,

pancréatite, mucoviscidose...) [119]. De la même manière un risque de récurrence sur le greffon est possible, d'autant plus que la surcharge oxalique est importante. Le traitement consiste en une hyperhydratation, une chélation de l'oxalate par adjonction de calcium pendant le repas et des apports de citrate de potassium.

## **APRT**

Le déficit complet en adénosine phosphoribosyltransférase (APRT) est un trouble métabolique héréditaire rare qui entraîne la formation et l'hyperexcrétion de la 2,8-dihydroxyadénine (DHA) dans l'urine [120]. La faible solubilité de la DHA entraîne sa précipitation et la formation de cristaux et de calculs urinaires. La maladie peut se présenter sous forme de lithiase urinaire récurrente ou de néphropathie secondaire à la précipitation de cristaux dans le parenchyme rénal (néphropathie à la DHA). Les outils de diagnostic disponibles, tels que l'analyse des calculs, la cristallurie et la mesure de l'activité de l'APRT, facilitent le diagnostic lorsque la carence en APRT est suspectée. Cependant, la maladie peut se manifester à tout âge et la variabilité des symptômes peut représenter un défi diagnostique pour de nombreux médecins. La reconnaissance précoce et le traitement de la carence en APRT sont d'une importance cruciale pour prévenir la perte irréversible de la fonction rénale, qui survient encore dans une proportion non négligeable de cas. Les résultats de la greffe rénale semblent bons chez les patients atteints de carence en APRT qui commencent un traitement par inhibiteur de la xanthine oxydoréductase avant la greffe, même si les données présentent dans la littérature sont décrites sur un nombre faible de patients. Un retard dans un tel traitement est une cause majeure de perte prématurée du greffon chez ces patients [121].

## **Autres pathologies**

De nombreuses autres maladies peuvent récidiver à plus ou moins long terme, avec souvent des traitements préventifs, notamment les néphropathies lupiques, les néphropathies associées aux vascularites à anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA), les atteintes rénales de sarcoïdose, les mutations de la CYP24A1 (hypersensibilité à la vitamine D), les syndromes de Goodpasture, les néphropathies diabétiques, les néphropathies liées à une drépanocytose homozygote et certaines infections [122].

De nombreuses maladies génétiques ne récidiveront pas sur le greffon, comme la néphropathie cystinosique, les maladies lithiasiques sur tubulopathies ou la néphropathie sur maladie de Fabry.

Le pronostic rénal des patients greffés avec cystinose est de très bon pronostic, voire meilleur que les patients contrôles [123].

Cependant, dans le cas d'une cystinose ou d'une maladie de Fabry, même si la pathologie ne récidive pas sur le greffon, il convient de poursuivre le traitement et la surveillance systémique de la maladie qui continuera de progresser indépendamment de la maladie rénale.

## **4.4. Le suivi post-don coordonné à vie**

### **4.4.1. Les objectifs**

Si les risques associés au don de rein sont considérés comme suffisamment faibles pour justifier cette pratique, ils impliquent cependant un suivi médical à vie et une prise en charge optimale des donneurs.

Les donneurs vivants doivent être informés de la nécessité et de l'organisation du suivi après don. Cette organisation doit être personnalisée et adaptée au profil du donneur vivant pour la période périopératoire et le suivi à long terme.

Des informations verbales et écrites sont recommandées [124].

Le suivi de l'état de santé des personnes ayant fait un don d'organe fait partie des missions de l'Agence de la biomédecine depuis sa création en 2004 [125]. À cette fin, la base de données Cristal de l'Agence de la biomédecine, dont l'accès est sécurisé, permet aux équipes de transplantation rénale le recueil des données sur la période postopératoire et sur l'évolution à long terme. L'organisation pratique du suivi des donneurs

vivants est de la responsabilité des équipes de greffes qui les ont pris en charge. Celles-ci peuvent déléguer ce suivi au néphrologue référent et au médecin traitant qui doivent alors transmettre chaque bilan annuel.

Un outil de communication entre l'équipe de greffe et le référent médical assurant le suivi délégué est nécessaire afin de préciser les modalités du suivi attendu, le retour et l'analyse du suivi par l'équipe de greffe et, enfin, l'enregistrement des données du suivi au sein du registre national de suivi des donneurs vivants porté par l'Agence (Cristal). Les données de ce registre sont communiquées annuellement dans le rapport de l'Agence [55] et peuvent être comparées au niveau international [126].

## **Objectifs du suivi post-don**

### Suivi postopératoire

- Surveiller l'évolution clinique et la survenue de complications éventuelles
- Prendre en charge la douleur
- Évaluer la durée de la convalescence
- Évaluer la nécessité d'un soutien psychologique et/ou une aide sociale
- Faciliter la reprise de l'activité professionnelle
- S'assurer de la poursuite d'un sevrage tabagique

### Suivi annuel post-don

- Recueillir les données cliniques et biologiques
  - Poids, taille, indice de masse corporelle (IMC), tour de taille [127]
  - État général, signes fonctionnels
  - Tabagisme
  - Pression artérielle, pouls
  - Évènements médicaux, grossesse
  - Données biologiques minimales : créatininémie, rapport albuminurie/créatininurie
  - Traitement en cours
- Prise en charge thérapeutique et mise en place de parcours
  - HTA, albuminurie, diabète, dyslipidémie
  - Parcours MRC selon les recommandations HAS, le cas échéant
- Repérer un retentissement psychologique
- Repérer des difficultés socioéconomiques, familiales ou professionnelles
- Prévenir et éduquer
  - Suivi vaccinal
  - Dépistage oncologique
  - Mesures de néphroprotection
  - Recommandations hygiéno-diététiques
  - Recours à l'activité physique adaptée
  - Éducation thérapeutique (lecture des examens biologiques, automesure tensionnelle, nutrition...)
  - Réseau d'accompagnement et d'aides (psychologue, assistant(e) social(e), diététicien(ne), activité physique adaptée, sevrage tabagique...)

## **Renseigner le registre national des donneurs vivants de rein.**

### **4.4.2. Les aspects pratiques à court et long terme, place des infirmier-ère-s de pratique avancée, de la e-santé, de l'Agence de la biomédecine**

Le retour à domicile doit être anticipé avec si besoin des aides à domicile pour une mise au repos et une limitation des activités physiques. Une déambulation précoce est néanmoins recommandée. Un traitement anticoagulant prophylactique est prescrit selon les préconisations de la prise en charge anesthésique (cf. chapitre 6 page 190).

Des soins infirmiers sont prescrits jusqu'à cicatrisation complète de la suture chirurgicale.

La présence d'un aidant à domicile lors du retour postopératoire est recommandée et les numéros d'appel des services doivent être remis au patient, en particulier un numéro d'appel médical d'urgence joignable 24h/24. En cas d'urgence vitale, le SAMU doit être appelé (par le 15).

Un arrêt de travail de plusieurs semaines est préconisé.

Une consultation chirurgicale est programmée à 1 mois postopératoire.

Une consultation néphrologique est programmée à 3 mois postopératoire.

Le suivi à long terme représente une charge croissante de travail avec des cohortes qui augmentent. Le nombre de donneurs vivants à suivre s'élevait à 6 772 en 2021 soit des cohortes de plus de 500 donneurs pour certaines équipes. Les données du registre des donneurs vivants issus de la base Cristal indiquent qu'après 2 ans, seuls 44 % des donneurs vivants prélevés à partir du 1<sup>er</sup> mai 2004 ont un débit de filtration glomérulaire renseigné. Aux États-Unis, depuis 2013, un suivi à 6 mois, 1 an et 2 ans est requis, mais seuls 43 % des donneurs vivants ont un suivi [128].

Les perspectives d'amélioration du suivi des donneurs vivants et de l'enregistrement des données dans les registres passent par l'intervention des infirmier(e)s de pratiques avancées (IPA), par l'utilisation plus large des nouveaux outils informatiques permettant les transferts de données d'une base à une autre et par la perspective d'une sollicitation directe des donneurs vivants par l'Agence de la biomédecine.

### **Place des infirmières de pratiques avancées (IPA)**

Dans le plan greffe 2022-2026 [5], l'infirmière de pratique avancée (IPA) a un rôle clairement identifié dans le suivi du donneur vivant.

L'IPA a acquis des connaissances théoriques, le savoir-faire aux prises de décisions complexes, de même que des compétences cliniques indispensables à la pratique avancée. Il/elle participe à la prise en charge globale des patients dont le suivi lui est confié par un médecin. [129]

Ce nouveau métier relève de compétences particulières permettant à non seulement un rôle clinique, comme l'examen clinique et paraclinique, la prescription d'examen complémentaires de surveillance, le renouvellement des traitements et leur adaptation, le suivi des protocoles de vaccination, le dépistage et la prévention des facteurs de risque ou l'évaluation de la qualité de vie et de difficultés sociales, mais aussi un rôle support pour proposer des plans de soins, coordonner la prise en charge médicale ville-hôpital, coordonner ou développer un programme de télésurveillance, développer des programmes d'éducation thérapeutique... [130]

Afin de mettre en place le suivi du donneur vivant par l'IPA en collaboration avec l'équipe médicale, la rédaction d'un protocole d'organisation doit être élaboré et signé par l'ensemble des néphrologues du centre de transplantation. Cette prise en charge par l'IPA doit s'accompagner du consentement du donneur.

Dans la littérature scientifique, quatre catégories de facteurs de bonnes pratiques du suivi du donneur vivant post-don ont pu être définies [131] :

- conviction que le suivi est essentiel pour la sécurité et le bien-être des donneurs ;
- importance de bâtir et d'entretenir une relation avec chaque donneur ;
- utilisation d'une approche systématique de suivi, avec des critères qualité ;
- utilisation de stratégies pour minimiser le « fardeau » des donneurs.

Nous pouvons donc recommander les points suivants :

- Un suivi par un personnel dédié et formé.

La création d'une équipe dédiée permettant un suivi personnalisé doté d'un programme d'éducation thérapeutique a montré de meilleurs résultats en termes de prévention de maladie chronique chez le donneur vivant [132–136].

- Un programme d'éducation thérapeutique.

Un « focus group » réalisé auprès de donneurs vivants confirme qu'ils souhaitent être informés, éduqués pour mieux prendre soin d'eux-mêmes en post-don [137].



Pour ce faire, l'éducation thérapeutique est une des propositions d'amélioration de l'adhésion du donneur [132,134,136,138]. Cet accompagnement est proposé en pré-don et post-don par certains centres sur le territoire national [133].

### **L'outil numérique ou la e-santé**

Pour maintenir un lien avec l'équipe du centre de transplantation, il a été démontré que le courriel et la téléphonie sont approuvés par la majorité des donneurs [135,137].

Si la consultation en présentiel n'est pas réalisable, il peut être proposé d'effectuer un suivi annuel par télésurveillance. Un logiciel de télésurveillance permettrait d'optimiser le recueil de données cliniques et biologiques, la mise à jour des données administratives, la mise à disposition de liens documentaires et éducatifs et le maintien du lien soignant-soigné. [136]

### **L'Agence de la biomédecine**

Une sollicitation directe des donneurs par l'Agence de la biomédecine pourrait permettre une sensibilisation au suivi post-don, des informations de prévention selon l'âge des donneurs, des informations générales sur le don d'organes en France, mais aussi des rappels de suivi post-don à échéances personnalisées en fonction de la date du don. Une évolution des outils numériques de l'Agence est envisagée.

## **Références**

1. Haute Autorité de Santé (HAS). Guide du parcours de soins – Maladie rénale chronique de l'adulte (MRC) [En ligne]. HAS; juil 2021. 84p. Disponible : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-09/guide\\_\\_mrc.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-09/guide__mrc.pdf)
2. Haute Autorité de Santé (HAS). Transplantation rénale:Accès à la liste d'attente nationale. Méthode Recommandations pour la pratique clinique [En ligne]. HAS; oct 2015. 40p. Disponible : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-12/rbp\\_recommandations\\_greffe\\_renale\\_vd\\_mel.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-12/rbp_recommandations_greffe_renale_vd_mel.pdf)
3. Haute Autorité de Santé (HAS). Méthode pour DÉCIDER ensemble d'un mode de suppléance rénale [En ligne]. HAS; févr 2017. 4p. Disponible: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-03/v22-decider\\_ensemble-080317-relecture-lien.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-03/v22-decider_ensemble-080317-relecture-lien.pdf)
4. Groupe de travail de la SFNDT. Traitement conservateur de la maladie rénale chronique stade 5 : guide pratique. Nephrol Ther. juin 2022;18(3):155-171.
5. Ministère des solidarités et de la santé. Plan ministériel pour le prélèvement et la greffe d'organes et de tissus 2022-2026 [En ligne]. Ministère des solidarités et de la santé; mars 2022. 37p. Disponible :[https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/planprelevementgreffe\\_ot\\_2022\\_2026.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/planprelevementgreffe_ot_2022_2026.pdf)
6. Ismail SY, Claassens L, Luchtenburg AE, Roodnat JI, Zuidema WC, Weimar W, et al. Living donor kidney transplantation among ethnic minorities in the Netherlands: a model for breaking the hurdles. Patient Educ Couns. janv 2013;90(1):118-124.
7. Waterman AD, Peipert JD, Hyland SS, McCabe MS, Schenk EA, Liu J. Modifiable patient characteristics and racial disparities in evaluation completion and living donor transplant. Clin J Am Soc Nephrol. juin 2013;8(6):995-1002.
8. Kutner NG, Zhang R, Huang Y, Johansen KL. Impact of race on predialysis discussions and kidney transplant preemptive wait-listing. Am J Nephrol. mai 2012;35(4):305-311.
9. Purnell TS, Hall YN, Boulware LE. Understanding and overcoming barriers to living kidney donation among racial and ethnic minorities in the United States. Adv Chronic Kidney Dis. juil 2012;19(4):244-251.
10. Boulware LE, Hill-Briggs F, Kraus ES, Melancon JK, McGuire R, Bonhage B, et al. Protocol of a randomized controlled trial of culturally sensitive interventions to improve African Americans' and non-African Americans' early, shared, and informed consideration of live kidney transplantation: the Talking About Live Kidney Donation (TALK) Study. BMC Nephrol. juil 2011;12:1-10.
11. Rodrigue JR, Cornell DL, Lin JK, Kaplan B, Howard RJ. Increasing live donor kidney transplantation: a randomized controlled trial of a home-based educational intervention. Am J Transplant. févr 2007;7(2):394-401.
12. Boulware LE, Hill-Briggs F, Kraus ES, Melancon JK, Falcone B, Ephraim PL, et al. Effectiveness of educational and social worker interventions to activate patients' discussion and pursuit of preemptive living donor kidney transplantation: a randomized controlled trial. Am J Kidney Dis. mars 2013;61(3):476-486.
13. Haute Autorité de Santé (HAS). Annonce et accompagnement du diagnostic d'un patient ayant une maladie chronique [En ligne]. HAS; févr 2014. 19p. Disponible: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-05/2e\\_version\\_format2 clics-aa\\_patient\\_mc\\_300414.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-05/2e_version_format2 clics-aa_patient_mc_300414.pdf)
14. Ferriman A. Becoming a live kidney donor. BMJ. juin 2008;336(7657):1374-1376.
15. Graham JM, Courtney AE. The Adoption of a One-Day Donor Assessment Model in a Living Kidney Donor Transplant Program: A Quality Improvement Project. Am J Kidney Dis. févr 2018;71(2):209-215.

16. Habbous S, Woo J, Lam NN, Lentine KL, Cooper M, Reich M, et al. The Efficiency of Evaluating Candidates for Living Kidney Donation: A Scoping Review. *Transplant Direct*. oct 2018;4(10):1-11.
17. British Transplantation Society (BTS) & The Renal Association. Guidelines for Living Donor Kidney Transplantation. 4th Edition [En ligne]. BTS; mars 2018. 295p. Disponible : [https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2018/07/FINAL\\_LDKT-guidelines\\_June-2018.pdf](https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2018/07/FINAL_LDKT-guidelines_June-2018.pdf)
18. Durin L. Activité de greffe rénale à donneurs vivants en France. [Mémoire Master 2 « Santé publique et environnement »]. 2021. 41p.
19. Habbous S, Arnold J, Begen MA, Boudville N, Cooper M, Dipchand C, et al. Duration of Living Kidney Transplant Donor Evaluations: Findings From 2 Multicenter Cohort Studies. *Am J Kidney Dis*. oct 2018;72(4):483-498.
20. Feder MT, Patel MB, Melman A, Ghavamian R, Hoenig DM. Comparison of open and laparoscopic nephrectomy in obese and nonobese patients: outcomes stratified by body mass index. *J Urol*. juil 2008;180(1):79-83.
21. Underwood PW, Sheetz KH, Cron DC, Terjimanian MN, Englesbe MJ, Waits SA. Cigarette smoking in living kidney donors: donor and recipient outcomes. *Clin Transplant*. avr 2014;28(4):419-422.
22. Agerskov H, Ludvigsen MS, Bistrup C, Pedersen BD. Living kidney donors' experiences while undergoing evaluation for donation: a qualitative study. *J Clin Nurs*. août 2015;24(15-16):2258-2267.
23. Sanner MA. The donation process of living kidney donors. *Nephrol Dial Transplant*. août 2005;20(8):1707-1713.
24. Getchell LE, McKenzie SQ, Sontrop JM, Hayward JS, McCallum MK, Garg AX. Increasing the Rate of Living Donor Kidney Transplantation in Ontario: Donor- and Recipient-Identified Barriers and Solutions. *Can J Kidney Health Dis*. avr 2017;4:1-8.
25. Connaughton DM, Harmon G, Cooney A, Williams Y, O'Regan J, O'Neill D, et al. The Irish living kidney donor program - why potential donors do not proceed to live kidney donation? *Clin Transplant*. janv 2016;30(1):17-25.
26. Arunachalam C, Garrues M, Biggins F, Woywodt A, Ahmed A. Assessment of living kidney donors and adherence to national live donor guidelines in the UK. *Nephrol Dial Transplant*. juil 2013;28(7):1952-1960.
27. Norman SP, Song P, Hu Y, Ojo AO. Transition from donor candidates to live kidney donors: the impact of race and undiagnosed medical disease states. *Clin Transplant*. janv 2011;25(1):136-145.
28. Rodrigue JR, Pavlakis M, Danovitch GM, Johnson SR, Karp SJ, Khwaja K, et al. Evaluating living kidney donors: relationship types, psychosocial criteria, and consent processes at US transplant programs. *Am J Transplant*. oct 2007;7(10):2326-2332.
29. Briançon S, Germain L, Baudelot C, Bannay A, Virion JM, Thuong M. Rapport qualité de vie des donneurs vivants de rein Étude QV DVR transversale. *Nephrol Ther*. juil 2011;7(Suppl 1):1-39.
30. Menjivar A, Torres X, Manyalich M, Fehrman-Ekholm I, Papachristou C, de Sousa-Amorim E, et al. Psychosocial risk factors for impaired health-related quality of life in living kidney donors: results from the ELIPSY prospective study. *Sci Rep*. 7 déc 2020;10(1):13p.
31. Holscher CM, Leanza J, Thomas AG, Waldram MM, Haugen CE, Jackson KR, et al. Anxiety, depression, and regret of donation in living kidney donors. *BMC Nephrol*. 4 sept 2018;19(1):7p.
32. Wirken L, van Middendorp H, Hooghof CW, Rovers MM, Hoitsma AJ, Hilbrands LB, et al. The Course and Predictors of Health-Related Quality of Life in Living Kidney Donors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Transplant*. déc 2015;15(12):3041-3054.
33. Thiessen C, Kulkarni S, Reese PP, Gordon EJ. A Call for Research on Individuals Who Opt Out of Living Kidney Donation: Challenges and Opportunities. *Transplantation*. déc 2016;100(12):2527-2532.
34. Ibrahim HN, Foley R, Tan L, Rogers T, Bailey RF, Guo H, et al. Long term consequences of kidney donation. *N Engl J Med*. 29 janv 2009;360(5):459-469.
35. Mjoen G, Hallan S, Hartmann A, Foss A, Midtvedt K, Oyen O, et al. Long term risks for kidney donors. *Kidney Int*. juil 2014;86(1):162-167.
36. Muzaale AD, Massie AB, Wang MC, Montgomery RA, McBride MA, Wainright JL, et al. Risk of end-stage renal disease following live kidney donation. *JAMA*. févr 2014;311(6):579-586.
- 36a. Krista L Lentine, Dorry L Segev Understanding and Communicating Medical Risks for Living Kidney Donors: A Matter of Perspective *J Am Soc Nephrol* 2017 Jan;28(1):12-24. doi: 10.1681/ASN.2016050571.
37. Hanson CS, Chapman JR, Gill JS, Kanellis J, Wong G, Craig JC, et al. Identifying Outcomes that Are Important to Living Kidney Donors: A Nominal Group Technique Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. juin 2018;13(6):916-926.
38. Hosseini K, Omorou AY, Hubert J, Nguenon Sime W, Ladière M, Guillemin F. Nephrectomy Complication Is a Risk Factor of Clinically Meaningful Decrease in Health Utility among Living Kidney Donors. *Value Health*. déc 2017;20(10):1376-1382.
39. Segev DL, Muzaale AD, Caffo BS, Mehta SH, Singer AL, Taranto SE, et al. Perioperative mortality and long term survival following live kidney donation. *JAMA*. 10 mars 2010;303(10):959-966.
40. Kortram K, Ijzermans JNM, Dor FJMF. Perioperative Events and Complications in Minimally Invasive Live Donor Nephrectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplantation*. nov 2016;100(11):2264-2275.
41. Lentine KL, Lam NN, Axelrod D, Schnitzler MA, Garg AX, Xiao H, et al. Perioperative Complications After Living Kidney Donation: A National Study. *Am J Transplant*. juin 2016;16(6):1848-1857.
42. Mjølén G, Øyen O, Holdaas H, Midtvedt K, Line PD. Morbidity and mortality in 1022 consecutive living donor nephrectomies: benefits of a living donor registry. *Transplantation*. 15 déc 2009;88(11):1273-1279.
43. Garcia-Ochoa C, Feldman LS, Ngan C, Monroy-Caudros M, Arnold JB, Barnieh L, et al. Impact of Perioperative Complications on Living Kidney Donor Health-Related Quality of Life and Mental Health: Results From a Prospective Cohort Study. *Can J Kidney Health Dis*. août 2021;8:10p.

44. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg.* août 2009;250(2):187-196.
- 44a. Najarian JS, Chavers BM, McHugh LE, Matas AJ. 20 years or more of follow-up of living kidney donors. *Lancet.* 1992 oct 3;340(8823):807-810
45. Pinar U, Pettenati C, Hurel S, Pietak M, Dariane C, Audenet F, et al. Persistent orchialgia after laparoscopic living-donor nephrectomy: an underestimated complication requiring information adjustment. *World J Urol.* févr 2021;39(2):621-627.
46. Schoepfoerster J, Matas A, Jackson S, Pruett TL, Finger E, Kandaswamy R, et al. Orchialgia After Living Donor Nephrectomy: An Underreported Entity. *Transplant Direct.* nov 2022;8(11):6p.
47. Gill JS & Tonelli M. Understanding rare adverse outcomes following living kidney donation. *JAMA.* 12 févr 2014;311(6):577-579.
48. Kasiske BL, Anderson-Haag T, Israni AK, Kalil RS, Kimmel PL, Kraus ES, et al. A prospective controlled study of living kidney donors: three-year follow-up. *Am J Kidney Dis.* juil 2015;66(1):114-124.
49. Garg AX, Muirhead N, Knoll G, Yang RC, Prasad GV, Thiessen Philbrook H, et al. Proteinuria and reduced kidney function in living kidney donors: A systematic review, meta analysis, and meta regression. *Kidney Int.* nov 2006;70(10): 1801-1810.
50. Lenihan CR, Busque S, Derby G, Blouch K, Myers BD, Tan JC. Longitudinal study of living kidney donor glomerular dynamics after nephrectomy. *J Clin Invest.* mars 2015;125(3):1311-1318.
51. van der Weijden J, Mahesh SVK, van Londen M, Bakker SJL, Sanders JS, Navis G, et al. Early increase in single-kidney glomerular filtration rate after living kidney donation predicts long-term kidney function. *Kidney Int.* juin 2022;101(6):1251-1259.
52. Ibrahim HN, Foley RN, Reule SA, Spong R, Kukla A, Issa N, et al. Renal Function Profile in White Kidney Donors: The First 4 Decades. *J Am Soc Nephrol.* sept 2016;27(9):2885-2893.
53. Vock DM, Helgeson ES, Mullan AF, Issa NS, Sanka S, Saiki AC, et al. The Minnesota attributable risk of kidney donation (MARKD) study: a retrospective cohort study of long-term (> 50 year) outcomes after kidney donation compared to well-matched healthy controls. *BMC Nephrol.* mai 2023;24(1):16p.
54. Park JY, Yang WJ, Doo SW, Park JJ, Gwon YN, Kim KM, et al. Long-term end-stage renal disease risks after living kidney donation: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* mai 2023;24(1):14p.
55. Agence de la biomédecine. Rapport Médical et Scientifique 2022. Organes - Greffe rénale pédiatrique [En ligne]. Agence de la biomédecine; 2022. Disponible: <https://rams.agence-biomedecine.fr/greffe-renale-pediatrique-0>
56. Piccoli GB, Attini R, Vasario E, Conijn A, Biolcati M, D'Amico F, et al. Pregnancy and chronic kidney disease: a challenge in all CKD stages. *Clin J Am Soc Nephrol.* mai 2010;5(5):844-855.
57. Reisaeter AV, Roislien J, Henriksen T, Irgens LM, Hartmann A. Pregnancy and birth after kidney donation: the Norwegian experience. *Am J Transplant.* avr 2009;9(4):820-824.
58. Garg AX, McArthur E, Lentine KL, Donor Nephrectomy Outcomes Research (DONOR) Network. Gestational hypertension and preeclampsia in living kidney donors. *N Engl J Med.* avr 2015;372(15):1469-1470.
59. Dupont V, Berg AH, Yamashita M, Huang C, Covarrubias AE, Ali S, et al. Impaired renal reserve contributes to preeclampsia via the kynurenine and soluble fms-like tyrosine kinase 1 pathway. *J Clin Invest.* oct 2022;132(20):1-15.
60. Pippias M, Skinner L, Noordzij M, Reisaeter AV, Abramowicz D, Stel VS, et al. Pregnancy after living kidney donation, a systematic review of the available evidence, and a review of the current guidance. *Am J Transplant.* oct 2022;22(10):2360-2380.
61. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Hypertension in pregnancy: The management of hypertensive disorders during pregnancy [En ligne]. NICE; août 2010. 46p. Disponible: [https://www.ascalema.es/wp-content/uploads/2014/10/011KP\\_Hypertension-in-pregnancy-2010.pdf](https://www.ascalema.es/wp-content/uploads/2014/10/011KP_Hypertension-in-pregnancy-2010.pdf)
62. Hays RD, Hayashi T, Stewart AL. A Five-Item Measure of Socially Desirable Response Set. *Educational and Psychological Measurement.* sept 1989;49(3):629-636.
63. Agence de la biomédecine, CHU Nancy, Briançon S, Thuong M. Qualité de vie des donneurs vivants de rein. Etude QV DVR longitudinale. Tome 2 [En ligne]. Agence de la biomédecine; 31 déc 2014. 259p. Disponible : [https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport\\_final-qualitedeviedes\\_donneursvivantsderein.pdf](https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_final-qualitedeviedes_donneursvivantsderein.pdf)
64. Jacobs CL, Gross CR, Messersmith EE, Hong BA, Gillespie BW, Hill-Callahan P, et al. Emotional and Financial Experiences of Kidney Donors over the Past 50 Years: The RELIVE Study. *Clin J Am Soc Nephrol.* déc 2015;10(12):2221-2231.
65. Westlie L, Fauchald P, Talseth T, Jakobsen A, Flatmark A. Quality of life in Norwegian kidney donors. *Nephrol Dial Transplant.* 1993;8(10):1146-1150.
66. Mjoen G, Stavem K, Westlie L, Midtvedt K, Fauchald P, Norby G, et al. Quality of life in kidney donors. *Am J Transplant.* juin 2011;11(6):1315-1319.
67. Kobayashi S, Akaho R, Omoto K, Shirakawa H, Shimizu T, Ishida H, et al. Post-donation satisfaction in kidney transplantation: a survey of living donors in Japan. *BMC Health Serv Res.* oct 2019;19(1):1-9.
68. Suwelack B, Berger K, Wolters H, Gerß JWO, Bormann E, Wörmann V, et al. Results of the prospective multicenter SoLKiD cohort study indicate bio-psycho-social outcome risks to kidney donors 12 months after donation. *Kidney Int.* mars 2022;101(3):597-606.
69. Chaudhry D, Chaudhry A, Peracha J, Sharif A. Survival for waitlisted kidney failure patients receiving transplantation versus remaining on waiting list: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 1<sup>er</sup> mars 2022;376:11p.

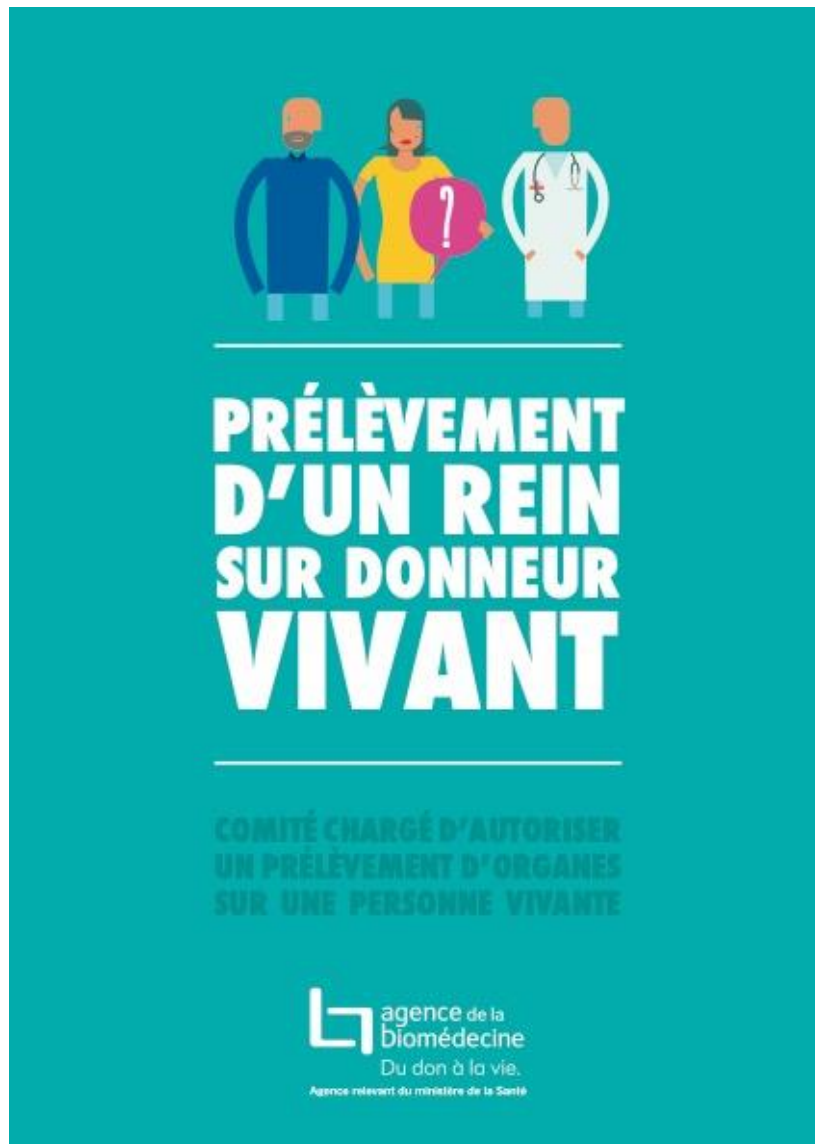
70. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 2 déc 1999;341(23):1725-1730.
71. Gill JS, Schaeffner E, Chadban S, Dong J, Rose C, Johnston O, et al. Quantification of the early risk of death in elderly kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* févr 2013;13(2):427-432.
72. El-Zoghby ZM, Stegall MD, Lager DJ, Kremers WK, Amer H, Gloor JM, et al. Identifying specific causes of kidney allograft loss. *Am J Transplant.* mars 2009;9(3):527-535.
73. Cosio FG, Cattran DC. Recent advances in our understanding of recurrent primary glomerulonephritis after kidney transplantation. *Kidney Int.* févr 2017;91(2):304-314.
74. Allen PJ, Chadban SJ, Craig JC, Lim WH, Allen RDM, Clayton PA, et al. Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation: risk factors and allograft outcomes. *Kidney Int.* août 2017;92(2):461-469.
75. Chailimpamontree W, Dmitrienko S, Li G, Balshaw R, Magil A, Shapiro RJ, et al. Probability, predictors, and prognosis of posttransplantation glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* avr 2009;20(4):843-851.
76. Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ, Atkins RC, Chadban SJ. Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. *N Engl J Med.* 11 juil 2002;347(2):103-109.
77. Hariharan S, Adams MB, Brennan DC, Davis CL, First MR, Johnson CP, et al. Recurrent and de novo glomerular disease after renal transplantation: a report from Renal Allograft Disease Registry (RADR). *Transplantation.* sept 1999;68(5):635-641.
78. Uffing A, Hullekes F, Riella LV, Hogan JJ. Recurrent Glomerular Disease after Kidney Transplantation: Diagnostic and Management Dilemmas. *Clin J Am Soc Nephrol.* nov 2021;16(11):1730-1742.
79. Hickson LJ, Gera M, Amer H, Iqbal CW, Moore TB, Milliner DS, et al. Kidney transplantation for primary focal segmental glomerulosclerosis: outcomes and response to therapy for recurrence. *Transplantation.* avr 2009;87(8):1232-1239.
80. Mirioglu S, Caliskan Y, Goksoy Y, Gulcicek S, Ozluk Y, Sarihan I, et al. Recurrent and de novo glomerulonephritis following renal transplantation: higher rates of rejection and lower graft survival. *Int Urol Nephrol.* déc 2017;49(12):2265-2272.
81. Uffing A, Pérez-Sáez MJ, Mazzali M, Manfro RC, Bauer AC, de Sottomaior Drumond F, et al. Recurrence of FSGS after Kidney Transplantation in Adults. *Clin J Am Soc Nephrol.* 7 févr 2020;15(2):247-256.
82. Francis A, Trnka P, McTaggart SJ. Long-Term Outcome of Kidney Transplantation in Recipients with Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol.* nov 2016;11(11):2041-2046.
83. Nehus EJ, Goebel JW, Succop PS, Abraham EC. Focal segmental glomerulosclerosis in children: multivariate analysis indicates that donor type does not alter recurrence risk. *Transplantation.* sept 2013;96(6):550-554.
84. Trautmann A, Vivarelli M, Samuel S, Gipson D, Sinha A, Schaefer F, et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* août 2020;35(8):1529-1561.
85. Holmberg C & Jalanko H. Congenital nephrotic syndrome and recurrence of proteinuria after renal transplantation. *Pediatr Nephrol.* déc 2014;29(12):2309-2317.
86. Yao T, Udwan K, John R, Rana A, Haghghi A, Xu L, et al. Integration of Genetic Testing and Pathology for the Diagnosis of Adults with FSGS. *Clin J Am Soc Nephrol.* févr 2019;14(2):213-223.
87. Genovese G, Friedman DJ, Ross MD, Lecordier L, Uzureau P, Freedman BI, et al. Association of trypanolytic ApoL1 variants with kidney disease in African Americans. *Science.* 13 août 2010;329(5993):841-845.
88. Nadkarni GN, Gignoux CR, Sorokin EP, Daya M, Rahman R, Barnes KC, et al. Worldwide Frequencies of APOL1 Renal Risk Variants. *N Engl J Med.* 27 déc 2018;379(26):2571-2572.
89. Beckerman P, Bi-Karchin J, Park ASD, Qiu C, Dummer PD, Soomro I, et al. Transgenic expression of human APOL1 risk variants in podocytes induces kidney disease in mice. *Nat Med.* avr 2017;23(4):429-438.
90. Lee BT, Kumar V, Williams TA, Abdi R, Bernhardt A, Dyer C, et al. The APOL1 genotype of African American kidney transplant recipients does not impact 5-year allograft survival. *Am J Transplant.* juil 2012;12(7):1924-1928.
91. Reeves-Daniel AM, DePalma JA, Bleyer AJ, Rocco MV, Murea M, Adams PL, et al. The APOL1 gene and allograft survival after kidney transplantation. *Am J Transplant.* mai 2011;11(5):1025-1030.
92. Beck LH, Bonegio RGB, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 2 juil 2009;361(1):11-21.
93. Hoxha E, Thiele I, Zahner G, Panzer U, Harendza S, Stahl RAK. Phospholipase A2 receptor autoantibodies and clinical outcome in patients with primary membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* juin 2014;25(6):1357-1366.
94. Burbelo PD, Joshi M, Chaturvedi A, Little DJ, Thurlow JS, Waldman M, et al. Detection of PLA2R Autoantibodies before the Diagnosis of Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* janv 2020;31(1):208-217.
95. Grupper A, Cornell LD, Fervenza FC, Beck LH, Lorenz E, Cosio FG. Recurrent Membranous Nephropathy After Kidney Transplantation: Treatment and Long-Term Implications. *Transplantation.* déc 2016;100(12):2710-2716.
96. Seitz-Polski B, Dolla G, Payré C, Girard CA, Polidori J, Zorzi K, et al. Epitope Spreading of Autoantibody Response to PLA2R Associates with Poor Prognosis in Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* mai 2016;27(5):1517-1533.
97. Berchtold L, Letouzé E, Alexander MP, Canaud G, Logt AE van de, Hamilton P, et al. HLA-D and PLA2R1 risk alleles associate with recurrent primary membranous nephropathy in kidney transplant recipients. *Kidney Int.* mars 2021;99(3):671-685.

98. Le Quintrec M, Zuber J, Moulin B, Kamar N, Jablonski M, Lionet A, et al. Complement genes strongly predict recurrence and graft outcome in adult renal transplant recipients with atypical hemolytic and uremic syndrome. *Am J Transplant.* mars 2013;13(3):663-675.
99. Goodship THJ, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Frémeaux-Bacchi V, Kavanagh D, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a « Kidney Disease: Improving Global Outcomes » (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* mars 2017;91(3):539-551.
100. Zand L, Lorenz EC, Cosio FG, Fervenza FC, Nasr SH, Gandhi MJ, et al. Clinical findings, pathology, and outcomes of C3GN after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol.* mai 2014;25(5):1110-1117.
101. Regunathan-Shenk R, Avasare RS, Ahn W, Canetta PA, Cohen DJ, Appel GB, et al. Kidney Transplantation in C3 Glomerulopathy: A Case Series. *Am J Kidney Dis.* mars 2019;73(3):316-323.
102. Gonzalez Suarez ML, Thongprayoon C, Hansrivijit P, Kovvuru K, Kanduri SR, Aeddula NR, et al. Treatment of C3 Glomerulopathy in Adult Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review. *Med Sci.* oct 2020;8(4):15p.
103. Moroni G, Belingeri M, Frontini G, Tamborini F, Messa P. Immunoglobulin A Nephropathy. Recurrence After Renal Transplantation. *Front Immunol.* juin 2019;10:1-8.
104. Odum J, Peh CA, Clarkson AR, Bannister KM, Seymour AE, Gillis D, et al. Recurrent mesangial IgA nephritis following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 1994;9(3):309-312.
105. Berthoux F, Suzuki H, Mohey H, Maillard N, Mariat C, Novak J, et al. Prognostic Value of Serum Biomarkers of Autoimmunity for Recurrence of IgA Nephropathy after Kidney Transplantation. *J Am Soc Nephrol.* juin 2017;28(6):1943-1950.
106. Clayton P, McDonald S, Chadban S. Steroids and recurrent IgA nephropathy after kidney transplantation. *Am J Transplant.* août 2011;11(8):1645-1649.
107. Leeaphorn N, Garg N, Khankin EV, Cardarelli F, Pavlakis M. Recurrence of IgA nephropathy after kidney transplantation in steroid continuation versus early steroid-withdrawal regimens: a retrospective analysis of the UNOS/OPTN database. *Transpl Int.* févr 2018;31(2):175-186.
108. Angel-Korman A, Stern L, Sarosiek S, Sloan JM, Doros G, Sanchorawala V, et al. Long-term outcome of kidney transplantation in AL amyloidosis. *Kidney Int.* févr 2019;95(2):405-411.
109. Havasi A, Heybeli C, Leung N, Angel-Korman A, Sanchorawala V, Cohen O, et al. Outcomes of renal transplantation in patients with AL amyloidosis: an international collaboration through The International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Blood Cancer J.* août 2022;12(8):1-8.
110. Cochat P & Rumsby G. Primary hyperoxaluria. *N Engl J Med.* 15 août 2013;369(7):649-658.
111. Shah RJ, Vaughan LE, Enders FT, Milliner DS, Lieske JC. Plasma Oxalate as a Predictor of Kidney Function Decline in a Primary Hyperoxaluria Cohort. *Int J Mol Sci.* 20 mai 2020;21(10):10p.
112. Krogstad V, Elgstøen KBP, Johnsen LF, Hartmann A, Mørkrid L, Åsberg A. High Plasma Oxalate Levels Early After Kidney Transplantation Are Associated With Impaired Long-Term Outcomes. *Transpl Int.* mars 2022;35:7p.
113. Metry EL, Garrelfs SF, Peters-Sengers H, Hulton SA, Acquaviva C, Bacchetta J, et al. Long-Term Transplantation Outcomes in Patients With Primary Hyperoxaluria Type 1 Included in the European Hyperoxaluria Consortium (OxalEurope) Registry. *Kidney Int Rep.* févr 2022;7(2):210-220.
114. Groothoff JW, Metry E, Deesker L, Garrelfs S, Acquaviva C, Almarini R, et al. Clinical practice recommendations for primary hyperoxaluria: an expert consensus statement from ERKNet and OxalEurope. *Nat Rev Nephrol.* mars 2023;19(3):194-211.
115. Centres de Référence des Maladies Rénales rares. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS): Hyperoxalurie [En ligne]. déc 2022. 47p. Disponible: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-01/texte\\_pnds\\_hyperoxalurie\\_20221231.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-01/texte_pnds_hyperoxalurie_20221231.pdf)
116. Sellier-Leclerc AL, Metry E, Clave S, Perrin P, Acquaviva-Bourdain C, Levi C, et al. Isolated kidney transplantation under lumasiran therapy in primary hyperoxaluria type 1: a report of five cases. *Nephrol Dial Transplant.* févr 2023;38(2):517-521.
117. Garrelfs SF, Frishberg Y, Hulton SA, Koren MJ, O'Riordan WD, Cochat P, et al. Lumasiran, an RNAi Therapeutic for Primary Hyperoxaluria Type 1. *N Engl J Med.* 1<sup>ER</sup> avr 2021;384(13):1216-1226.
118. Michael M, Groothoff JW, Shasha-Lavsky H, Lieske JC, Frishberg Y, Simkova E, et al. Lumasiran for Advanced Primary Hyperoxaluria Type 1: Phase 3 ILLUMINATE-C Trial. *Am J Kidney Dis.* févr 2023;81(2):145-155.
119. Witting C, Langman CB, Assimos D, Baum MA, Kausz A, Milliner D, et al. Pathophysiology and Treatment of Enteric Hyperoxaluria. *Clin J Am Soc Nephrol.* mars 2021;16(3):487-495.
120. Bollée G, Harambat J, Bensman A, Knebelmann B, Daudon M, Ceballos-Picot I. Adenine phosphoribosyltransferase deficiency. *Clin J Am Soc Nephrol.* sept 2012;7(9):1521-1527.
121. Runolfsson HL, Palsson R, Agustsdottir IMS, Indridason OS, Li J, Dao M, et al. Kidney Transplant Outcomes in Patients With Adenine Phosphoribosyltransferase Deficiency. *Transplantation.* oct 2020;104(10):2120-2128.
122. Cochat P, Fargue S, Mestrallet G, Jungraithmayr T, Koch-Nogueira P, Ranchin B, et al. Disease recurrence in paediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol.* nov 2009;24(11):2097-2108.
123. Cohen C, Charbit M, Chadeaux-Vekemans B, Giral M, Garrigue V, Kessler M, et al. Excellent long-term outcome of renal transplantation in cystinosis patients. *Orphanet J Rare Dis.* 25 juil 2015;10:8p.
124. Fournier C, Pallet N, Cherqaoui Z, Pucheu S, Kreis H, Méjean A, et al. Very long-term follow-up of living kidney donors. *Transpl Int.* avr 2012;25(4):385-390.
125. Code de la santé publique - Article R1418-3. 2005-420. 4 mai 2005.

126. Al Ammary F, Thomas AG, Massie AB, Muzaale AD, Shaffer AA, Koons B, et al. The landscape of international living kidney donation in the United States. *Am J Transplant.* juil 2019;19(7):2009-2019.
127. Balkau B, Deanfield JE, Després JP, Bassand JP, Fox KAA, Smith SC, et al. International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA): a study of waist circumference, cardiovascular disease, and diabetes mellitus in 168,000 primary care patients in 63 countries. *Circulation.* 23 oct 2007;116(17):1942-1951.
128. Henderson ML, Thomas AG, Shaffer A, Massie AB, Luo X, Holscher CM, et al. The National Landscape of Living Kidney Donor Follow-Up in the United States. *Am J Transplant.* déc 2017;17(12):3131-3140.
129. Décret n° 2018-629 du 18 juillet 2018 relatif à l'exercice infirmier en pratique avancée. 2018-629. 19 juil 2018.
130. Living Kidney Donor Follow-Up Conference Writing Group, Leichtman A, Abecassis M, Barr M, Charlton M, Cohen D, et al. Living kidney donor follow-up: state-of-the-art and future directions, conference summary and recommendations. *Am J Transplant.* déc 2011;11(12):2561-2568.
131. Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN). Procedures to collect post donation follow up data from living donors [En ligne]. [cité 28 juil 2023]. Disponible: <https://optn.transplant.hrsa.gov/professionals/by-topic/guidance/procedures-to-collect-post-donation-follow-up-data-from-living-donors/>
132. Kwon HJ, Jeon J, Kim DH, Jang HR, Sung HH, Han DH, et al. Clinical Impact of a Protocolized Kidney Donor Follow-up System. *Transplant Proc.* avr 2019;51(3):692-700.
133. Dupouy B, Idier L, Rio C, Boulonne N, Couzi L. Accompagnement des donneurs vivants en post-don : expérience du service de transplantation rénale du CHU de Bordeaux. *Echanges de l'AFIDTN.* 2018;(130):31-36.
134. Ju MK, Son S, Kim S. Follow-up Status of Living Kidney Donors After Transplantation. *Transplant Proc.* oct 2018;50(8):2346-2349.
135. Kwapisz M, Kieszek R, Jędrzejko K, Domagała P, Bieniasz M, Gozdowska J, et al. Pathologies in Living Kidney Donors Diagnosed in the Long-Term Care System. *Transplant Proc.* juin 2016;48(5):1439-1445.
136. Keshvani N, Feurer ID, Rumbaugh E, Dreher A, Zavala E, Stanley M, et al. Evaluating the Impact of Performance Improvement Initiatives on Transplant Center Reporting Compliance and Patient Follow-Up After Living Kidney Donation. *Am J Transplant.* août 2015;15(8):2126-2135.
137. Manera KE, Hanson CS, Chapman JR, Kanellis J, Gill J, Craig JC, et al. Expectations and Experiences of Follow-up and Self-Care After Living Kidney Donation: A Focus Group Study. *Transplantation.* oct 2017;101(10):2627-2635.
138. Alejo JL, Luo X, Massie AB, Henderson ML, DiBrito SR, Locke JE, et al. Patterns of primary care utilization before and after living kidney donation. *Clin Transplant.* juil 2017;31(7):1-15.

## Annexes

Annexe 4.1 : Brochure adressée par l'Agence de la biomédecine à tout donneur lors de la convocation pour le comité d'experts donneur vivant





## VOUS VOUS ÊTES PROPOSÉ(E)

pour donner de votre vivant un rein à l'un de vos proches dont l'état de santé nécessite une greffe rénale. Le lien de parenté ou d'attachement qui vous unit au receveur entre dans le cadre prévu par la loi de bioéthique.

L'équipe médico-chirurgicale qui vous suit estime que votre don est possible. Elle vous a donné des renseignements pratiques concernant les formalités administratives et juridiques, le déroulement de l'intervention et de l'hospitalisation et vous a informé(e) des complications éventuelles. Pour finaliser votre démarche de don, vous serez amené(e) à vous entretenir avec un comité d'experts chargé d'autoriser le prélèvement. Ce comité d'experts vous recevra dans une structure indépendante en l'absence de votre proche afin de vous informer sur la démarche de don et d'échanger librement.

1. Trois médecins, une personne qualifiée dans le domaine des sciences humaines et sociales et un psychologue composent ce comité. Ils vont s'assurer que vous avez bien compris et intégré à votre réflexion les risques encourus, les conséquences prévisibles d'ordre physique et psychologique du prélèvement, les répercussions éventuelles sur votre vie personnelle, familiale et professionnelle.
2. À la suite de cet entretien, vous vous rendez au Tribunal Judiciaire dont relève votre domicile pour exprimer votre consentement devant le Président de ce Tribunal. Il s'assurera que votre décision est libre et éclairée et que le don est conforme aux conditions prévues par la loi.
3. Après ces deux étapes, le comité donnera ou non l'autorisation du prélèvement comme le prévoit la loi. Les motifs d'acceptation ou de refus ne seront pas communiqués en dehors du comité. Si vous êtes le père ou la mère du receveur, l'autorisation du comité n'est pas requise, sauf si le magistrat chargé de recueillir votre consentement l'estime nécessaire.

La démarche de don peut vous paraître longue, particulièrement rigoureuse, voire lourde à accomplir. Son objectif est de vous informer au mieux, de prendre le maximum de précautions médicales et de vous protéger de toutes formes de pression, psychologique ou financière. Tout au long de ce parcours, à tout moment et par tout moyen, votre consentement est révocable.

### LES DONNEURS VIVANTS

La loi fixe précisément les conditions du don du vivant (articles L. 1231-1 et L. 1231-3 du code de la santé publique). Le donneur doit avoir la qualité de père ou de mère du receveur. Il peut aussi être son conjoint, son frère ou sa sœur, son fils ou sa fille, un de ses grands-parents, son oncle ou sa tante, son cousin germain ou sa cousine germaine, le conjoint de son père ou de sa mère. Le donneur peut également être toute personne apportant la preuve d'une vie commune d'au moins deux ans avec le receveur ou bien d'un lien affectif étroit et stable depuis au moins deux ans avec le receveur. En cas d'incompatibilité entre le malade et le candidat au don, la loi permet de procéder à un don croisé : le receveur (receveur 1) bénéficie du don d'une autre personne (donneur 2) également en situation d'incompatibilité avec son receveur (receveur 2), ce dernier bénéficiant du don du premier donneur (donneur 1). Les deux opérations chirurgicales se déroulent dans un délai maximal de 24h, tout en respectant l'anonymat.

2

### LES COMPLICATIONS IMMÉDIATES

Selon les données internationales publiées, on observe 1 à 3 décès pour 10000 personnes prélevées. Les complications post-opératoires immédiates les plus fréquentes, moins de trois mois après le prélèvement, sont les douleurs au niveau de la cicatrice (20%) et les infections (7%). Parmi les autres complications, on relève un saignement (1,7%), une hypertension artérielle nécessitant un traitement (2%) et des complications thromboemboliques (phlébite, embolie pulmonaire) (0,9%). Une réhospitalisation peut survenir (4%) ainsi qu'une réintervention chirurgicale, en particulier en cas de désunion de la cicatrice (<1%).

### LES COMPLICATIONS À LONG TERME

Le prélèvement de rein ne diminue pas l'espérance de vie des donneurs si on la compare à celle de la population générale. En revanche, une étude norvégienne en 2014 a montré une augmentation modérée et à long terme (15 ans après le don) du risque cardio-vasculaire et de la mortalité pour les donneurs vivants de rein par rapport à une population sélectionnée « en bonne santé » comparable.

Les études de risques à long terme après don de rein (entre 10 et 20 ans) permettent d'identifier :

- la présence isolée d'albumine dans les urines dans 10 à 20% des cas. Cette constatation est habituellement sans conséquence sur le fonctionnement du rein restant mais nécessite un traitement visant à la réduire et ainsi protéger le rein ;
- une hypertension artérielle plus fréquente après don de rein en comparaison à une population sélectionnée du même âge. Elle doit être dépistée et traitée, comme pour toute autre personne ;
- le risque d'apparition d'une insuffisance rénale. Ce risque n'est pas augmenté par rapport à la population générale. En revanche deux études récentes, l'une norvégienne et l'autre américaine avec des recueils de 15 ans ou plus ont montré que ce risque était augmenté comparé à une population sélectionnée « en bonne santé » semblable à la sélection des donneurs vivants. Ce risque reste faible de l'ordre de 0,5% ;
- le risque de complications au cours d'une grossesse. Ce risque est majoré après un don de rein en particulier le risque de survenue d'une hypertension artérielle, d'une prééclampsie voire d'une pré-éclampsie. Ceci justifie une prudence pour envisager un don de rein avant la réalisation de grossesses chez une femme jeune.



Ces risques après don de rein justifient un suivi médical au long cours afin au mieux de les prévenir, et le cas échéant de les dépister et les traiter précocement.

4

## LES RISQUES MÉDICAUX OU CHIRURGICAUX

Comme tout acte chirurgical, le prélèvement de rein comporte des risques, très faibles et connus, liés à l'anesthésie, au geste chirurgical et aux suites opératoires immédiates ou plus lointaines.

### L'ANESTHÉSIE

La consultation pré-anesthésique, obligatoire en France, permet d'évaluer au mieux les risques et de vous donner une information complète. Au cours de cette consultation, vous faites part de tous les antécédents personnels ou familiaux notamment de type allergique, hémorragique, ou thrombotique (phlébite\* ou embolie pulmonaire\*). Toutes les précautions nécessaires sont alors prises avec une surveillance systématique pendant l'opération et lors de la période de réveil dans une unité spécialisée. Le risque anesthésique est évalué à moins de 1 décès pour 145000 anesthésies générales. Des complications d'ordre respiratoire ou allergique peuvent exister mais celles-ci restent rares grâce à une surveillance anesthésique constante. Une transfusion sanguine n'est pas habituelle au cours d'un prélèvement mais elle peut être nécessaire dans de rares circonstances.

### LE PRÉLEVEMENT

En France, la greffe à partir de donneur vivant s'est développée dans les années 1980. Entre 2000 et 2019, le nombre de donneurs vivants s'élève à plus de 6000, et depuis 2014 environ 500 à 600 greffes sont réalisées chaque année. En France, la greffe à partir de donneur vivant représente 15% du nombre total de greffes de rein alors que dans certains pays, elle peut atteindre plus de 40%.



Le prélèvement d'un rein en vue d'une greffe s'appelle une néphrectomie. Cette intervention chirurgicale est également pratiquée couramment en dehors de la greffe. Elle dure environ trois heures. L'équipe chirurgicale qui vous suit, choisit la technique la plus adaptée à votre cas, soit une incision chirurgicale directe par voies sous costale (lombotomie\*) ou en utilisant la coelioscopie\* qui permet une cicatrice de plus petite taille. Les douleurs post-opératoires sont fréquentes mais soulagées habituellement par des antalgiques classiques. Elles sont moins fréquentes après chirurgie coelioscopique. Votre sortie de l'hôpital est généralement possible 5 à 6 jours après l'opération. Dès votre retour à domicile, la marche est recommandée. L'activité quotidienne peut être reprise progressivement. Les rapports sexuels ne comportent pas de risque particulier. La reprise de l'activité professionnelle a lieu habituellement après huit semaines d'arrêt de travail. Les activités physiques et sportives peuvent être autorisées trois mois après l'intervention, hormis les activités plus violentes comme le parachutisme, la boxe ou les arts martiaux.

3

« À LA QUESTION  
« SI C'ÉTAIT À REFAIRE, LE REFERIEZ-VOUS ? »  
98 % RÉPONDENT OUI ! »

### LE RESSENTI DES DONNEURS

L'entourage affectif est important dès le retour à domicile. La présence continue d'un proche est fortement recommandée lors des premiers jours. Dans les semaines qui suivent l'intervention, il peut être ressenti une baisse de moral transitoire. Vous pouvez faire appel à un(e) psychologue recommandé(e) par l'équipe qui vous a pris en charge.

En France, la qualité de vie a été étudiée avant le don, 3 mois et 1 an après le don, chez 384 donneurs prélevés entre octobre 2009 et janvier 2013. Cette enquête confirme la sélection médicale stricte des donneurs, puisque leur état de santé était supérieur à celui de la population générale. Malgré des difficultés rencontrées et une baisse du niveau de qualité de vie à 3 mois (récupérées habituellement à 1 an), les donneurs ont une image globalement positive et enrichissante de leur don. À la question « si c'était à refaire, le referiez-vous ? », 98% répondent oui. Si les suites médicales, affectives et sociales du don sont parfois contrastées, les donneurs se montrent très majoritairement satisfaits de leur geste.

### LES RÉSULTATS ATTENDUS

Selon les données internationales, la durée de fonction d'un rein de donneur vivant est meilleure que celle d'un rein de donneur décédé. En France, 75% des greffons de donneurs vivants fonctionnaient après 10 ans, contre 57% quand il s'agissait de donneurs décédés.

Les résultats de la greffe rénale issue de donneur vivant sont excellents, mais la possibilité d'un échec de la greffe, notamment précoce, ne peut pas être écartée. Sur 100 greffes de rein réalisées à partir de donneur vivant, 3 échouent avant un an. Il ne faut pas sous-estimer les effets psychologiques sur le donneur d'un échec de la greffe et savoir l'anticiper en amont.

Pour le receveur, la greffe de rein, lorsqu'elle est possible, est le meilleur traitement de l'insuffisance rénale terminale. Le rein greffé permet le plus souvent d'assurer normalement toutes les fonctions du rein, sans autre contrainte que la prise quotidienne de médicaments et un suivi médical régulier. Il peut néanmoins arriver que la maladie rénale se reproduise sur le rein greffé.

5



## LA PRISE EN CHARGE FINANCIÈRE DU DONNEUR VIVANT

Le don d'un organe est un acte gratuit d'après la loi, autrement dit la neutralité financière doit être assurée pour le donneur. Ainsi, l'Assurance maladie prend en charge toutes les dépenses médicales liées au don (consultations, analyses biologiques, échographies, hospitalisation, etc.), si le donneur est assuré social. L'établissement de santé, lui, prend en charge les dépenses non médicales liées au don. En pratique le donneur fait l'avance des frais et est remboursé ensuite par l'établissement, sur présentation de justificatifs, pour toutes ses dépenses notamment ses frais de déplacement et d'hébergement (et de son accompagnant si justifié).

Après la sortie de l'hôpital et jusqu'à la reprise de son activité professionnelle, le donneur est placé en arrêt maladie. À ce titre, il bénéficie du régime normal de prise en charge par la Sécurité sociale s'il est assuré social. L'établissement de santé doit également compenser sa perte de revenus éventuelle, dans la limite de quatre fois le montant de l'indemnité journalière versée. L'ensemble de ces frais est pris en charge même si le donneur n'est pas retenu pour le don ou si la greffe n'a pas lieu. Un assistant(e) social(e) peut accompagner le donneur pour toutes ses démarches.

Concernant les éventuels contrats d'assurance ultérieurs, la loi de bioéthique a introduit dans le Code des Assurances une interdiction de discrimination à la suite d'un don d'organe : « Toute discrimination directe ou indirecte fondée sur la prise en compte d'un don d'organes comme facteur de refus de contrat d'assurance ou dans le calcul des primes et des prestations du donneur ayant pour effet des différences en matière de primes et de prestations est interdite ». (Art L 111-8 du code des assurances).

## LE SUIVI DES DONNEURS

Un suivi des donneurs vivants d'organe est obligatoire (article L 1418-1-6 du code de la santé publique), afin d'évaluer les conséquences du prélèvement sur leur santé. L'Agence de la biomédecine a mis en place un registre dans lequel sont consignées les données recueillies à court et long terme auprès des équipes médico-chirurgicales en charge de votre suivi.

L'Agence de la biomédecine garantit aux donneurs vivants la confidentialité dans l'utilisation de ces données et respecte les obligations imposées par le règlement européen sur la protection des données personnelles et la loi Informatique et Libertés modifiée. Les résultats statistiques issus de ce registre sont toujours présentés sous forme anonyme. Aucune donnée nominative ne peut être communiquée à l'extérieur de l'Agence de la biomédecine. À chaque visite, le donneur vivant peut refuser que ses informations soient communiquées à l'Agence de la biomédecine, et cette décision ne modifiera en aucune manière sa prise en charge médicale. Le suivi des donneurs après don permet de dépister des anomalies comme la survenue d'une albuminurie ou d'une hypertension artérielle. Ce dépistage précoce permet de mettre en place un traitement préventif visant à préserver la fonction rénale. Le suivi médical à très long terme vise également à vous faire bénéficier d'une meilleure prévention notamment du diabète et de l'obésité.

L'enregistrement de votre état de santé dans le registre de l'Agence de la biomédecine permet de mieux connaître l'évolution des donneurs vivants en France et de les comparer aux données de la population générale ainsi qu'aux registres internationaux des donneurs vivants.



### LES DIFFÉRENTES ÉTAPES DU CONSENTEMENT DU DONNEUR VIVANT



#### LEXIQUE

**Embole pulmonaire** : migration d'un caillot de sang (ou thrombus) d'une veine périphérique (d'un membre inférieur le plus souvent : phlébite) vers le poumon et qui va se bloquer dans la circulation sanguine irriguant le poumon.  
**Phlébite** : inflammation d'une veine le plus souvent d'un membre inférieur aboutissant à la constitution d'un caillot. La phlébite est favorisée par l'immobilisation et peut provoquer la migration du caillot dans l'artère pulmonaire (embolie pulmonaire).

#### Techniques chirurgicales pour réaliser une néphrectomie :

- **Coelioscopie** (ou laparoscopie) : le principe est de réaliser l'opération par vidéo assistance en pratiquant plusieurs petites incisions pour introduire le système optique et les instruments et une incision souvent dans le bas du ventre (95% des procédures chirurgicales actuelles).
- **Lombotomie** : la cicatrice est latérale, immédiatement sous les côtes, dont l'une d'elles doit parfois être sectionnée par le chirurgien pour pouvoir permettre le prélèvement.

6

7

L'Agence de la biomédecine est une agence de l'État placée sous la tutelle du ministère chargé de la santé. Elle a été créée par la loi de bioéthique de 2004. Elle exerce ses missions dans les domaines du prélèvement et de la greffe d'organes, de tissus et de cellules, ainsi que de la procréation, de l'embryologie et de la génétique humaines.

L'Agence de la biomédecine met tout en œuvre pour que chaque malade reçoive les soins dont il a besoin, dans le respect des règles de sécurité sanitaire, d'éthique et d'équité. Son rôle transversal le lui permet. Par son expertise, elle est l'autorité de référence sur les aspects médicaux, scientifiques et éthiques relatifs à ces questions.

Ce document a été élaboré avec des professionnels de santé et des patients. Il n'a pas l'ambition de répondre à toutes vos questions. Vous pourrez demander des compléments d'information auprès de l'équipe médico-chirurgicale qui vous suit et lors de votre entretien avec le comité chargé d'autoriser le prélèvement.

Pour les patients, les donneurs, leur entourage et les professionnels de santé, la greffe de rein à partir de donneur vivant ne sera jamais une médecine ordinaire. C'est une aventure humaine et collective, qui représente la concrétisation d'un projet commun issu d'un engagement fort, le vôtre. Dans ce cas si particulier, le comité s'attachera à faire en sorte que votre engagement, en tant que donneur vivant, soit respecté comme il le mérite.

COMITÉ CHARGÉ D'AUTORISER LE PRÉLÈVEMENT

Agence de la biomédecine  
Du don à la vie.  
Agence relevant du ministère de la Santé

**SIÈGE NATIONAL**  
Agence de la biomédecine  
1, avenue du Stade de France  
93212 Saint-Denis La Plaine CEDEX  
Tél. : 01 55 93 65 50

[www.agence-biomedecine.fr](http://www.agence-biomedecine.fr)

© 2023 Agence de la biomédecine - Tous droits réservés - Dernière mise à jour : Janvier 2023

# Annexe 4.2 : Fiche de l'Association française d'urologie (AFU)

## FICHE INFO PATIENT



FICHE CRÉÉE EN : **AVANT 2012**  
DERNIÈRE MISE À JOUR : **NOVEMBRE 2018**

FICHE REMISE LE \_\_\_\_\_

PAR DR \_\_\_\_\_

Madame, Monsieur,

Cette fiche, rédigée par l'Association Française d'Urologie est un document destiné à vous aider à mieux comprendre les informations qui vous ont été expliquées par votre urologue à propos de votre maladie et des choix thérapeutiques que vous avez faits ensemble.

En aucune manière ce document ne peut remplacer la relation que vous avez avec votre urologue. Il est indispensable en cas d'incompréhension ou de question supplémentaire que vous le revoyez pour avoir des éclaircissements.

Vous sont exposés ici les raisons de l'acte qui va être réalisé, son déroulement et les suites habituelles, les bénéfices et les risques connus même les complications rares. Prenez le temps de lire ce document éventuellement avec vos proches ou votre médecin traitant, revoyez votre urologue si nécessaire. Ne vous faites pas opérer s'il persiste des doutes ou des interrogations.

Pour plus d'information, vous pouvez consulter le site : [www.urologie-santé.fr](http://www.urologie-santé.fr)

## PRÉLÈVEMENT RÉNAL SUR DONNEUR VIVANT (DV)

**Votre urologue se tient à votre disposition pour tout renseignement.**

Le prélèvement rénal sur donneur vivant (DV) a pour objectif de retirer l'un de vos reins, destiné à être transplanté à l'un de vos proches.

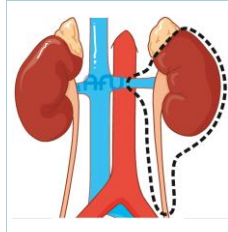
Le don d'un organe de son vivant est une pratique strictement encadrée d'un point de vue médical, légal et éthique.

### — RAPPEL ANATOMIQUE

Le rein est un organe qui joue le rôle d'un filtre participant à l'épuration du sang et à l'élimination des déchets de l'organisme.

Les reins sont habituellement au nombre de deux. Ils sont situés dans l'abdomen sous le thorax, de part et d'autre de la colonne vertébrale.

L'urine fabriquée par les reins est drainée par les uretères vers la vessie où elle est stockée entre deux mictions.



### — POURQUOI CETTE INTERVENTION ?

Le but de l'intervention est de retirer un de vos reins de façon aussi peu traumatique que possible afin de pouvoir le transplanter à l'un de vos proches.

Pour de nombreuses raisons, la fonction d'un transplant issu d'un DV est de meilleure qualité que celle d'un rein issu d'un donneur cadavérique ; ainsi l'espérance de vie du transplant est allongée.

Vous avez bénéficié d'un bilan médical et chirurgical complet qui a permis de vérifier que votre rein restant devrait fonctionner parfaitement.

### — PRÉPARATION À L'INTERVENTION

Toute intervention chirurgicale nécessite une préparation qui peut être variable selon chaque individu. Il est indispensable que vous suiviez les recommandations qui vous seront données par votre urologue et votre anesthésiste.

En cas de non-respect de ces recommandations,

l'intervention pourrait être reportée.

Préalablement à l'intervention, un certain nombre d'exams vous ont été prescrits afin :

- De vérifier la normalité de la fonction de vos reins (filtration glomérulaire).
- De s'assurer que vous n'avez pas de maladie décelable contre-indiquant le don d'organe.
- De décider du côté à opérer et de la méthode opératoire à employer.

- De passer devant le tribunal de grande instance et le comité donneurs vivants pour s'assurer du respect des contraintes légales et éthiques.

Avant chaque intervention chirurgicale, une consultation d'anesthésie pré-opératoire est obligatoire.

Il est impératif de signaler à votre urologue et à l'anesthésiste vos antécédents médicaux, chirurgicaux, allergiques et vos traitements en cours.

Une analyse d'urines est réalisée avant l'intervention pour vérifier la stérilité de l'urine ou traiter une éventuelle infection. Le diagnostic d'une infection (même bénigne comme une simple fièvre) les jours précédant l'intervention peut conduire à différer l'opération pour votre sécurité, mais également pour celle du receveur de la transplantation.

### Choix du côté opéré

Le chirurgien décide du côté à opérer en fonction du résultat des différents examens et de vos antécédents médicaux. L'objectif est de pouvoir réaliser la transplantation dans des conditions satisfaisantes sans compromettre la fonction rénale du donneur.

En cas de besoin, une aide psychologique pourra vous être proposée.

### — TECHNIQUE OPÉRATOIRE

L'intervention se déroule sous anesthésie générale. Plusieurs voies d'abord permettent d'accéder au rein :

FICHE INFO PATIENT | PRÉLÈVEMENT RÉNAL SUR DONNEUR VIVANT

1/9

FICHE INFO PATIENT | PRÉLÈVEMENT RÉNAL SUR DONNEUR VIVANT

AFU ASSOCIATION FRANÇAISE D'UROLOGIE 2/9

- Une incision classique antérieure ou sur le côté de l'abdomen (lombotomie)

- Une voie coeloscopique avec ou sans assistance robotique ou avec assistance manuelle.

Le choix est fait en fonction de votre morphologie, de vos antécédents et des habitudes de votre chirurgien.

Le chirurgien retire le rein en préservant sa vascularisation, c'est-à-dire en emportant la plus grande longueur possible d'artère et de veine rénale afin de pouvoir ensuite réaliser la transplantation chez le receveur.

En cas d'abord coeloscopique, le rein peut être extériorisé par une incision de la paroi abdominale, ou, si les circonstances le permettent, par une incision vaginale chez la femme.

En fin d'intervention, des drains peuvent être mis en place. Ils permettent de surveiller les écoulements par le site opératoire.

### — SUITES HABITUELLES

Toute chirurgie nécessite une mise au repos et une diminution des activités physique. Il est indispensable de vous mettre au repos et de ne reprendre vos activités qu'après accord de votre chirurgien.

En cas d'urgence, votre urologue vous donnera la conduite à tenir pour le joindre, en cas de difficulté à le joindre faite le 15.

Pour surveiller le bon fonctionnement du rein restant et vous éviter d'avoir des difficultés urinaires au réveil, une sonde urinaire peut être mise en place pendant l'intervention. Cette sonde peut être responsable d'un inconfort. Dans certains cas, l'estomac est mis en aspiration par une petite sonde sortant par une narine, ceci dans le but d'éviter les vomissements, sources de douleurs au niveau de la cicatrice et de complications respiratoires.

La douleur post-opératoire est prise en charge par l'administration d'antalgiques. Un cathéter peut être placé dans la cicatrice pour diminuer les douleurs des premières heures.

L'ablation du ou des drains et de la sonde urinaire est définie par le chirurgien.

La durée d'hospitalisation est variable et une convalescence de quelques semaines est nécessaire.

Vous discuterez avec votre chirurgien de la date de reprise de vos activités et du suivi après l'opération.

Après l'intervention, il vous est conseillé d'éviter tout effort ou déplacement important dans le premier mois suivant l'intervention.

Les ordonnances remises à la sortie peuvent comprendre des soins ainsi que l'injection quotidienne d'un anti-coagulant. Le maintien d'un traitement anticoagulant est nécessaire après votre hospitalisation pour prévenir le risque de phlébite. Le port des bas de contention peut être souhaitable au moins 10 jours après l'intervention.

Un courrier est adressé à votre médecin traitant pour le tenir informé de votre état de santé.

La durée de la convalescence et la date de reprise du travail ou d'une activité physique normale dépendent de votre état physique et du geste réalisé. Vous discuterez avec votre urologue de la date de reprise de vos activités et du suivi après l'opération.

Une consultation post opératoire est programmée avec votre urologue.

### — PRÉCAUTIONS

#### ↳ Prévention d'une phlébite et embolie pulmonaire

L'alitement et l'absence de mouvement des membres inférieurs favorisent la stase veineuse. Des douleurs dans une jambe, une sensation de pesanteur ou une diminution du ballonnement du mollet doivent faire évoquer une phlébite. Il est donc nécessaire de consulter un médecin en urgence.

Afin d'éviter la survenue d'une phlébite, il est conseillé de suivre les recommandations :

- Contractions régulières et fréquentes des mollets,
- Mouvements des pieds,
- Surélévation des jambes,

- Suivant la prescription de votre médecin, port de bas de contention.

En cas de douleur thoracique, de point de côté, de toux ou d'essoufflement, il est nécessaire de consulter en urgence car ces signes peuvent être révélateurs d'une embolie pulmonaire. **Contactez alors immédiatement votre médecin traitant ou votre urologue ou le service des urgences le plus proche en téléphonant au Centre 15.**

#### ↳ Cicatrisation

Les incisions sont des portes d'entrée possibles pour une infection. Il est donc nécessaire de s'assurer d'une bonne hygiène locale.

Si une cicatrice devient rouge, chaude ou s'il existe une surélévation de celle-ci, il est important de montrer cette cicatrice à votre chirurgien ou votre médecin traitant.

La cicatrisation cutanée s'effectue en plusieurs jours. Durant cette période, il peut se produire un petit saignement que l'on peut stopper en comprimant à l'aide d'une compresse ou d'un linge propre. Certains fils de suture sont résorbables et d'autres seront retirés par une infirmière suivant la prescription médicale de sortie.

Une désunion de la peau peut parfois survenir. Si cette ouverture est superficielle, il faut simplement attendre qu'elle se referme. Le délai de fermeture peut atteindre plusieurs semaines.

Le tabac et la dénutrition ralentissent la cicatrisation.

Les cicatrices ne doivent pas être exposées au soleil pendant 1 an.

#### ↳ Des troubles du transit intestinal

Après une intervention abdominale, le retour au transit digestif parfaitement normal peut nécessiter quelques semaines. Des troubles du transit sont fréquents.

Une période de plusieurs jours sans selle n'est pas un signe inquiétant. A l'opposé, l'absence de gaz, des nausées ou des vomissements nécessitent une consultation en urgence (risque d'occlusion).

Pour faciliter la reprise d'un transit normal, il est

conseillé de :

- Manger de petites quantités à chaque repas en mastiquant lentement
- Prendre ses repas assis, dans le calme
- Arrêter de manger dès les premiers tiraillements digestifs
- Ne pas trop boire en mangeant, mais boire suffisamment entre les repas
- Manger équilibré et le plus varié possible pour éviter les carences nutritionnelles
- Respecter un apport suffisant en protéines (viandes, œufs, poissons, produits laitiers...)
- Éviter les abus de boissons gazeuses, les sauces et les fritures, ainsi que les sucreries et les aliments gras.

### — SIGNES QUI PEUVENT SURVENIR ET CONDUITE À TENIR

↳ Ces situations nécessitent une consultation URGENTE auprès de votre urologue ou de votre médecin traitant.

- Des sueurs, un essoufflement, des palpitations et / ou une pâleur cutanée
- Des douleurs intenses du côté opéré ou de l'abdomen
- Un écoulement abondant par la cicatrice

↳ Ces situations nécessitent une consultation RAPIDE auprès de votre urologue ou de votre médecin traitant.

- Une fatigue inhabituelle
- Des douleurs musculaires
- Une fièvre
- Des douleurs des épaules
- Des douleurs au niveau de la plaie
- Une sensation persistante de pesanteur du côté opéré, des troubles du transit intestinal ou de la fièvre

FICHE INFO PATIENT | PRÉLÈVEMENT RÉNAL SUR DONNEUR VIVANT

AFU ASSOCIATION FRANÇAISE D'UROLOGIE 3/9

FICHE INFO PATIENT | PRÉLÈVEMENT RÉNAL SUR DONNEUR VIVANT

AFU ASSOCIATION FRANÇAISE D'UROLOGIE 4/9

Il vous est recommandé de boire abondamment. Les urines peuvent contenir un peu de sang pendant quelques jours.

#### Questions pratiques

##### ❑ Comment puis-je me laver ?

Dès votre retour à domicile, vous pouvez prendre une douche.

##### ❑ Puis-je faire du sport ?

La reprise de vos activités est possible 1 à 3 mois après l'intervention.

##### ❑ Puis-je conduire après l'intervention ?

Certains médicaments contre les douleurs peuvent entraîner une somnolence qui peut ne pas être compatible avec la conduite. La conduite d'un véhicule personnel est possible selon l'accord de votre chirurgien.

##### ❑ Puis-je voyager ?

Les voyages sont possibles selon l'accord de votre chirurgien.

##### ❑ Quand puis-je reprendre une activité sexuelle ?

La reprise d'une activité sexuelle est possible dès que votre état général le permet. Lorsque le rein est extériorisé par une incision vaginale, les rapports sexuels avec pénétration vaginale sont proscrits pendant le premier mois après l'intervention.

Il est difficile de répondre ici à toute vos questions, **n'hésitez pas à contacter votre urologue ou votre médecin traitant.**

Les informations qui vous sont données ci-dessus concernent les suites opératoires classiques avec les effets secondaires indésirables les plus fréquents. Ce document n'est pas exhaustif. Certains risques y compris vitaux peuvent tenir à des variations

individuelles qui ne sont pas toujours prévisibles.

## SURVEILLANCE POST-OPÉRATOIRE

Le suivi dont vous ferez l'objet après l'intervention a pour objectifs de :

- ❑ Vérifier l'absence de complication.
- ❑ Surveiller la fonction rénale du rein restant.

En dehors de la surveillance par votre médecin traitant, vous serez revu(e) une fois par an par votre urologue et/ou néphrologue.

## RISQUES ET COMPLICATIONS

Dans la majorité des cas, l'intervention qui vous est proposée se déroule sans complication. Cependant, tout acte chirurgical comporte un certain nombre de risques et complications décrits ci-dessous.

Certains complications sont liées à votre état général. Toute intervention chirurgicale nécessite une anesthésie, qu'elle soit loco-régionale ou générale, qui comporte des risques. Elles vous seront expliquées lors de la consultation pré-opératoire avec le médecin anesthésiste.

D'autres complications directement en relation avec l'intervention sont rares, mais possibles.

### LES COMPLICATIONS COMMUNES À TOUTE CHIRURGIE SONT :

- ❑ Infection locale, généralisée
- ❑ Le saignement avec hématome possible et parfois transfusion
- ❑ Phlébite et embolie pulmonaire
- ❑ Allergie

### LES COMPLICATIONS SPÉCIFIQUES À L'INTERVENTION SONT PAR ORDRE DE FRÉQUENCE :

#### ↳ Pendant le geste opératoire

- ❑ Blessure des organes de voisinage (foie, rate, tube digestif, glande surrénale, pancréas, diaphragme, nerfs...) pouvant nécessiter un geste complémentaire.
- ❑ Blessure d'un vaisseau sanguin responsable d'un saignement pouvant nécessiter une transfusion de sang ou un geste de réparation vasculaire complémentaire.
- ❑ Possibilité d'un geste plus complexe en raison de la découverte pendant l'intervention d'autres anomalies ou d'adhérences inhabituelles.
- ❑ Un changement de voie d'abord peut être nécessaire en fonction des conditions techniques (ouverture de l'abdomen).

#### ↳ Dans les suites postopératoires précoces :

- ❑ Risque d'infection (site opératoire, pari, urines, poumon, site de perfusion) pouvant justifier un geste complémentaire radiologique ou chirurgical.
- ❑ Risque de douleurs scrotales du côté opéré.
- ❑ Saignement pouvant nécessiter un geste complémentaire : embolisation (oblitération du vaisseau sanguin sous contrôle radiologique) ou reprise chirurgicale.
- ❑ Problèmes cardio-vasculaires ou liés à l'anesthésie nécessitant une prise en charge dans un service de soins intensifs. Les causes les plus fréquentes sont les infections pulmonaires, les embolies pulmonaires, les accidents vasculaires cérébraux, les phlébites, les infarctus du myocarde dont les formes les plus sévères peuvent aboutir au décès.
- ❑ Complications digestives :
  - Retard à la reprise du transit intestinal ou

véritables occlusions.

- Événement ou évésicération nécessitant habituellement une ré-intervention et dans des cas exceptionnels, la réalisation d'une stomie digestive temporaire (anus artificiel).
- Ulcère de l'estomac relevant le plus souvent d'un traitement médical prolongé.
- Pancréatite ou fistule pancréatique

❑ Risque de pneumothorax (diffusion d'air autour du poumon) pouvant justifier la mise en place d'un drain thoracique.

#### ↳ Risques à distance :

- ❑ Comme dans toute intervention abdominale, des brides intra-abdominales peuvent survenir et entraîner des troubles digestifs.
- ❑ Des déformations de la paroi de l'abdomen au niveau de l'incision peuvent apparaître ou s'aggraver avec le temps. Il peut s'agir d'une déhiscence des muscles de l'abdomen, ou d'une hypotonie (diminution du tonus musculaire) séquellaire de l'intervention.
- ❑ Des collections liquidiennes ou des abcès peuvent nécessiter un drainage plusieurs semaines après l'intervention.
- ❑ Des douleurs vaginales lors des rapports en cas d'extraction vaginale du rein.
- ❑ L'insuffisance rénale chronique.
- ❑ L'hypertension artérielle.
- ❑ Des troubles de la sensibilité cutanée pouvant apparaître le long ou en dessous de la cicatrice.
- ❑ Des problèmes cutanés ou neurologiques liés à votre position sur la table d'opération ou à l'alitement prolongé pouvant entraîner des séquelles et une prise en charge à long terme.
- ❑ Le risque de recours provisoire ou définitif au rein artificiel (dialyse).

Il est rappelé que toute intervention chirurgicale comporte un certain nombre de risques y compris vitaux (tenant à des variations individuelles qui ne sont pas toujours prévisibles. Certaines de ces complications sont de survenue exceptionnelle (plaies des vaisseaux, des nerfs et de l'appareil digestif) et peuvent parfois ne pas être guérissables. Au cours de cette intervention, le chirurgien peut se trouver en face d'une découverte ou d'un événement imprévu nécessitant des actes complémentaires ou différents de ceux initialement prévus, voire une interruption du protocole prévu. Toute chirurgie nécessite une mise au repos et une diminution des activités physique. Il est indispensable de vous mettre au repos et de ne reprendre vos activités qu'après accord de votre chirurgien.

EN CAS D'URGENCE, votre urologue vous donnera la conduite à tenir.

En cas de difficulté à le joindre, faites le 15.

Fumer augmente le risque de complications chirurgicales de toute chirurgie, en particulier risque infectieux (X3) et difficulté de cicatrisation (X5). Arrêter de fumer 6 à 8 semaines avant l'intervention diminue significativement ces risques. De même, il est expressément recommandé de ne pas recommencer à fumer durant la période de convalescence.

↳ Si vous fumez, parlez-en à votre médecin, votre chirurgien et votre anesthésiste ou appelez la ligne **Tabac-Info-Service au 3989** ou par internet : **tabac-info-service.fr** pour vous aider à arrêter.

# 5. Évaluation du donneur

## 5.1. Évaluation du risque cardiovasculaire et métabolique

Bruno Moulin, Pascale Mahot, Myriam Pastural

### 5.1.1. Évaluation du risque cardiovasculaire global

#### 5.1.1.1. Impact du don sur la mortalité globale

À la fin des années 1990, le postulat que les « donneurs vivaient plus longtemps » a largement circulé pendant plusieurs années à la suite d'une publication suédoise [1] comparant la survie de 430 donneurs suivis jusqu'à 31 ans après leur don au taux de mortalité de la population générale suédoise. La constatation d'une meilleure survie des donneurs, qui avaient été particulièrement évalués pour exclure la moindre anomalie pouvant impacter leur espérance de vie après le don, était finalement relativement attendue. Cela a été le cas par la suite pour de multiples études reposant sur ce type de comparaison. Plusieurs de ces études ont montré une absence de différence dans la survie des donneurs [2–6], voire même une meilleure espérance de vie pour certaines [7–14]. Par la suite, d'autres approches ont consisté à constituer des groupes contrôle de sujets « sains » chez lesquels étaient retenus les mêmes critères d'exclusion que chez les candidats au don, tels que l'hypertension artérielle (HTA) non contrôlée, le diabète, le cancer... (Tableau 5.1). Dans ces études, les taux d'événements médicaux étaient largement inférieurs dans les 2 cohortes, donneurs et contrôles, comparés à celui de la population générale. Il a été justement objecté que sur une durée moyenne d'observation relativement courte (< 10 ans) et dans une population ultra-sélectionnée, il n'est pas étonnant de n'observer que très peu d'événements.

En 2014, une étude norvégienne comparant le devenir de 1 901 donneurs de rein suivis pendant 15 ans à plus de 32 621 sujets contrôles potentiellement éligibles au don a conclu à une augmentation du risque de mortalité de 30 % chez les donneurs, avec un risque plus marqué à partir de 10 ans de suivi [15]. Les limites de cette approche concernaient l'exclusion des donneurs marginaux, un groupe contrôle plus âgé en moyenne de 8 ans que celui des donneurs et un suivi plus long des donneurs. Une méta-analyse récente incluant des cohortes de près de 85 000 donneurs et plus de 60 000 donneurs n'a mis en évidence aucune augmentation de la mortalité toutes causes confondues chez les donneurs [16]. Cependant, le suivi moyen des deux cohortes majoritaires de cette méta-analyse était compris entre 6 et 7 ans seulement [6,9]. En conclusion, l'augmentation du risque de mortalité globale chez les donneurs ne semble pas à ce jour démontrée de façon très claire. Néanmoins, cette possibilité doit rester envisagée notamment pour les donneurs jeunes dont l'espérance de vie est longue et pour lesquels les données de la littérature restent insuffisantes. Chez les candidats donneurs, le risque peut être évalué par des calculs prédictifs du risque. Néanmoins, les algorithmes de ces calculateurs sont basés sur des profils nord-américains plutôt qu'euro-péens et ne sont pas forcément transposables à toute la population française.

#### 5.1.1.2. Impact du don sur le risque cardiovasculaire

En général les études publiées sur ce sujet ont montré soit une diminution soit une absence d'augmentation du risque de mortalité cardiovasculaire chez les donneurs de rein. De même, dans cette population, des travaux similaires n'ont pas mis évidence un surrisque de survenue d'événements cardiovasculaires [4,5,10]. Dans la méta-analyse d'O'Keefe, publiée en 2018 et qui incluait les résultats de 4 études [3,6,15,17] avec un total de 4 274 donneurs et 53 246 contrôles suivis entre 6 et 15 ans, aucun élément orientant vers une augmentation du risque cardiovasculaire n'a été mis en évidence.

Bien que ces résultats puissent paraître surprenants, ils soulèvent plusieurs questions. Tout d'abord même s'il s'agit d'études incluant des populations contrôles « matchées » avec celles des donneurs, la durée d'observation est en général insuffisante, notamment en ce qui concerne les donneurs jeunes pour lesquels la survenue d'évènements cardiovasculaires peut survenir après plusieurs décennies. On peut également soulever la question d'une meilleure surveillance globale de la population des donneurs. Enfin, ces résultats tendent à montrer qu'il faut distinguer l'impact d'une diminution de la fonction rénale secondaire à une néphrectomie chez un sujet sain de celui lié à une maladie rénale chronique.

**Tableau 5.1 : Principales études concernant la mortalité toute cause et la mortalité cardiovasculaire associées au don de rein [17a]**

Auteur, année, pays	Donneurs (nombre)	Groupe contrôle	Suivi médian (années)	Mortalité toute cause	Mortalité cardiovasculaire	Évènements cardio-vasculaires	Commentaires
Munch, 2021, Danemark [12]	1 325	Population générale 11 030 Donneurs de sang 260 494	10	HR 0,57 (95 % IC 0,40-0,80) SIR 1,10 (95 % IC 0,75-1,61)		HR 0,68 (95 % IC 0,52-0,89) SIR 1,17 (95 % IC 0,88-1,55)	Données de registre
Chaudry, 2020, Danemark [13]	1 262		7	Plus basse chez les donneurs (2,4 % vs 3,4 % ; p < 0,001)		CV disease 6,5 % donateurs, 7,1 % contrôles (p = 0,37)	Données de registre
De La Mata, 2020, Australie & Nouvelle-Zélande [11]	3 253	Registre population nationale	6,2	SMR 0,33 (95 % IC 0,24-0,47) CRS			Données de registre liées au registre national de décès
Janki, 2020, Pays-Bas [10]	761	1 522 sujets appariés issus de la population générale, inclus dans un score de propension	8	Plus basse chez les donneurs [OR 0,06 (95 % IC 0,05-0,08)]	Absence de différence [OR 0,13 (95 % IC 0,01-1,24)]	Absence de différence [OR 1,06 (95 % IC 0,64-1,74)]	
Kim, 2020, Corée du Sud [5]	1 292	3 805 sans contre-indication à un don de rein lors d'un examen de santé	11,4	Absence de différence [HR 1,01 (95 % IC 0,71-1,44)]	Donneurs 0,36 et contrôles 0,36 décès CV par 1 000 patients-années (p = 0,9)		Données de registre
Krishnan, 2020, Royaume Uni [8]	9 750	19 071 issus d'une base de données en soins primaires avec absence de contre-indications au don de rein	8	Plus élevée chez les contrôles [HR 3,45 (95 % IC 2,40-4,96)]		Taux de maladies CV plus élevé chez les contrôles [HR 2,43 (95 % IC 1,39-4,26)]	
Kiberd, 2017, États-Unis [18]				Le don de rein réduit l'espérance de vie de 0,5 à 0,9 ans			Prise en compte de la réduction du DFG après don comme une baisse du DFG due à une MRC chez les donneurs de plus de 55 ans.
Reese, 2014, États-Unis [4]	3 368	3 368 sujets appariés à la population générale avec exclusion selon critères de comorbidités	7,84	Absence de différence [HR 0,90 (95 % IC 0,71-1,15)]	Absence de différence	HR 1,02 (95 % IC 0,87-1,20)	
Mjoen, 2014, Norvège [15]	1 901	32 621 population générale avec critères d'âge et de comorbidités pris en compte pour exclusion	15,1	Augmentée chez les donneurs [HR 1,30 (95 % IC 1,11-1,52)]	Augmentée chez les donneurs 1,40 (95 % IC 1,03-1,91)		
Garg, 2012, Canada [6]	2 028	2 028 appariés à la population générale dans le sous-groupe ayant la meilleure santé	6,5	Absence de différence (0,8 % vs 1,8 % ; p > 0,05)	Mortalité et évènements CV majeurs plus bas chez les donneurs [HR 0,66 (95 % IC 0,48-0,90)] Évènements CV majeurs censurés pour les décès plus bas chez les		



Auteur, année, pays	Donneurs (nombre)	Groupe contrôle	Suivi médian (années)	Mortalité toute cause	Mortalité cardiovasculaire	Évènements cardiovasculaires	Commentaires
					donneurs [HR 0,85 (95 % IC 0,57-1,27)]		
Berger, 2011, États-Unis [14]	219 âge >70	219 sujets appariés issus de la population générale sans contre-indication au don	Non disponible	Donneurs vs contrôles [HR 0,39 (95 % IC 0,21-0,65) ; p < 0,001]			
Segev, 2010, États-Unis [9]	80 347	80 347 sujets appariés issus de la population générale avec prise en compte critères de comorbidités	6,3	Plus basse chez les donneurs (1,5 %) que chez les contrôles (2,9 %) (p < 0,001)			
Ibrahim, 2009, États-Unis [3]	3 698	3 698 sujets issus de la cohorte NHANES appariés pour âge, sexe, race et IMC	12,2	Absence de différence			
Garg 2008, Canada [2]	1 278	6 359 sujets appariés et tirés au sort dans une population de sujets sains (1:5)	6,2	Critère composite de décès ou d'évènements CV non différent			
Fehrman-Ekholm, 1997, Suède [7]	430	Survie attendue calculée à partir des données de mortalité de la population suédoise	Données censurées à 20 ans	33 décès, comparés à 46 attendus (p = 0,04)			

CRS : survie relative cumulée ; CV : cardiovasculaire ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; IMC : indice de masse corporelle ; NHANES : National Health and Nutrition Examination Survey ; SIR : taux d'incidence standardisé ; SMR : taux de mortalité standardisé

### 5.1.1.3. Existe-t-il un lien entre la mortalité toute cause ou cardiovasculaire et la réduction de la fonction rénale après don de rein ?

Le lien entre le stade de la maladie rénale chronique (MRC) et la mortalité cardiovasculaire a été largement démontré et les stades 3 à 5 de MRC sont considérés comme des facteurs de risque élevé à très élevé d'évènements cardiovasculaires dans les échelles de score de risque cardiovasculaire publiées par les sociétés savantes internationales [19–21]. Après néphrectomie chez un donneur de rein, une réduction immédiate de moitié de la capacité de filtration glomérulaire est observée, rapidement compensée dans les mois qui suivent par une augmentation progressive de 20 à 30 % du débit de filtration glomérulaire (DFG) [22]. Cette réponse adaptative du rein unique fonctionnel implique que la majorité des donneurs conservera un niveau de fonction rénale supérieure à 60 ml/min et ne sera pas classée en stade 3 ou 4 de la MRC pour lesquels l'augmentation du risque cardiovasculaire est clairement établie [3]. Il est important de souligner que cette observation concerne surtout les donneurs « jeunes ». Dans le cas des donneurs âgés chez lesquels une fonction rénale plus basse avant néphrectomie est tolérée, la capacité de mobilisation de la réserve fonctionnelle rénale est plus réduite, ce qui conduit à un risque de se situer dans le stade 3 de la MRC, de façon pérenne après le don. Néanmoins, il est important de souligner qu'il existe des différences significatives entre les donneurs de rein et les patients atteints de MRC et ce pour un même niveau de fonction rénale. En particulier, les donneurs de rein sont plutôt normotendus, leur DFG reste stable, l'albuminurie est absente ou à un niveau modeste lorsqu'elle apparaît à long terme [3], la rigidité artérielle et les perturbations métaboliques associées à la MRC ne sont pas retrouvées. Tous ces éléments peuvent néanmoins être observées à un niveau plus ou moins marqué chez les donneurs âgés. Pour ces derniers, il est difficile d'écarter l'idée d'une augmentation, même modérée, du risque cardiovasculaire, ce qui justifie une évaluation très complète et un échange d'informations avec le donneur sur ce risque en intégrant le paramètre de son espérance de vie.

## 5.1.2. Hypertension

Dans la population générale, l'augmentation de 10 mm Hg de la pression artérielle systolique (PAS) et de 5 mmHg de la pression artérielle diastolique (PAD) est associée à une augmentation du risque de décès cardiovasculaire de 50 % [23]. Il est également établi que la pression artérielle (PA) augmente avec l'âge [24] et que la baisse du DFG est associée à une prévalence élevée de l'HTA [25]. Ainsi, les donneurs de rein peuvent théoriquement être exposés au développement d'une hypertension ou à son aggravation et, *in fine*, à l'augmentation du risque cardiovasculaire. Néanmoins, les données concernant le risque d'HTA chez les donneurs de rein restent, de façon étonnante, discutées. Le principal problème réside probablement dans un biais de « surveillance » chez des sujets dont la PA est globalement plus fréquemment mesurée [26].

L'hypertension contrôlée n'est pas considérée dans l'ensemble des recommandations internationales comme un obstacle à la prise en charge d'un candidat au don de rein. Néanmoins, un certain nombre de considérations doivent être prises en compte :

- La PA mesurée au cabinet peut ne pas refléter le véritable profil tensionnel du patient.
- L'hypertension peut être associée à des lésions infracliniques rénales (néphroangiosclérose). Elle est également un facteur de progression des maladies rénales chroniques avancées et participe à la dégradation de la fonction rénale si elle n'est pas contrôlée.
- Elle peut en théorie limiter la compensation rénale fonctionnelle attendue après le don [27,28].
- L'hypertension dite « blouse blanche » a été observée chez près de 30 % des candidats donneurs. Elle peut refléter l'anxiété induite au moment de l'évaluation et amener à l'exclusion de façon excessive des candidats au don [29,30].

### 5.1.2.1. Définition de l'hypertension du donneur

#### Considérations générales

En France en 2022, le seuil de définition de l'HTA en consultation reste fixé à 140/90 mmHg [31] ou à 135/85 mmHg en cas de mesure ambulatoire. Dans la plupart des recommandations des sociétés savantes internationales, la prise en compte d'un statut d'hypertendu pour un donneur inclut soit une PA égale ou supérieure à 140/90 mmHg, soit une PA contrôlée ou non par un traitement antihypertenseur [32,33]. Récemment, à la suite de l'étude SPRINT concluant à un bénéfice cardiovasculaire d'une stratégie agressive du contrôle de l'hypertension, les définitions de l'HTA ont été revues à la baisse par plusieurs sociétés savantes qui ont proposé un seuil de 120 mmHg pour la PAS (*cf.* encadré page 88). En 2022 en France, aucune nouvelle proposition n'a été formulée et les néphrologues ont le choix de s'appuyer sur les anciennes recommandations françaises en cours ou sur les nouvelles recommandations européennes et les KDIGO.

Il est important de mentionner que ces nouvelles définitions sont proposées avec une mesure standardisée de la PA encore assez éloignée de la pratique courante. Enfin, l'ensemble de la littérature disponible concernant l'impact de l'élévation de la PA sur le devenir du donneur s'appuie sur les chiffres antérieurement proposés avec un seuil fixé à 140/90 mmHg.

#### Méthodes de mesure de la pression artérielle (PA)

Elle doit être évaluée au moins à deux reprises (2 consultations différentes) et selon les recommandations de prise de la PA publiées en 2021 par la Société européenne d'hypertension artérielle (ESH) et reprises par la Société française d'hypertension artérielle (SFHTA) [20,31]. En pratique, pour la mesure en consultation, il est recommandé de privilégier des appareils électroniques validés, bien calibrés, de préférence un appareil qui réalise automatiquement 3 lectures avec un brassard adapté. Un appareil utilisant un brassard est préférable à un appareil au poignet. La technique de mesure à appliquer en consultation est décrite dans la Figure 5.1. Cette méthodologie plus rigoureuse devrait permettre de mieux identifier les donneurs hypertendus.

Afin de dépister les « HTA blouse blanche » ou les HTA masquées, il est de bonne pratique clinique de recourir en cas de doute, et notamment chez les sujets à risque cardiovasculaire, aux techniques de mesure de la PA hors consultation (*cf.* encadré page 88).

La mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) ou la surveillance à domicile par automesure (ATM) est fortement recommandée si la PA est élevée, normale ou variable en consultation, ou si le donneur potentiel suit un traitement antihypertenseur. Cette stratégie permet de significativement réduire l'incidence de l'hypertension chez les donneurs potentiels, notamment âgés, pour lesquels un diagnostic d'hypertension légère (grade I) avait été posé en consultation [35] dans un contexte d'HTA « blouse blanche ». Toutefois, dans ces études, la mesure de la PA en consultation n'était pas standardisée. Il est envisageable que l'appropriation de cette technique diminue la fréquence du diagnostic d'HTA chez les donneurs.

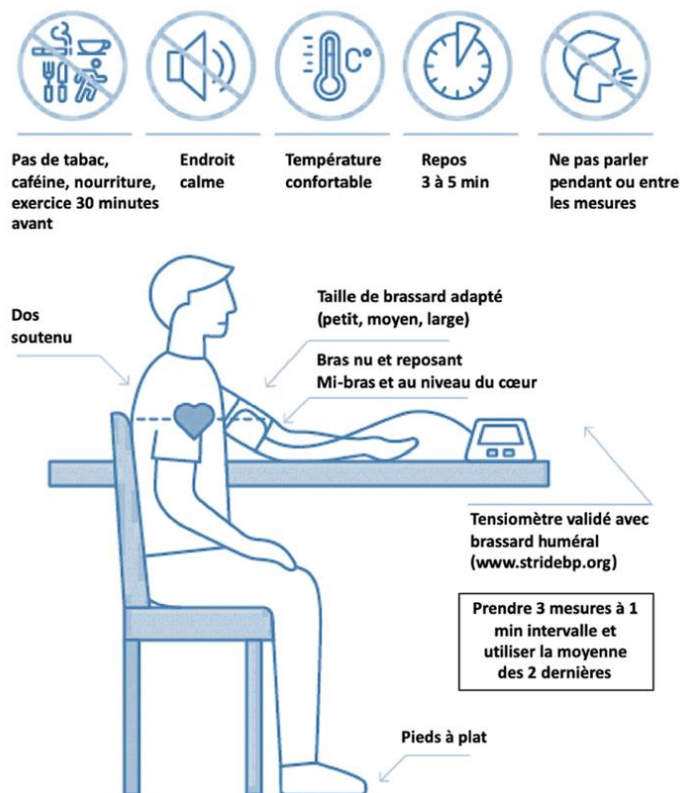


Figure 5.1 : Mesure standardisée de la pression artérielle (d'après SFHTA [31], ESH 2021 [20] et CUEN 2022 [34]).

### Les techniques de mesure de la pression artérielle hors consultation

#### L'automesure tensionnelle (AMT)

- Les mesures sont prises en position assise, avant la prise éventuelle des traitements antihypertenseurs, en conditions standardisées analogues à celles de la PA au cabinet. Après un repos de 5 minutes, les mesures successives de PA sont espacées d'une minute environ.
- La valeur de la PA en AMT est définie par la moyenne d'au moins 12 mesures (idéalement 3 mesures matin et soir sur 3 jours, ou 2 mesures matin et soir sur 7 jours).
- Les valeurs normales de l'AMT sont : PAS < 135 mmHg et PAD < 85 mmHg

#### La mesure ambulatoire de la PA (MAPA)

- La MAPA réalise des mesures répétées et à intervalles réguliers de la PA par un appareil automatique portable sur 24 heures.
- La MAPA est utile dans les situations suivantes : discordance entre la PA au cabinet médical et en AMT ; confirmation d'une HTA en l'absence d'AMT ; recherche d'une HTA nocturne devant la constatation d'une PA normale et d'une atteinte des organes cibles ; variabilité tensionnelle importante dans un contexte de dysautonomie ou de suspicion d'hypotension artérielle.



- Les valeurs normales de PA moyenne de la MAPA sont : PAS < 130 mmHg et PAD < 80 mmHg sur 24 heures, PAS < 135 mmHg et PAD < 85 mmHg le jour et PAS < 120 mmHg et PAD < 70 mmHg la nuit.

L'AMT et la MAPA permettent de diagnostiquer une HTA « blouse blanche » (PA élevée au cabinet médical et normale en dehors) et une HTA masquée (PA normale au cabinet médical et élevée en dehors). Cette dernière est moins fréquente que l'HTA blouse blanche et concerne surtout l'hypertendu traité.

**Tableau 5.2 : Classification de la pression artérielle en consultation et définition des grades de l'hypertension artérielle [36]**

Category	Systolic (mmHg)		Diastolic (mmHg)
Optimal	<120	and	<80
Normal	120–129	and	80–84
High-normal	130–139	and/or	85–89
Grade 1 hypertension	140–159	and/or	90–99
Grade 2 hypertension	160–179	and/or	100–109
Grade 3 hypertension	≥180	and/or	≥110
Isolated systolic hypertension <sup>a</sup>	≥140	and	<90
Isolated diastolic hypertension <sup>a</sup>	<140	and	≥90

The BP category is defined by the highest level of BP, whether systolic or diastolic.

<sup>a</sup>Isolated systolic or diastolic hypertension is graded 1, 2 or 3 according to SBP and DBP values in the ranges indicated. The same classification is used for adolescents ≥16 years old

### 5.1.2.2. Le risque de développer une HTA post-don

Le risque de développer une HTA post-don de rein varie en effet de façon très significative selon les études, allant de 9 à 75 % [37–39]. Plusieurs rapports ont indiqué que près de 30 % des donneurs développeraient une HTA post-don [1,3,40]. Néanmoins, ces observations ne prenant pas en compte l'incidence « naturelle » de l'HTA dans la population générale de référence, il est difficile de déterminer le risque attribuable à la néphrectomie, notamment dans la population de plus de 40 ans. L'analyse d'une base de données canadienne incluant près de 1 300 donneurs conclut à une prévalence de l'hypertension légèrement plus élevée chez les donneurs de rein (16,3 %) comparée à celle des contrôles non donneurs (11,9 %) [2]. Des études de plus petite taille ont également souligné un risque accru d'HTA après don [39,41], ce que d'autres n'ont pas reproduit [3,7]. Enfin, aucune différence concernant l'incidence de l'HTA n'a été notée entre les donneurs et leurs apparentés [42].

En termes chiffrés, une méta-analyse publiée en 2006 incluant 48 études avec un total de 5 145 donneurs a rapporté une augmentation moyenne de 6 mmHg de la PAS et de 4 mmHg de la PAD chez les donneurs en moyenne 5 ans après le don (6 à 13 ans) en comparaison à des contrôles non donneurs [43]. Seule 1 étude sur les 6 études contrôlées incluses dans cette méta-analyse suggérait un risque accru de développer une HTA après le don.

Une méta-analyse ultérieure publiée en 2018, incluant 6 études publiées entre 2007 et 2016, a rassemblé les données de 712 donneurs de rein au total avec un minimum de suivi de 1 an et un groupe de 830 sujets « contrôle » [16]. Les conclusions soulignent l'absence de différence de la PAS entre les 2 groupes et une légère augmentation de la PAD dans le groupe des donneurs. Le risque pour les donneurs de développer une HTA au cours du suivi n'était pas augmenté sur une période de 6 à 10 ans. Comparant leurs résultats à ceux de la précédente méta-analyse, les auteurs soulignent la meilleure qualité des études incluses et de l'appariement des sujets contrôles. Depuis 2018, de nouvelles études ont été publiées [10]. Dans un travail réalisé aux Pays-Bas sur 761 donneurs et 1 522 non donneurs appariés selon un score de propension provenant d'études de cohorte de la population générale et une période de suivi médiane de 8 ans, les auteurs ont trouvé une incidence plus faible d'hypertension chez les donneurs. Les résultats et conclusions de ces études ou méta-analyses « rassurantes » doivent être encore tempérés par une étude récemment publiée, comportant un groupe de 1 029 donneurs de rein comparé à un groupe contrôle de sujets sains provenant d'études de population générale en Norvège [44]. Dans cette étude rétrospective, après analyse de régression logistique, les auteurs mettent en évidence chez les donneurs un risque accru d'hypertension de 25 %, avec

l'âge, l'indice de masse corporelle (IMC) et la PAS à l'inclusion comme facteurs prédictifs. En revanche, ils ne trouvent pas d'association entre l'incidence de l'HTA et la baisse du DFG. Enfin, l'albuminurie apparaît modestement mais significativement plus élevée chez les donneurs hypertendus (10,2 mg/mmol).

Trois études récentes méritent une attention spéciale puisqu'elles ont recruté des « contrôles » ayant satisfait aux critères de sélection pour le don [45–47]. Tous les sujets avaient bénéficié de mesures ambulatoires de la PA sur 24 heures. Après 1 an [46], 5 ans [45] et 9 ans [47] de suivi, aucune de ces études n'a mis en évidence de différence dans les valeurs de PA enregistrées sur 24 heures ni dans l'incidence de l'hypertension entre les donneurs et les sujets contrôles.

Au final, il est intéressant de noter que nombre d'études n'ont pas mis en évidence de relation directe entre la baisse du DFG après néphrectomie pour don et l'incidence de l'HTA post-don, soulignant la mise en jeu de mécanismes de régulation de la PA différents entre une baisse du DFG liée à une maladie rénale et celle due à une réduction néphronique sans processus pathologique sous-jacent. Le risque de développer une HTA après don de rein semble surtout dépendre des caractéristiques du donneur et de son profil de risque incluant la PA pré-don mais également son IMC, son âge et ses différents paramètres de risque cardiovasculaire.

Ces groupes de patients à risque doivent être avertis de cet excès potentiel de risque et de la nécessité d'un suivi régulier post-don. Les données disponibles concernant les donneurs non caucasiens, et notamment à peau noire, sont limitées mais suggèrent une incidence plus élevée de l'HTA post-don chez les donneurs noirs [48]. Néanmoins, la prévalence de l'HTA pré-don dans cette population a été signalée plus élevée que chez les contrôles non donneurs appariés [49]. Même s'il n'existe pas de données et de règles claires concernant les donneurs jeunes, cette strate de population doit être particulièrement évaluée compte tenu de leur plus longue espérance de vie potentielle.

### **5.1.2.3. HTA préexistante chez le donneur**

La question de l'impact de la néphrectomie chez les patients présentant une HTA préexistante est peu connue. Cependant, la notion d'une atteinte d'organe cible (hypertrophie ventriculaire gauche, microalbuminurie, rétinopathie, antécédent d'AVC...) ou une d'HTA non contrôlée malgré deux antihypertenseurs fait consensus pour une contre-indication au don de rein. Au-delà de cette attitude pragmatique, peu de données sont disponibles concernant ce profil de patients pour étayer cette position.

Néanmoins, depuis 10 ans, le profil des donneurs évolue et de plus en plus de sujets « limites », notamment âgés, sont évalués par les équipes de greffe. Dans cette population de patients dépassant 60 ans, l'HTA est fréquente et potentiellement associée à des lésions rénales de néphroangiosclérose infraclinique (absence d'albuminurie pathologique). Il est donc difficile d'anticiper chez ces donneurs l'effet de la néphrectomie, même si des études ont montré l'absence d'effets délétères à long terme sur le contrôle de la PA et la fonction rénale chez des donneurs modérément hypertendus [35].

### **5.1.2.4. Suivi de l'hypertension post-don**

Compte tenu de la prévalence de l'HTA post-don, la mesure régulière de la PA, notamment lors des contrôles annuels de suivi des donneurs, doit être particulièrement bien menée et dans les conditions protocolées décrites plus haut. Le diagnostic de l'HTA doit conduire à une prise en charge suivant les recommandations actualisées de la SFHTA.

## **5.1.3. Obésité**

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) définit l'obésité sur la base de l'IMC, calculé à partir du poids et de la taille, comme suit :

- Insuffisance pondérale (IMC < 18,5 kg/m<sup>2</sup>)
- Poids normal (IMC 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>)
- Surpoids (IMC 25-29,9 kg/m<sup>2</sup>)

- Obésité (IMC 30-34,9 kg/m<sup>2</sup>)
- Obésité morbide (IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>)

Alors que l'IMC est reconnu comme étant une mesure imparfaite de la composition corporelle, les composants de l'IMC sont facilement mesurés, enregistrés et suivis dans le temps, et ont des implications pronostiques. Les seuils de définition de l'obésité basés sur l'IMC peuvent différer des normes de l'OMS chez les non-Blancs, et des seuils spécifiques à la couleur de peau ont été proposés. La mesure du tour de taille et/ou du rapport taille/hanches est également proposée pour caractériser la distribution de l'adiposité chez les sujets obèses.

L'augmentation du risque périopératoire de complications, et notamment d'infections du site ou de retard de cicatrisation, chez les patients obèses est bien décrite dans la population générale [50].

Toutefois, la littérature concernant le donneur vivant obèse est relativement contrastée indiquant dans certaines études une augmentation modeste du temps opératoire chez les donneurs avec IMC supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup> par rapport aux donneurs non obèses [51]. Alors que l'ischémie chaude a été signalée être plus longue pour les donneurs obèses que pour les donneurs non obèses dans toutes les études sauf une, cette différence n'était pas significative dans une méta-analyse.

Dans la population générale, l'obésité est identifiée comme facteur de risque de diabète sucré. Elle est également associée à un risque accru de maladie rénale, particulièrement du fait du risque de glomérulopathie liée à l'obésité [15]. Dans ce contexte, une étude récente a identifié, dans une cohorte de 119 769 donneurs américains, une association forte entre un IMC élevé au moment du don et le risque à 20 ans d'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) post-don comparé au risque observé dans la population générale pour le même profil de patients [52], justifiant une évaluation attentive des donneurs obèses.

Concernant le risque de décès, notamment cardiovasculaire, des donneurs vivants obèses, les études à moyen et long terme sont contrastées. Une étude a mis en évidence une association entre l'IMC et la mortalité cardiovasculaire sans relation avec la mortalité toute cause [15,53]. Dans une autre étude de registre aucune association entre l'IMC et les décès n'a été trouvée sur une période de 12 ans [54]. Une méta-analyse récente reprenant 31 études sur le sujet de l'obésité du donneur met en évidence une baisse du DFG estimé des donneurs de rein à un an plus marquée que chez les donneurs non obèses avec une différence moyenne de 2,7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (p < 0,001), comme cliniquement peu significative [55].

La plupart des recommandations dédiées au donneur vivant antérieurement publiées ont suggéré de considérer un IMC supérieur à 35 kg/m<sup>2</sup> comme une contre-indication absolue ou relative pour le don [53,56,57] et d'être particulièrement attentif à l'évaluation des donneurs modérément obèses (> 30 kg/m<sup>2</sup>), notamment en ce qui concerne leurs facteurs de risque cardiovasculaires ou rénaux [33,53].

**Le risque rénal à long terme des donneurs obèses doit être particulièrement évalué.** Il est recommandé de vérifier l'absence d'albuminurie pathologique confirmée à 2 reprises (A2, soit albuminurie/créatininurie ≥ 30 mg/g de créatinine urinaire), d'HTA non contrôlée par un voire deux antihypertenseurs. La constatation d'une intolérance au glucose ou d'un diabète chez l'obèse doit être prise en compte comme potentielle contre-indication, notamment chez le sujet jeune (voir ci-après 5.1.4 Diabète et prédiabète).

Sur la plan chirurgical, l'évaluation des donneurs obèses doit intégrer la discussion autour de la faisabilité chirurgicale, en anticipant les difficultés prévisibles qui pourraient exposer le donneur à des complications, notamment l'importance de la graisse adhérente périrénale (dite graisse toxique) qui peut être associée à une augmentation du temps opératoire et des pertes sanguines. Néanmoins, la littérature ne relève pas une augmentation accrue de complications chirurgicales chez les donneurs obèses [58–61].

L'amaigrissement avant don est souvent proposé et doit être maintenu après don. Toute prise de poids n'est cependant pas toujours réversible et il peut exister une résistance à la perte de poids. Une recommandation de perte de poids de l'ordre de 5 à 10 % (Guide du parcours de soins : surpoids et obésité de l'adulte, 2023, HAS) semble raisonnable [62,63].

## 5.1.4. Diabète et prédiabète

### 5.1.4.1. Définitions du diabète et du prédiabète

#### Diagnostic du diabète

Critères de diagnostic de l'OMS 2020 et de la Société américaine du diabète (ADA – *American Diabetes Association*) 2021 [64,65]

Si un des 4 critères est vérifié :

- Glycémie > 1,26 g/l (7,0 mmol/l) après un jeûne de 8 heures et vérifiée à deux reprises ;
- Présence de symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) associée à une glycémie (sur plasma veineux)  $\geq$  2 g/l (11,1 mmol/l) ;
- Glycémie (sur plasma veineux)  $\geq$  2 g/l (11,1 mmol/l) 2 heures après charge orale de 75 g de glucose ;
- HbA1c  $\geq$  6,5 % (dosage standardisé par rapport à des systèmes de référence du NGSP/DCCT (*National Glycohemoglobin Standardization Program/Diabetes Control and Complications Trial*)).

#### Diagnostic du prédiabète

Trois paramètres sont utilisés pour définir un prédiabète. Chacun a une signification phénotypique, physiopathologique et pronostique différente, mais individuellement la même valeur diagnostique [66–68]).

- L'IGF (*impaired fasting glucose*) ou hyperglycémie à jeun, qui reflète plutôt une insulino-résistance hépatique associée à un déficit d'insulinosécrétion.
- L'IGT (*impaired glucose tolerance*) ou intolérance au glucose, qui reflète plutôt l'insulino-résistance musculaire également associée à un déficit d'insulinosécrétion.
- L'augmentation modérée de l'HbA1c, qui est un marqueur pronostic plus puissant d'évolution vers un diabète et de présence de complications.

#### Critères de diagnostic de l'OMS et de l'ADA 2021 [69,70]

Hyperglycémie à jeun ou IFG :

- Critère de diagnostic OMS : glycémie à jeun 1,10-1,25 g/l (6,1-6,9 mmol/l)
- Critère de diagnostic ADA : glycémie à jeun 1,00-1,25 g/l (5,6-6,9 mmol/l)

Intolérance au glucose ou IGT :

- Critères de diagnostic OMS et ADA : glycémie à jeun < 7,0 mmol/l et glycémie 2 heures après la charge 1,40-1,99 g/l (7,8-11,0 mmol/l)

Prédiabète :

- Critère ADA : HbA1c 5,7-6,4 % (34-46 mmol/mol)

### 5.1.4.2. Prévalence du diabète de type 2 en France

La prévalence du **diabète de type 2 traité** pharmacologiquement en France était estimée à 4,6 % en 2012, tous régimes d'assurance maladie confondus [71], et a été actualisée à **5,3 % en 2020** [72].

La fréquence du diabète augmente, avec l'âge avec un pic de prévalence entre 70 et 80 ans pour les hommes, 75 et 85 ans pour les femmes. Un homme sur 5 et une femme sur 7 âgé(e) de 70 à 85 ans est traité(e) pour un diabète.

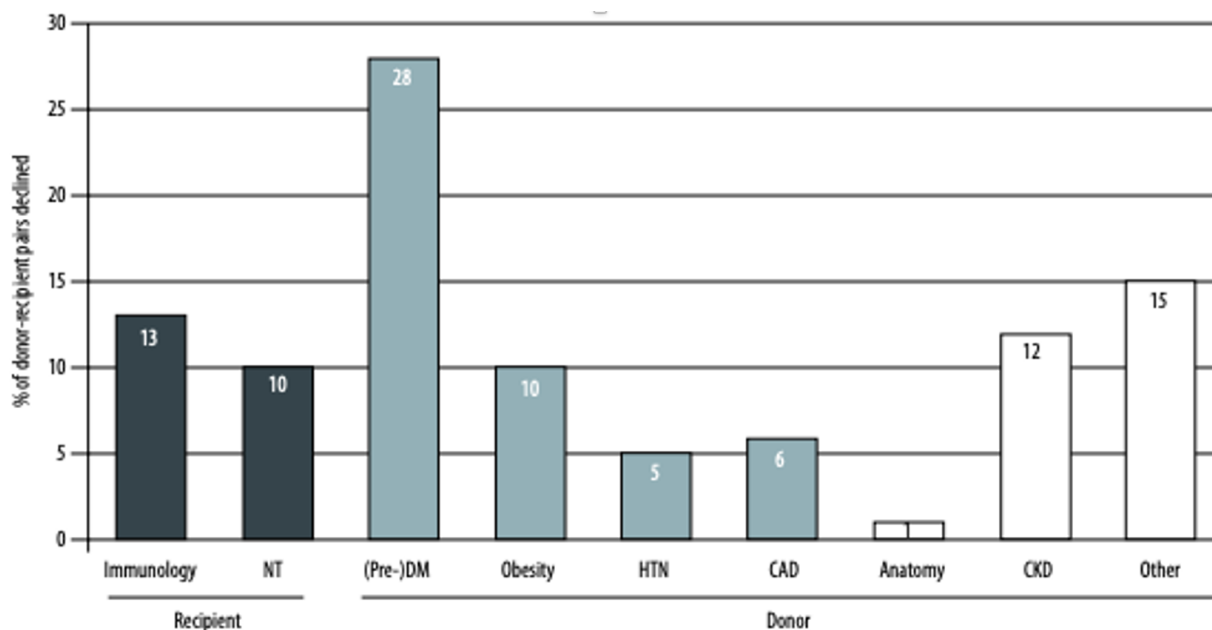
La prévalence du diabète traité est la plus élevée dans les départements d'outre-mer (multipliée par 2 par rapport à la métropole). En métropole, elle est plus élevée dans le Nord, le Nord-Est et dans certains départements d'Île-de-France. Comme l'obésité, le diabète touche plus particulièrement les populations socioéconomiquement défavorisées [72].

Dans l'étude Esteban (2014-2016), les prévalences du **diabète diagnostiqué mais non traité** et du **diabète non diagnostiqué** sont respectivement de **1,2 %** et **1,7 %** (IC 95 % 1,1-2,4) chez les adultes âgés de 18 à 74 ans [73].

La prévalence totale du diabète de type 2 en France est donc d'un peu plus de 8 %.

Les données internationales confirment l'augmentation mondiale de prévalence du diabète de type 2 et l'épidémie en cours [74,75].

Le diabète représente la première cause médicale d'exclusion du don de rein (Figure 5.2) [76].



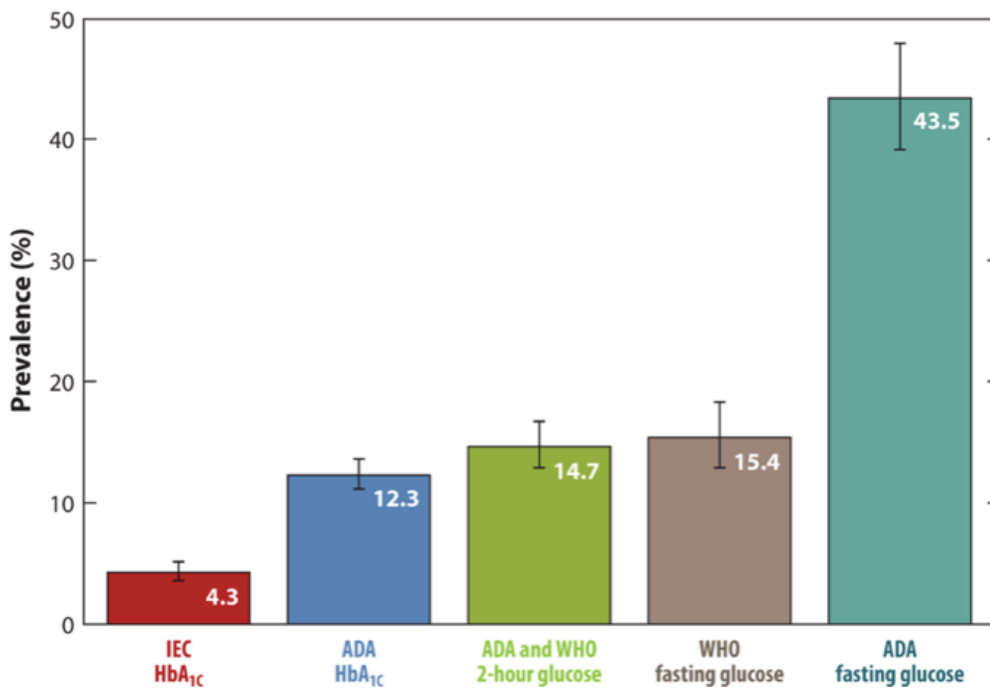
77 % des refus concernaient les donneurs, 23 % les receveurs ; les barres indiquent le pourcentage de paires donneur-receveur évaluées et refusées ; les barres bleues indiquent un refus pour risque cardiovasculaire.  
 NT : non éligible pour la transplantation ; DM : diabète mellitus ; HTN : hypertension artérielle ; CAD : maladie coronarienne ; CKD : maladie rénale chronique

Figure 5.2 : Causes de refus chez le donneur et le receveur [76]

#### 5.1.4.3. Prévalence du prédiabète et pronostic évolutif

La prévalence du prédiabète dépend du critère diagnostique utilisé. Plus le seuil de glycémie retenu est bas, plus la prévalence augmente [77] (

Figure 5.3). La prévalence du prédiabète est estimée dans la littérature internationale à 5 à 40 % de la population adulte selon les critères diagnostiques utilisés, avec une variabilité ethnique (plus forte aux Caraïbes, en Chine, en Asie du Sud-Est) [77–81]. La prévalence du prédiabète est en augmentation constante dans toutes les études sur les 20 dernières années [78,81]. La Figure 5.4 montre la prévalence du prédiabète estimée par l'intolérance au glucose chez des adultes âgés de 29 à 79 ans dans les différentes régions du monde en 2017 et la tendance pour 2045. La prévalence globale estimée à 7,3% en 2017 devrait augmenter à 8,3% en 2045 [76].



Définition du prédiabète : International Expert Committee (IEC) HbA<sub>1c</sub> 6,0-6,4 %; ADA HbA<sub>1c</sub> 5,7-6,4 %; ADA et OMS 2 h glucose 140-199 mg/dl ; OMS glycémie à jeun 110-125 mg/dl; ADA glycémie à jeun 100-125 mg/dl.  
 Source : NHANES 2015–2016.

Figure 5.3: Prévalence du prédiabète chez les adultes des États-Unis d'Amérique âgés de 20 ans ou plus selon la définition clinique du prédiabète [77]

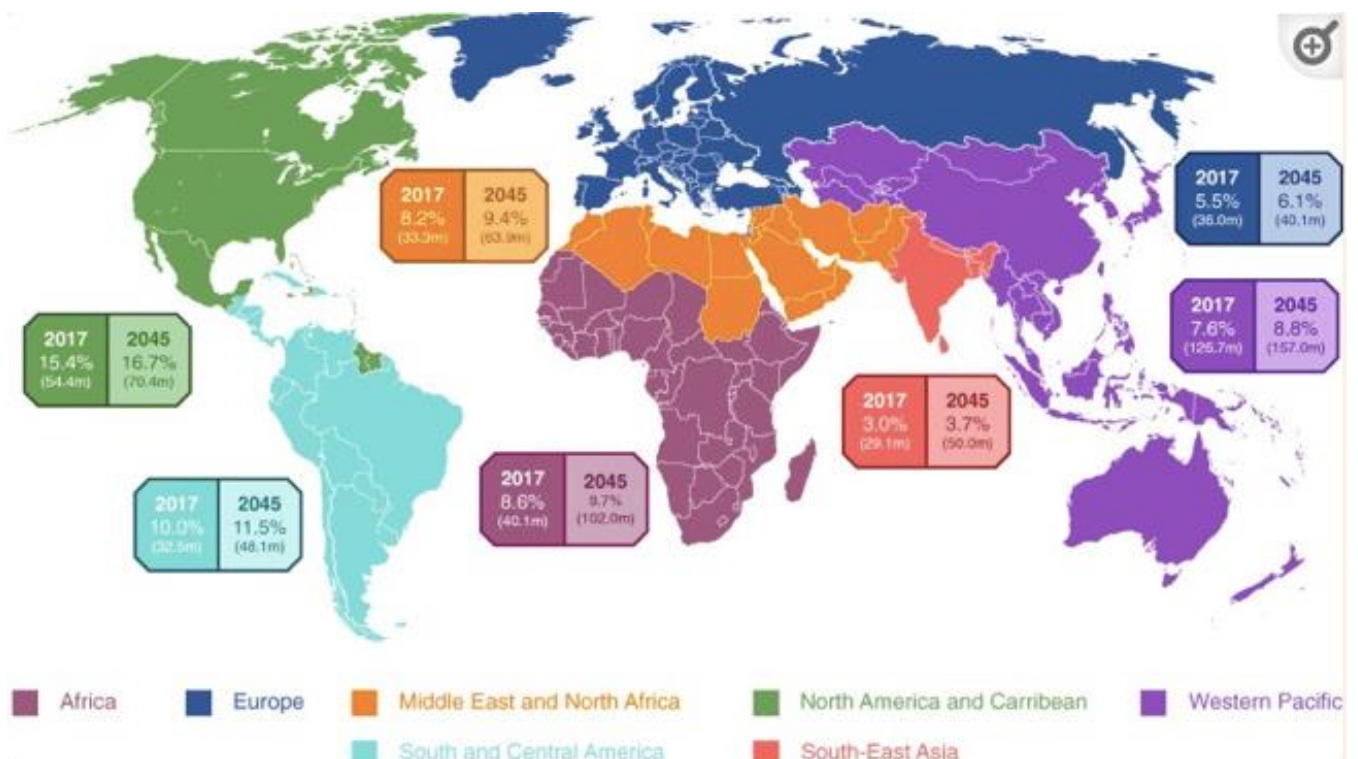


Figure 5.4 : Prévalence du prédiabète en 2017 estimée par l'intolérance au glucose et projection pour 2045 chez les adultes de 20 à 79 ans (*International Diabete Federation*) [79]

En France, selon les critères de glycémie à jeun de l'OMS (qui sous-estiment le risque par rapport aux critères de l'ADA), la prévalence du prédiabète était de 9,9 % (IC 95 % 8,3-11,5) selon l'enquête Esteban (2014-

2016) [73]. La prévalence était plus importante chez les hommes (13,2 % IC 95 %) que chez les femmes (7,0 % IC 95 %). Cette prévalence a augmenté de 4,3 points depuis l'étude nationale nutrition santé (ENNS) 2006-2007 [82].

### Facteurs de risques du prédiabète

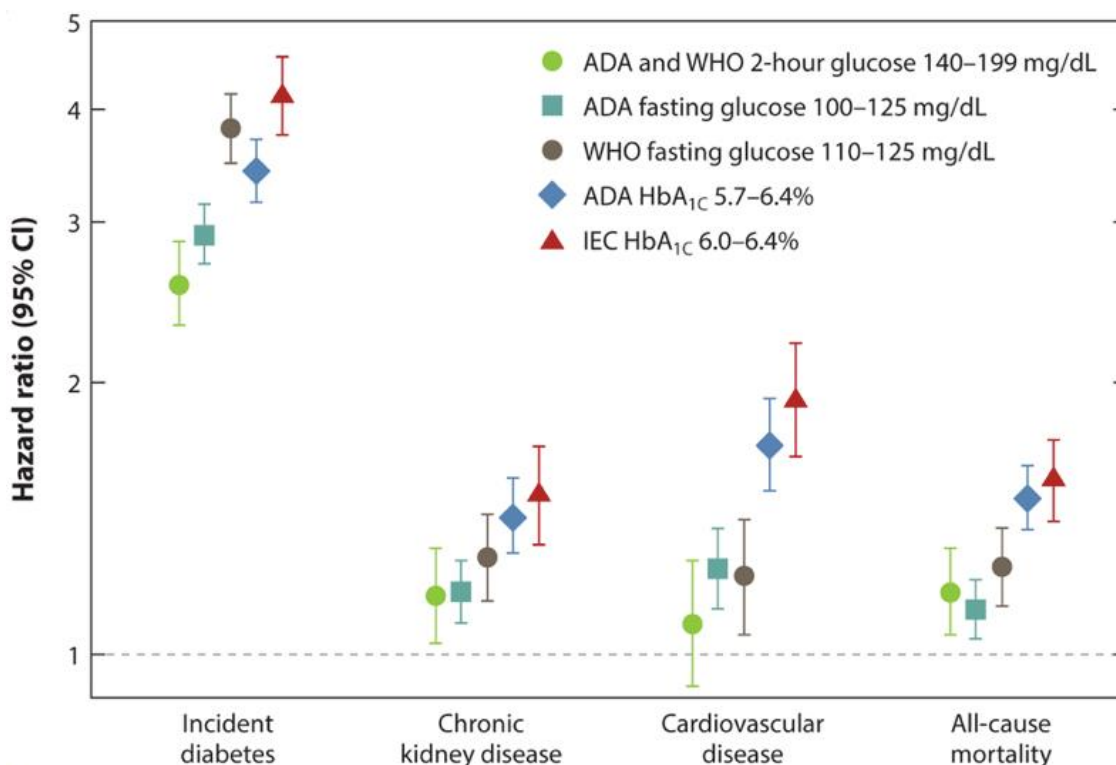
La prévalence augmentant avec l'âge, mais le prédiabète n'épargne pas les adolescents et jeunes adultes. Une étude réalisée aux États-Unis en 2020 estime que 20 % des adolescents américains répondent aux critères du prédiabète [83]. L'âge, l'obésité et la répartition androïde des graisses, l'hypertension et le terrain métabolique, le faible niveau d'éducation, le chômage, la résidence urbaine et l'inactivité physique sont associés au risque de prédiabète [77,78,84].

### Risques évolutifs et risques associés au prédiabète

L'incidence annualisée d'évolution d'un prédiabète vers un diabète est estimée entre 6 et 11 % selon les études. Selon un groupe d'experts de l'ADA, 70 % des personnes atteintes de prédiabète finiront par développer un diabète [85,86]. La valeur pronostique est identique, que le prédiabète soit défini sur la base de la glycémie à jeun, de la glycémie 2 heures après la charge en glucose (75 grammes d'hydrate de carbone) ou de l'HbA<sub>1c</sub>.

Selon le critère diagnostique de prédiabète choisi (taux de glycémie à jeun, glycémie après hyperglycémie provoquée par voie orale, HbA<sub>1c</sub> et/ou association de plusieurs marqueurs de prédiabète) le RR de d'évolution vers un diabète de type 2 est estimé dans la revue Cochrane de 2018 entre 4,5 et 10 et augmente avec le temps [86].

Le prédiabète est en lui-même un **marqueur de risque de complications** avec un surrisque bien documenté dans la littérature de MRC, maladie cardiovasculaire et mortalité [77].



ADA : American Diabetes Association ; ARIC : Atherosclerosis Risk in Communities ; CI : confidence interval ; IEC : International Expert Committee ; WHO : World Health Organization

**Figure 5.5 : Risque de survenue (HR) d'un diabète confirmé, d'une MRC, d'une maladie cardiovasculaire ou de toute cause de mortalité, selon la définition du prédiabète [77]**

Une évolution favorable avec régression vers la normoglycémie est cependant possible.



Dans la revue Cochrane de 2018 [86], 47 études faisaient état d'un rétablissement de la normoglycémie. La régression variait de 33 % à 59 % au cours d'1 à 5 ans de suivi et de 17 % à 42 % pendant 6 à 11 ans de suivi (preuve de certitude modérée). Dans l'étude d'intervention DPP Outcomes [87], une régression du prédiabète est également possible, spontanément, dans le groupe sans intervention (19 % chez les témoins de l'étude).

Dans une étude toute récente d'octobre 2022 [88], le taux de régression du prédiabète vers la normoglycémie est estimé à 40 % des patients et 40 % évoluent à 10 ans vers un diabète de type 2. Les facteurs prédictifs de régression vers la normoglycémie étaient l'âge (risque relatif [RRR] = 0,97 ; IC à 95 %, 0,95-0,99), le sexe féminin (RRR = 1,72 ; IC à 95 %, 1,18-2,50), le niveau d'éducation (RRR = 2,10 ; IC à 95 %, 1,19-3,70). Le risque de progression vers le diabète augmentait avec l'IMC (RRR = 1,10 ; IC à 95 %, 1,05-1,15), le tour de taille (RRR = 0,97 ; IC à 95 %, 0,96-0,99), les antécédents familiaux de diabète (RRR = 1,62 ; IC à 95 %, 1,07-2,45).

**Les études d'intervention comportementales et pharmacologiques** montrent des bénéfices en termes de prévention de l'évolution du diabète de type 2 chez les patients en situation de prédiabète [89–91].

Au total, ces données permettent d'estimer que 15 à 35 % des donneurs potentiels sont susceptibles de présenter un trouble de la glycorégulation, diabète ou prédiabète. Le risque relatif et d'évolution vers un diabète de type 2 est élevé à 5 et 10 ans, mais des normalisations glycémiques avec ou sans intervention médicale sont également possibles, rendant indispensable une évaluation précise du poids des facteurs de risque évolutifs individuels.

#### **5.1.4.4. Évaluation des facteurs de risque de diabète de type 2**

**Les facteurs de risques** [92–97] classiques de diabète sont :

- les antécédents familiaux de diabète de type 2 ;
- les antécédents personnels de diabète gestationnel ;
- le prédiabète ;
- l'obésité avec un IMC  $\geq 28$  ;
- la répartition androïde des graisses estimée par le tour de taille (> 88 cm pour les femmes et 102 cm pour les hommes) ;
- PA > 140/90 mmHg, hypertriglycéridémie > 250 mg/dl, HDL bas < 35 mg/dl.

À ces critères s'ajoutent des prédispositions ethniques : origine asiatique (Asie du Sud-Est), caribéenne, maghrébine, afro-américaine.

Le syndrome des ovaires micropolykystiques ou la présence d'un acanthosis nigricans témoignent d'une résistance à l'insuline et sont des facteurs de risque de diabète.

De multiples facteurs environnementaux et biomarqueurs sont identifiés dans la littérature, s'ajoutant ou pondérant les risques classiques tels que le tabac, le stress psychosocial, l'activité physique, les habitudes alimentaires, l'alcool, la pollution, les rythmes de sommeil, etc. Enfin, des facteurs les facteurs de risque iatrogènes doivent également être pris en compte (neuroleptiques atypiques, corticoïdes).

**En cas d'hyperglycémie à jeun**, le risque relatif annualisé de développer un diabète est 4,7 fois plus élevé que pour une personne ayant une glycémie à jeun normale et le risque relatif annualisé d'effets indésirables sur la santé est 1,19 à 1,28 fois plus élevé [77,85,86].

**En cas d'intolérance au glucose**, le risque relatif annualisé de développer un diabète est 6 fois plus élevé et la mortalité toutes causes confondues est 1,48 fois plus élevée que pour une personne n'ayant pas d'élévation anormale de la glycémie après charge en glucose [77,85,86].

**Le risque de survenue d'un diabète à 5 ans pour une personne ayant une HbA1c entre 6 et 6,5 %** est de 25 à 50 % plus élevé que pour une HbA1c < 5 % [77,85,86].

**Un antécédent de diabète gestationnel est à lui seul un risque majeur**, les femmes atteintes de diabète gestationnel ayant un risque de 20 à 60 % de développer un diabète dans les 5 années suivant la grossesse [98–105].

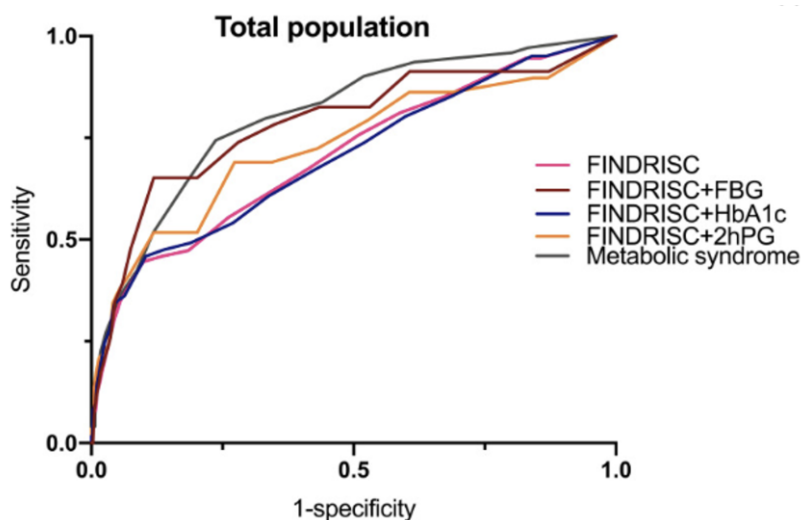


**Des calculateurs de risque** facilement accessibles en ligne ont été développés pour permettre de prédire la probabilité de développer un diabète en tenant compte de variables du patient.

- La Société européenne de cardiologie, l'Association européenne pour l'étude du diabète et le Groupe de travail canadien sur les soins de santé préventifs recommandent l'utilisation du modèle FINDRISC dans le dépistage du diabète de type 2 [106]. Le score FINDRISC utilise des paramètres simples pour calculer le risque de diabète à 10 ans : âge, IMC, tour de taille, exercice quotidien, alimentation, hypertension, antécédents d'hyperglycémie et antécédents familiaux de diabète. Le risque est significatif pour un score supérieur à 11, avec une sensibilité de 44,5 % et une spécificité de 90 %. De multiples études valident ce test dans différentes populations [107–109].
- L'outil d'évaluation des risques *Diabetes Personal Health Decisions* (PHD) alimenté par l'algorithme d'Archimède inclut l'origine ethnique [110].
- Le calculateur britannique *QDiabetes®-2015 risk calculator* ([qdiabetes.org](http://qdiabetes.org)) inclut l'origine ethnique et d'autres comorbidités à risque [111].
- D'autres scores sont disponibles dans la littérature [112].

**Les calculateurs de risque ne sont pas utilisables pour exclure les patients du don de rein** car il n'y a pas de consensus quant à ce qui constitue un « risque inacceptable ». Cependant, ces outils peuvent être utilisés pour :

- **le clinicien** : affiner la prédiction du risque, associés à l'estimation des autres facteurs de risque métaboliques, rénaux et cardiovasculaire ;
- **le donneur potentiel** : éclairer le processus de consentement et évaluer la nécessité de mise en place de mesures de prévention ;
- **le suivi longitudinal** : évaluer l'évolution du risque personnel en fonction de l'évolution des variables et du mode de vie.



**Figure 5.6 : Score de FINDRISC pour identifier le risque de diabète dans la population générale (courbe de ROC)**

#### 5.1.4.5. Risque métabolique et glucidique après un don de rein

**Sur le plan physiopathologique**, une diminution de la sensibilité à l'insuline est décrite après néphrectomie à court terme, en particulier chez les patients obèses [113]. Les auteurs de cette étude évoquent des mécanismes physiopathologiques dans lesquels le rein joue un rôle crucial : le métabolisme du glucose via la gluconéogenèse (20 % de la production quotidienne se produisant dans le cortex rénal), la glycolyse (médullaire rénale), la filtration glomérulaire et la réabsorption tubulaire du glucose. Les effets de la néphrectomie unilatérale sur la filtration rénale du glucose, les seuils d'absorption, la régulation positive des transporteurs et la gluconéogenèse sont actuellement inconnus. D'autres facteurs peuvent contribuer à la

diminution précoce de la sensibilité à l'insuline, tels que l'inflammation, le stress postopératoire ou l'altération du système rénine-angiotensine.

**Une prise de poids** après don de rein [114], pouvant survenir dès la première année post-don, est fréquemment rapportée, sans explication physiopathologique ou comportementale clairement identifiée, pouvant indirectement augmenter le risque d'HTA et de survenue d'un diabète [115,116].

Dans les études de santé après don de rein, il n'y a pas de signal négatif sur un surrisque de diabète après don à court et moyen terme (> 10 ans) [8,113] ou long terme [10,16,118]. Dans la revue et méta-analyse systématique publiée en 2018 [16], le risque de diabète chez les donneurs ne semble pas différent de celui de la population générale.

**Il y a cependant peu de données comparant l'état de santé métabolique des donneurs à celui de témoins.** Une étude récente [119] a estimé les résultats métaboliques et rénaux à 5,5 ans (2-10 ans) pour 211 donneurs vivants comparés à un groupe de témoins appariés et un groupe de 2 534 témoins en bonne santé ayant une fonction rénale normale. Les témoins en bonne santé avaient un IMC inférieur au départ et ont pris moins de poids au cours de la période de suivi. L'incidence de nouveaux cas de diabète n'était pas significativement différente, mais on note une tendance défavorable dans le groupe des donneurs avec 58 cas de diabète sur 211, *versus* 33 sur 211 dans le groupe des témoins appariés et 25 sur 2 534 dans le groupe en bonne santé. Les donneurs étaient plus susceptibles de développer un syndrome métabolique sur les critères hypertriglycéridémie et hyperglycémie à jeun, même après ajustement sur l'âge, le sexe et l'IMC. La prévalence des événements cardiovasculaires majeurs n'était pas plus élevée dans ce groupe sur cette durée d'étude.

Dans une petite étude [120], 45 donneurs avec une glycémie à jeun altérée (IFG) ont été appariés avec 45 donneurs avec une glycémie à jeun normale au moment du don et suivis pendant une durée médiane de 10,4 ans. Près de 58 % des donneurs avec IFG avaient une glycémie à jeun normale lors du suivi, mais significativement plus avaient développé un diabète (15,6 % vs 2,2 %). **Ces chiffres d'évolution prédiabète vers diabète n'apparaissent pas plus élevés que ceux trouvés dans la littérature hors don de rein** et vont dans le sens attendu du surrisque connu de diabète en cas de prédiabète.

Le risque d'apparition d'un diabète après don est fortement lié à l'IMC et à la prise de poids après don. En cas d'obésité avec un IMC  $\geq 30$  au moment du don, le sur risque de diabète des donneurs obèses vs non obèses apparait par contre très significativement plus élevé et plus précoce [58] : HR à 3,14 dans cette étude portant sur 3 552 donneurs dont 656 obèses entre 1975 et 2014, apparition moyenne d'un diabète à 12 ans versus 18 ans.

Dans une autre étude de registre [121], l'incidence de l'utilisation d'un antidiabétique oral chez les donneurs augmente proportionnellement à l'IMC : à 9 ans post-don, 2 % des donneurs de poids normal contre 8,5 % des donneurs obèses nécessitaient un traitement antidiabétique. La prise de poids après don est associée à un risque relatif de diabète estimé à 4,18 dans une étude récente portant sur 940 donneurs sur un suivi de 22 ans [116].

**Au total**, le don de rein en lui-même semble être un facteur de risque métabolique et pondéral. Ce facteur doit être pris en compte dans l'estimation globale du risque métabolique pré- et post-don. Malgré ces alertes métaboliques, et en tenant compte du peu de données à long terme, il n'y a pas de signal inquiétant sur un surrisque de diabète ou d'évolution d'un prédiabète vers un diabète chez les donneurs de rein.

#### **5.1.4.6. Prédiabète et risque rénal**

**Hors don**, les études longitudinales suggèrent que des modifications néphrologiques peuvent déjà être présentes au stade prédiabétique et que le prédiabète est un facteur de risque de maladie rénale ultérieure et de morbidité.

La prévalence des complications rénales chez les patients prédiabétiques a été examinée à partir des données transversales de la *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) : 1988-1994, 1999-2004, 2005-2010, 2011-2014 [122]. Le prédiabète était défini par une glycémie à jeun entre 100 et 125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l) ou une HbA1c entre 5,7 et 6,4 % (39-47 mmol/mol). Dans chaque tranche de période examinée, 11,4 à 12,4 % des patients « prédiabétiques » présentaient une MRC (rapport albuminurie/créatininurie

> 30 mg/g et/ou DFG < 60 ml/min) vs 5 à 9 % pour les patients normaux glycémiques, et 29 à 30 % pour les patients diabétiques de la cohorte.

Dans une étude prospective de 2019, sur une période de suivi de 8,7 années incluant 7 728 adultes, 11,3 % des sujets prédiabétiques ont développé une MRC [123].

En 2022 [124], une méta-analyse portant sur 95 études incluant différents critères de diagnostic du prédiabète trouve un risque relatif de maladie rénale de 1,10 à 1,25 pour le critère hyperglycémie à jeun et non significatif pour le critère HbA1c.

### **Après le don**

À notre connaissance, seules deux études sont disponibles concernant le risque rénal après don chez des patients prédiabétiques au moment du don.

Dans une petite étude publiée en 2014 [120], 45 donneurs avec hyperglycémie à jeun ont été appariés à 45 donneurs avec glycémie à jeun normale au moment du don et suivis pendant une durée médiane de 10,4 ans. L'excrétion d'albumine urinaire et le DFG estimé (DFGe) selon la formule MDRD étaient similaires dans les deux groupes à 10 ans [125].

Dans une autre étude parue en 2010 [125], 44 patients donneurs présentaient un prédiabète, 27 un diabète avéré et 373 n'avaient pas d'anomalie glucidique. Les taux de survie dans le groupe « anomalie glucidique » à 5, 10 et 20 ans étaient de 98,3 %, 95,1 % et 89,2 %, respectivement, sans différence avec le groupe normoglycémique au moment du don.

**Au total**, le risque rénal est présent dès le **stade de prédiabète** et augmente dans le temps. Le risque de diabète de type 2 annualisé est de l'ordre de 10 %. Les données de la littérature sont insuffisantes pour estimer le risque rénal des patients prédiabétiques après don de rein.

Dans les précédentes recommandations françaises de 2009, le prédiabète était un facteur d'exclusion de don de rein. Les dernières recommandations KDIGO et britanniques recommandent une évaluation approfondie en cas de prédiabète.

**La décision de don chez des patients prédiabétiques** devra être soigneusement évaluée. Pour ne retenir que les patients chez qui le risque apparaît tardif ou modéré, il devra être tenu compte de :

- la recherche systématique d'une complication cardiovasculaire ou rénale déjà présente ;
- le risque d'évolution vers un diabète en fonction de l'âge, de la sévérité de l'obésité, du poids de l'hérédité, de la sévérité du syndrome métabolique associé (HTA, hypertriglycéridémie) ;
- les autres facteurs de risque rénaux et cardiovasculaires dont l'HTA, l'IMC, tabac, dyslipidémie ;
- la possibilité d'adhésion à une prise en charge hygiéno-diététique ou médicale visant à contrôler le risque évolutif.

Dans ces situations de haut risque d'évolution vers un diabète, le don n'est pas recommandé et l'information du risque doit être donnée, ainsi qu'une proposition d'éducation sur les moyens de prévention de ce risque avec un accompagnement hygiéno-diététique.

#### **5.1.4.7. Diabète après don et risque rénal**

L'âge moyen du don en France est de 53,4 ans et la part des donneurs de plus de 61 ans est en progression (29 % en 2021). L'incidence du diabète augmente rapidement après 50 ans, passant en Europe de 13 % entre 50 et 54 ans à plus de 20 % entre 75 et 79 ans. Le risque d'IRCT pour un patient diabétique type 2 est de 1 % et l'incidence cumulée de la protéinurie à 20 ans de diabète de type 2 est de 50 %.

D'un point de vue physiopathologique, l'hyperfiltration secondaire à la néphrectomie unilatérale pourrait accélérer l'évolution d'une néphropathie diabétique vers l'IRCT. Il n'existe à ce jour aucune preuve clinique chez les donneurs qui développent un diabète après don pour confirmer cette hypothèse :

Dans une vaste enquête menée auprès de donneurs vivants de rein aux États-Unis, Ibrahim et al. [126] ont constaté que la prévalence autodéclarée du diabète était de 5,2 % chez les 2 954 patients ayant répondu. Le DFGe et le taux de déclin du DFGe n'étaient pas significativement différents entre les donneurs devenus

diabétiques et les donneurs non diabétiques appariés. Dans cette étude, 11 donneurs ont développé une IRCT nécessitant une dialyse ou une transplantation, mais aucune n'était due à une maladie rénale diabétique.

Dans une autre étude, Ibrahim et al. [127] ont essayé de déterminer si la survenue d'un diabète après don de rein était associée à une décroissance accélérée du DFG sur rein unique. Ils ont évalué l'incidence du diabète chez les donneurs et comparé l'évolution du DFG chez les donneurs diabétiques et non diabétiques, l'effet du diabète sur le développement de la protéinurie, de l'hypertension et de l'IRCT. Sur les 4 014 donneurs, 309 (7,7 %) ont développé un diabète à un âge médian de 56 ans et une médiane de 18 ans après le don. Il n'y avait pas de différence de variation annuelle du DFG estimé entre les donneurs diabétiques et non diabétiques au cours des 7 années précédant le développement du diabète. Après le développement du diabète, la différence était significative uniquement pour les donneurs diabétiques souffrant d'hypertension et de protéinurie (-1,10 ml/min/an ;  $p < 0,001$ ). Elle n'était pas significative pour les donneurs diabétiques hypertendus mais non protéinuriques (-0,19 ml/min/an ;  $p = 0,29$ ), non significative pour les donneurs diabétiques avec protéinurie mais sans hypertension (-0,75 ml/min/an ;  $p = 0,19$ ), ni pour les donneurs diabétiques sans protéinurie ni hypertension (-0,09 ml/min/an ;  $p = 0,63$ ). Lorsque le diabète était considéré comme une co-variable dépendante du temps, il était associé au développement d'une protéinurie (HR 2,65, IC 95 % 1,89-3,7 ;  $p < 0,001$ ) et d'hypertension (HR 2,19, 95 % IC 1,74-2,75 ;  $p < 0,001$ ).

Pour mieux comprendre les causes d'IRCT à long terme après le don, S. Anjum *et al.* [128] ont évalué 125 427 donneurs pendant une durée médiane de 11 ans (écart interquartile 5,3-15,7 ans ; maximum 25 ans). Après le don, l'incidence cumulée de l'IRCT est passée de 10 évènements pour 10 000 à 10 ans à 85 évènements pour 10 000 à 25 ans après le don. Les glomérulonéphrites étaient la première cause d'IRCT dans les 10 premières années post-don. Le diabète et l'HTA était la principale cause d'IRCT tardive après le don (IRR 7,7 et 2,6, respectivement).

**Au total**, le diabète après don semble augmenter le risque de maladie rénale, particulièrement lorsqu'il est associé à une HTA. Le diabète en général est la première cause d'IRCT après don au-delà de 10 ans. Les patients donneurs de rein potentiel doivent être informés de leur risque individuel de diabète de type 2 et du risque d'insuffisance rénale en cas de diabète.

#### 5.1.4.8. Diabète et don de rein

La plupart des recommandations internationales excluent du don de rein les personnes atteintes de diabète. La littérature est pauvre et discordante.

Silveiro et al. [129] ont montré que la néphrectomie pouvait augmenter le risque d'albuminurie et accélérer la néphropathie diabétique chez les patients atteints de diabète de type 2.

La fonction rénale à court terme après néphrectomie unilatérale (indication hors don) a été évaluée dans une étude rétrospective [130]. Dans cette série, les patients hypertendus et diabétiques présentaient un pourcentage de réduction significativement plus élevé du DFG postopératoire que ceux qui n'avaient aucun facteur de risque rénal ( $36 \pm 2$  % vs  $23 \pm 2$  % ;  $p < 0,003$ ). La réduction différentielle du DFG chez les patients présentant des facteurs de risque de MRC a persisté pendant le suivi à 3 et à 12 mois.

Au Japon, où les patients diabétiques sans microalbuminurie et bien équilibrés sont autorisés à faire un don de rein, Okamoto et al. [125] ont suivi 27 donneurs avec un diabète bien contrôlé au moment du don et 44 donneurs intolérants au glucose. Aucun de ces donneurs n'a développé d'insuffisance rénale au cours des 88 mois de suivi, aucune différence n'a été trouvée dans le taux de survie à 20 ans entre les groupes des tolérants et des intolérants au glucose. Grâce à l'autodéclaration de l'état lors du suivi, aucune complication majeure du diabète n'a été observée dans le groupe des intolérants au glucose. Dans une autre série rétrospective Japonaise [131], les paramètres rénaux 4,5 ans après don n'étaient pas significativement différents chez les 14 donneurs diabétiques au moment du don comparés aux 211 donneurs non diabétiques.

Des résultats plus mitigés sont trouvés par Yoshinaga et al. en 2019 [132] : après don de rein, le DFGe à 1 mois, 1 an et 3 ans était significativement altéré dans le groupe de donneurs à risque incluant 23 patients diabétiques versus 61 donneurs « standard ».

Un article récemment publié en ligne par l'OTPN (*Organ Procurement And Transplantation Network*) [133] prend position sur les possibilités d'accès au don pour des patients diabétiques de type 2. Les auteurs soulignent qu'il n'y a pas de données dans la littérature permettant de valider cette prise de position et que

des études prospectives et rétrospectives seront nécessaires pour préciser les risques évolutifs. Les auteurs proposent d'autoriser le don pour les personnes répondant aux critères suivants :

- > 55 ans
- diabète non insulinodépendant de type 2
- 2 anti-diabétiques oraux maximum
- durée de diabète de plus de 3 ans
- IMC < 30 kg/m<sup>2</sup>
- non fumeur
- hypertension contrôlée
- absence de rétinopathie
- cholestérol LDL dans les objectifs fixés par l'ADA selon les facteurs de risque
- absence d'albuminurie
- HbA1c < 7 % à au moins 3 reprises sur les deux dernières années

Les auteurs insistent également sur la nécessité de s'assurer d'un suivi médical pour ces patients en cas de don.

**Au total**, en situation de diabète de type 2, les données de la littérature sont insuffisantes pour estimer le risque rénal et le risque pour la santé sur le long court d'un don de rein chez un patient diabétique. Le don peut être discuté au cas par cas, après évaluation multidisciplinaire incluant un diabétologue en cas de diabète de type 2 parfaitement équilibré sous régime seul ou monothérapie et non compliqué sur le plan macroangiopathique ou microangiopathique et facteurs de risque cardiovasculaires et rénaux contrôlés. Seront prise en compte dans la décision l'âge, l'espérance de vie, les comorbidités présentes et leur risque évolutif, les possibilités d'accompagnement et d'adhésion au suivi médical au long cours après le don, pour ne retenir que les donneurs chez qui le risque de complication rénale ou cardiovasculaire apparaît faible à modéré. Le donneur potentiel devra être informé de l'absence de données scientifiques sur le long terme dans cette situation.

#### **5.1.4.9. Risque de diabète de type 1**

Le diabète de type 1 représente environ 10 % des cas de diabètes en France et dans le monde. La moitié des cas se déclarent avant l'âge de 20 ans et la majorité avant 50 ans.

Actuellement en France, l'incidence du diabète de type 1 chez l'adulte est inférieure à 1 sur 10 000. Depuis une vingtaine d'années, le nombre de personnes atteintes de diabète de type 1 augmente au rythme de 3 à 4 % par an.

Les parents au premier degré d'une personne atteinte de diabète de type 1 ont un risque 15 fois plus élevé de développer la maladie. De plus, les parents de diabétiques de type 1 atteints de néphropathie diabétique semblent présenter un risque accru de néphropathie s'ils développent ultérieurement un diabète [132].

Étant donné que le diabète de type 1 est relativement rare et que la plupart des cas se sont présentés avant l'âge auquel le don du vivant est envisagé, il n'y a pas lieu de contre-indiquer un don pour un donneur de plus de 45 ans, même lorsqu'il existe des antécédents familiaux de diabète de type 1.

Dans la situation d'un donneur de moins de 45 ans, ayant plus d'un apparenté porteur d'un diabète de type 1 (parents, frères et sœurs, oncles et tantes), la réalisation d'un bilan auto-immun complet avec Ac anti-GAD, Ac anti-ICA, Ac anti-IA2 et Ac anti-ZNT8 est souhaitable pour exclure du don les personnes porteuses d'un terrain auto-immun prédisposant.

Un diabète de type 1 chez un donneur potentiel est une contre-indication formelle.

#### **5.1.5. Dyslipidémie et syndrome métabolique**

La prise en compte de la dyslipidémie doit être intégrée dans l'évaluation globale du risque cardiovasculaire du donneur.

Les dyslipidémies sont considérées comme un facteur de risque cardiovasculaire modifiable. L'association d'un cholestérol HDL abaissé et d'une hypertriglycéridémie entre dans la définition du syndrome métabolique. Actuellement, aucune étude dédiée à l'impact de la dyslipidémie sur l'évolution du donneur post-don n'est disponible. De plus, l'effet de la dyslipidémie sur la progression de la MRC reste actuellement non démontré en clinique humaine [33].

L'évaluation du profil lipidique à jeun chez le donneur est recommandée dans la plupart des recommandations antérieures, mais aucun critère d'exclusion particulier n'est proposé hormis les situations extrêmes d'hyperlipidémies familiales compte tenu du risque cardiovasculaire élevé associé.

D'une manière générale, la prise en compte de la dyslipidémie doit être intégrée dans l'évaluation globale du risque cardiovasculaire du donneur. Plus précisément, la constatation d'un syndrome métabolique chez un sujet jeune (< 50 ans) devrait être considérée comme une contre-indication relative et être intégrée dans le contexte du profil de risque cardiovasculaire global du donneur potentiel.

### 5.1.6. Tabagisme

Le tabagisme est un facteur de risque cardiovasculaire majeur et modifiable (comme pour d'autres pathologies pulmonaires et certains cancers). Le tabac peut également participer au développement de lésions microvasculaires et d'athérosclérose et ainsi promouvoir l'apparition de lésions rénales augmentant le risque de MRC dans la population générale [33,134]. Bien que les données sur l'évolution des donneurs vivants selon leur éventuel statut de fumeur soient relativement limitées, une étude de registre américaine n'a pas trouvé de surmortalité périopératoire chez les donneurs vivants fumeurs. En revanche, cette même étude mettait en évidence dans une analyse ajustée un surcroît de mortalité d'un facteur 5 sur une période de 12 ans chez les donneurs vivants fumeurs par rapport aux donneurs non-fumeurs. Les recommandations espagnoles proposent un arrêt du tabac prolongé avant le don et la *National Kidney Foundation* américaine avait recommandé en 2000 un arrêt d'au moins 6 mois associé à des tests pulmonaires normaux. Actuellement, la plupart des recommandations pointent la nécessité de conseiller l'arrêt du tabac avant le don mais n'en font pas pour autant un critère d'exclusion.

La décision d'accepter un donneur fumeur devra dépendre de son niveau de motivation à arrêter de fumer à long terme. Il sera fortement incité à une cessation de l'intoxication tabagique et se verra proposer un accompagnement médical. Son éligibilité au don de rein relèvera de son risque cardiovasculaire global.

### 5.1.7. Hyperuricémie et goutte

L'hyperuricémie est un facteur majeur de survenue de crises de goutte et potentiellement un facteur de risque cardiovasculaire [135]. Le déclin du DFG est associé à une baisse de l'excrétion d'acide urique et à une élévation progressive de l'uricémie. La baisse du DFG de 25 à 40 % fréquemment observée après néphrectomie est suffisante pour être responsable d'une augmentation significative de l'uricémie qui, dans une cohorte de donneurs aux États-Unis, a été estimée autour de 8-10 % 6 mois après le don [136,137].

Le risque d'une augmentation modeste de l'incidence des crises de goutte après néphrectomie pour don a été suggéré dans une étude [138].

En pratique, il existe peu de données dans la littérature sur le risque clinique de récurrence de manifestations goutteuses ou de crises de goutte *de novo* après un don de rein et les recommandations relèvent d'avis d'expert plus que d'études publiées.

Il est recommandé de :

- interroger les candidats au don sur leurs antécédents de manifestations de goutte ;
- informer les candidats au don de l'augmentation de l'uricémie post-don et du risque accru d'épisodes de goutte, notamment en cas d'antécédent de manifestations goutteuses ;

- informer les donneurs de rein ayant des antécédents de goutte ou des facteurs de risque de goutte des méthodes visant à réduire le risque de crises de goutte.

### 5.1.8. Exploration cardiovasculaire

Plusieurs recommandations internationales sur l'évaluation des donneurs vivants ne précisent pas d'exploration cardiologique spécifique en dehors de l'évaluation des facteurs de risque tels que l'HTA, le diabète et l'obésité. D'autres établissent leurs recommandations sur celles établies pour la population générale relevant d'une chirurgie non cardiaque. Il faut se rappeler que les résultats de dépistage faussement positifs, à l'origine d'une anxiété inutile chez les donneurs, sont possibles et que des examens complémentaires sont potentiellement irradiants ou invasifs. Ces examens complémentaires allongent le parcours et peuvent entraîner des arrêts inutiles de procédure. Néanmoins, la population des donneurs vivants est de plus en plus âgée, suggérant la nécessité d'une exploration complémentaire cardiaque plus fréquente [139].

La BTS (*British Transplantation Society*) a proposé en 2018 les recommandations suivantes :

- Il n'y a pas de preuves à l'utilisation systématique de l'épreuve d'effort dans l'évaluation du donneur potentiel à faible risque cardiaque. (C2)
- Les donneurs potentiels de rein ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire, une capacité d'exercice inférieure à 4 équivalents métaboliques (MET) ou présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire doivent bénéficier d'une évaluation complémentaire avant le don. (C2)
- Pour les donneurs potentiels à risque élevé, il est recommandé de procéder à une épreuve d'effort selon la méthode disponible localement ou un *scoring* calcique par tomodensitométrie. (C2)
- Une discussion et/ou une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) avec des cardiologues, des anesthésistes et des médecins de l'équipe de transplantation est recommandée pour l'évaluation clinique des donneurs présentant un risque cardiovasculaire et périopératoire plus élevé. (D2)

Dans le programme de don croisé canadien, il est proposé de réaliser une évaluation cardiaque complémentaire (telle qu'une échographie et une scintigraphie myocardique) aux donneurs masculins de 50 ans et plus et aux femmes donneuses de 60 ans et plus, ainsi qu'à tout candidat donneur avec un facteur de risque (tel que l'HTA, l'hypercholestérolémie et/ou un antécédent de tabagisme).

Pour mémoire, la réduction de la filtration glomérulaire post-néphrectomie serait associée à une augmentation de la masse ventriculaire gauche sans modification de la fraction d'éjection par rapport à un groupe contrôle (évaluation à 12 mois par IRM cardiaque chez 68 donneurs vivants et 56 contrôles « en bonne santé » :  $+7 \pm 10$  g *versus*  $-3 \pm 8$  g, respectivement) [140].

Si on se réfère aux dernières recommandations anesthésiques européennes parues en 2022 [141] pour une chirurgie non cardiaque, la néphrectomie par voie laparoscopique représente un risque chirurgical dit « intermédiaire ». L'estimation du risque chirurgical est une approximation du risque de décès cardiovasculaire, d'infarctus et d'accident vasculaire cérébral à 30 jours, qui ne prend en compte que l'intervention chirurgicale spécifique, sans tenir compte des comorbidités du patient.

Lors de l'évaluation initiale, il est recommandé que tous les patients soient évalués par une anamnèse et un examen physique précis, en mettant l'accent sur les facteurs de risque cardiovasculaire (tabagisme, hypertension, diabète, dyslipidémie, disposition familiale), les maladies cardiovasculaires établies et les comorbidités.

Aucun score de risque spécifique ne peut être retenu et les critères de sélection pour des tests préopératoires supplémentaires sont des critères cliniques.

Il est recommandé de :

- effectuer un électrocardiogramme (ECG) ;
- évaluer les capacités fonctionnelles (équivalent métabolique – MET) ;
- mesurer les biomarqueurs (troponine ; peptide natriurétique N-terminal de type pro-B (NT-proBNP/BNP) ou peptide natriurétique de type B (BNP) en fonction du risque lié au patient.

- Les patients âgés de moins de 65 ans sans antécédents de maladie cardiovasculaire ou de facteurs de risque cardiovasculaire et asymptomatiques sont considérés à faible risque et peuvent subir une chirurgie à risque modéré sans évaluation supplémentaire du risque préopératoire.
- Les patients ne présentant aucun signe ou symptôme de maladie cardiovasculaire, mais ayant des antécédents familiaux de cardiomyopathie génétique (cardiomyopathie dilatée, hypertrophique, arythmique ou restrictive), nécessitent d'être évalués par un ECG et un examen échocardiographique, quel que soit l'âge.
- Les patients âgés de 65 ans et plus ou présentant des facteurs de risque cardiovasculaire tels que l'hypertension, la dyslipidémie ou le tabagisme nécessitent une évaluation supplémentaire et le traitement optimal des facteurs de risque.
- Les patients âgés de 70 ans et plus doivent bénéficier d'une évaluation de la fragilité à l'origine d'une diminution des capacités d'adaptation et d'une vulnérabilité accrue aux facteurs de stress, notamment périopératoire. La fragilité a un impact pertinent sur la mortalité et le risque d'infarctus, mais aussi le risque de délire postopératoire, de déclin fonctionnel, de besoin de soins et d'hospitalisation. Cela permet d'identifier les cas qui bénéficient le plus de l'implication d'un gériatre dans l'équipe pré- et postopératoire. La prise de décision doit être partagée entre l'équipe soignante, le patient et ses proches, en précisant les objectifs de soins et les attentes réalistes des programmes multimodaux de réhabilitation – comprenant de l'exercice, de la nutrition, des interventions psychologiques.

Le Hs-cTn T/I et le BNP/NT-proBNP complètent l'évaluation clinique et l'ECG dans la prédiction du risque.

Les concentrations de Hs-cTn T/I et, dans une moindre mesure, de BNP/NT-proBNP sont plus élevées chez les patients avec ischémie myocardique induite par l'effort par rapport à ceux qui n'en ont pas, et les très faibles concentrations de T/I de Hs-cTn ont une très forte valeur prédictive pour exclure une ischémie myocardique [142–145].

Plusieurs grandes études prospectives ont montré que les concentrations de Hs-cTn T/I et le BNP/NT-proBNP ont toutes deux une valeur pronostique élevée et incrémentale pour les complications cardiaques périopératoires, y compris la mort cardiovasculaire, l'arrêt cardiaque, l'insuffisance cardiaque aiguë et la tachycardie.

Parmi 1 923 patients subissant une chirurgie non cardiaque, le NT-proBNP a surpassé les paramètres échocardiographiques dans la prédiction des événements cardiovasculaires périopératoires [146].

Dans l'ensemble, Hs-cTn T/I et le BNP/NT-proBNP semblent avoir une précision comparable dans la prédiction des événements cardiaques.

Le BNP/NT-proBNP élevé déclenche un bilan cardiaque et une intensification du traitement mais aussi facilite la surveillance et le dépistage d'une insuffisance cardiaque postopératoire.

### **L'échographie cardiaque transthoracique**

Dans de vastes cohortes rétrospectives, l'échographie cardiaque transthoracique (ETT) préopératoire systématique avant une chirurgie non cardiaque à haut risque n'a pas réduit le risque d'événements cardiovasculaires majeurs (MACE) postopératoires et n'a pas fourni plus d'informations que les modèles de risque clinique.

Une mauvaise tolérance à l'exercice, un ECG anormal, une dyspnée inexpliquée ou des facteurs de risque cliniques coexistants sont des indications appropriées de l'ETT.

L'ETT préopératoire fournit des informations sur trois principaux marqueurs de risque d'événements cardiaques postopératoires :

- la dysfonction du ventricule gauche ;
- les valvulopathies ;
- les cardiomyopathies.

La dysfonction systolique du ventricule gauche est un facteur prédictif indépendant de complications cardiovasculaires majeures postopératoires.

Les patients souffrant de dysfonctionnement diastolique sont généralement âgés, plus hypertendus, obèses, diabétiques, et susceptibles de souffrir d'une fibrillation auriculaire ou d'une MRC. Une méta-analyse portant



sur 3 876 patients subissant une chirurgie non cardiaque a révélé que la dysfonction diastolique préopératoire était un facteur de risque indépendant d'insuffisance cardiaque congestive et d'infarctus du myocarde après la chirurgie [147]. Cependant, une étude rétrospective parue en 2020, incluant 7 312 patients, n'a montré aucune association entre le degré de dysfonctionnement diastolique et la mortalité hospitalière ou la durée de séjour à l'hôpital [148]. La connaissance d'une dysfonction diastolique ou d'une pression de remplissage élevée du ventricule gauche (hypertension pulmonaire, volume auriculaire gauche, élévation du rapport de l'onde E/Ea – Ea ou E') en doppler pulsé mitral) est cependant nécessaire pour optimiser la prise en charge périopératoire des patients.

### **L'épreuve d'effort**

L'exercice physique, sur tapis roulant ou bicyclette ergométrique, permet d'estimer la capacité fonctionnelle, d'évaluer la PA et la réponse de la fréquence cardiaque et de détecter l'ischémie myocardique par le biais des modifications pathologiques du segment ST de l'ECG, avec une sensibilité (61-73 %) et une spécificité (60-80 %) faibles.

L'épreuve d'effort seule ne devrait être considérée comme une alternative valable pour le diagnostic d'une maladie coronarienne que si des examens d'imagerie non invasifs ne sont pas disponibles ou pour évaluer la capacité fonctionnelle lorsque l'histoire clinique est ambiguë.

### **L'imagerie cardiaque de stress**

L'utilisation de l'imagerie d'effort est appropriée pour l'évaluation du risque chez les patients présentant des facteurs de risque cliniques et une faible capacité fonctionnelle.

Le choix de l'examen est guidé par l'expertise locale. Les données probantes sur le rôle de l'imagerie d'effort pour la prédiction du risque périopératoire sont largement basées sur l'ischémie inductible par une épreuve d'effort pharmacologique, bien qu'aucune preuve n'indique la supériorité du stress pharmacologique à l'imagerie d'effort chez les patients qui sont capables d'effectuer un niveau adéquat d'exercice physique.

Des études et des méta-analyses ont démontré une valeur pronostique similaire de l'échocardiographie d'effort et de l'imagerie de perfusion myocardique pour l'évaluation du risque périopératoire. L'imagerie de perfusion myocardique est particulièrement adaptée si les patients présentent une échogénicité médiocre.

L'IRM cardiaque d'effort et le rehaussement tardif au gadolinium sont également des outils précis pour la détection de la maladie et le pronostic [8].

L'angiographie coronarienne par tomodensitométrie (ACTM) est recommandée comme examen initial pour le diagnostic de la coronaropathie chez les patients stables avec une faible probabilité clinique ou sans diagnostic antérieur de coronaropathie et des caractéristiques associées à une forte probabilité de bonne qualité d'image.

De plus, l'ACTM est recommandée comme alternative à la coronarographie invasive pour exclure un syndrome coronarien aigu sans élévation du segment ST (SCA-NSTE). L'utilité pratique de l'angioplastie coronaire est réduite en présence d'un score calcique coronaire élevé.

Chez les patients qui subissent une chirurgie non cardiaque, le rôle de l'ACTM préopératoire pour écarter la possibilité d'une coronaropathie a fait l'objet d'études observationnelles de petite et moyenne taille.

L'ACTM assistée par ordinateur a amélioré l'estimation du risque de décès cardiovasculaire postopératoire et d'infarctus du myocarde non fatal dans les 30 jours. La valeur prédictive de l'ACTM est encore améliorée lorsqu'elle est associée à un test fonctionnel non invasif, tel que l'imagerie de perfusion myocardique, avec une valeur prédictive positive et négative de 50 % (IC 95 %, 21-79) et 100 % (IC 95 %, 79-100), respectivement [149].

### **La coronarographie invasive**

Les études randomisées manquent pour préciser l'utilité de l'angiographie coronarienne invasive (ACI) chez les patients devant subir une chirurgie non cardiaque. L'évaluation par ACI peut ajouter un risque procédural indépendant. Une coronaropathie peut être présente chez un nombre important de patients nécessitant une chirurgie non cardiaque, et les indications de la coronarographie et de la revascularisation coronaire sont similaires aux indications en l'absence de chirurgie programmée [145, 146].

Il est recommandé d'utiliser les mêmes indications de coronarographie et de revascularisation en préopératoire que dans le contexte non chirurgical.

L'ACTM doit être envisagée pour écarter la possibilité d'une coronaropathie lorsque l'on soupçonne un syndrome coronarien chronique ou un SCA-NSTE à biomarqueurs négatifs, en cas de probabilité clinique faible à intermédiaire de maladie coronarienne ou chez les patients ne se prêtant pas à des tests fonctionnels non invasifs.

## Références

1. Fehrman-Ekholm I, Elinder CG, Stenbeck M, Tydén G, Groth CG. Kidney donors live longer. *Transplantation*. oct 1997;64(7):976-978.
2. Garg AX, Prasad GV, Thiessen Philbrook HR, Ping L, Melo M, Gibney EM, et al. Cardiovascular disease and hypertension risk in living kidney donors: an analysis of health administrative data in Ontario, Canada. *Transplantation*. août 2008;86(3):399-406.
3. Ibrahim HN, Foley R, Tan L, Rogers T, Bailey RF, Guo H, et al. Long term consequences of kidney donation. *N Engl J Med*. 29 janv 2009;360(5):459-469.
4. Reese PP, Bloom RD, Feldman HI, Rosenbaum P, Wang W, Saynisch P, et al. Mortality and cardiovascular disease among older live kidney donors. *Am J Transplant*. août 2014;14(8):1853-1861.
5. Kim Y, Yu MY, Yoo KD, Jeong CW, Kim HH, Min SI, et al. Long-term Mortality Risks Among Living Kidney Donors in Korea. *Am J Kidney Dis*. juin 2020;75(6):919-925.
6. Garg AX, Meirambayeva A, Huang A, Kim J, Prasad GV, Knoll G, et al. Cardiovascular disease in kidney donors: matched cohort study. *BMJ*. mars 2012;344:10p.
7. Fehrman-Ekholm I, Dunér F, Brink B, Tydén G, Elinder CG. No evidence of accelerated loss of kidney function in living kidney donors: results from a cross-sectional follow-up. *Transplantation*. août 2001;72(3):444-449.
8. Krishnan N, Mumford L, Lipkin G, Gill P, Fletcher S, Dasgupta I, et al. Comparison of Medium-term Outcomes of Living Kidney Donors With Longitudinal Healthy Control in the United Kingdom. *Transplantation*. mars 2020;104(3):65-74.
9. Segev DL, Muzaale AD, Caffo BS, Mehta SH, Singer AL, Taranto SE, et al. Perioperative mortality and long term survival following live kidney donation. *JAMA*. 10 mars 2010;303(10):959-966.
10. Janki S, Dehghan A, van de Wetering J, Steyerberg EW, Klop KWJ, Kimenai HJAN, et al. Long-term prognosis after kidney donation: a propensity score matched comparison of living donors and non-donors from two population cohorts. *Eur J Epidemiol*. juil 2020;35(7):699-707.
11. De La Mata NL, Clayton PA, Kelly PJ, McDonald S, Chadban S, Polkinghorne KR, et al. Survival in Living Kidney Donors: An Australian and New Zealand Cohort Study Using Data Linkage. *Transplant Direct*. mars 2020;6(3):10p.
12. Munch P, Christiansen CF, Birn H, Erikstrup C, Nørgaard M. Is the risk of cardiovascular disease increased in living kidney donors? A Danish population-based cohort study. *Am J Transplant*. mai 2021;21(5):1857-1865.
13. Chaudry M, Gislason GH, Fosbøl EL, Køber L, Gerds TA, Torp-Pedersen C. Hypertension, cardiovascular disease and cause of death in Danish living kidney donors: matched cohort study. *BMJ Open*. nov 2020;10(11):6p.
14. Berger JC, Muzaale AD, James N, Hoque M, Wang JMG, Montgomery RA, et al. Living kidney donors ages 70 and older: recipient and donor outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. déc 2011;6(12):2887-2893.
15. Mjoen G, Hallan S, Hartmann A, Foss A, Midtvedt K, Oyen O, et al. Long term risks for kidney donors. *Kidney Int*. juil 2014;86(1):162-167.
16. O'Keeffe LM, Ramond A, Oliver-Williams C, Willeit P, Paige E, Trotter P, et al. Mid- and Long-Term Health Risks in Living Kidney Donors: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. févr 2018;168(4):276-284.
17. Rizvi SAH, Zafar MN, Jawad F, Aziz T, Hussain Z, Hashmi A, et al. Long-term Safety of Living Kidney Donation in an Emerging Economy. *Transplantation*. juin 2016;100(6):1284-1293.
- 17a. Ferro CJ & Townend JN. Risk for subsequent hypertension and cardiovascular disease after living kidney donation: is it clinically relevant? *Clin Kidney J*. 2022 avr;15(4):644-656
18. Kiberd BA & Tennankore KK. Lifetime risks of kidney donation: a medical decision analysis. *BMJ Open*. sept 2017;7(8):9p.
19. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C yuan. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. sept 2004;351(13):1296-1305.
20. Stergiou GS, Palatini P, Parati G, O'Brien E, Januszewicz A, Lurbe E, et al. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens*. juil 2021;39(7):1293-1302.
21. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. sept 2018;39(33):3021-3104.
22. Poggio ED, Braun WE, Davis C. The science of Stewardship: due diligence for kidney donors and kidney function in living kidney donation-evaluation, determinants, and implications for outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. oct 2009;4(10):1677-1684.

23. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. déc 2002;360(9349):1903-1913.
24. Vasani RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA*. févr 2002;287(8):1003-1010.
25. Jager KJ, Kovesdy C, Langham R, Rosenberg M, Jha V, Zoccali C. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant*. nov 2019;34(11):1803-1805.
26. Lentine KL & Segev DL. Understanding and Communicating Medical Risks for Living Kidney Donors: A Matter of Perspective. *J Am Soc Nephrol*. janv 2017;28(1):12-24.
27. Denic A, Alexander MP, Kaushik V, Lerman LO, Lieske JC, Stegall MD, et al. Detection and Clinical Patterns of Nephron Hypertrophy and Nephrosclerosis Among Apparently Healthy Adults. *Am J Kidney Dis*. juil 2016;68(1):58-67.
28. Holscher CM, Haugen CE, Jackson KR, Garonzik Wang JM, Waldram MM, Bae S, et al. Self-Reported Incident Hypertension and Long-Term Kidney Function in Living Kidney Donors Compared with Healthy Nondonors. *Clin J Am Soc Nephrol*. oct 2019;14(10):1493-1499.
29. DeLoach SS, Meyers KEC, Townsend RR. Living donor kidney donation: another form of white coat effect. *Am J Nephrol*. janv 2012;35(1):75-79.
30. Ommen ES, Schröppel B, Kim JY, Gaspard G, Akalin E, de Zeeuw D, et al. Routine use of ambulatory blood pressure monitoring in potential living kidney donors. *Clin J Am Soc Nephrol*. sept 2007;2(5):1030-1036.
31. Société Française d'Hypertension Artérielle (SFHTA) & Haute Autorité de Santé (HAS). Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte [en ligne]. HAS; sept 2016. 149p. Disponible : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-10/fiche\\_memo\\_rapport\\_elaboration\\_hta\\_mel.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-10/fiche_memo_rapport_elaboration_hta_mel.pdf)
32. British Transplantation Society (BTS), The Renal Association. Guidelines for Living Donor Kidney Transplantation. 4th Edition [en ligne]. BTS; mars 2018. 295p. Disponible : [https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2018/07/FINAL\\_LDKT-guidelines\\_June-2018.pdf](https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2018/07/FINAL_LDKT-guidelines_June-2018.pdf)
33. Lentine KL, Kasiske BL, Levey AS, Adams PL, Alberú J, Bakr MA, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors. *Transplantation*. août 2017;101(8S Suppl 1):1-109.
34. Collège Universitaire des Enseignants en Néphrologie (CUEN). Hypertension artérielle de l'adulte et de l'enfant - Item 224. In: *Néphrologie - 10ème édition*. Ellipses; 2022. p. 329-351.
35. Textor SC, Taler SJ, Larson TS, Prieto M, Griffin M, Gloor J, et al. Blood pressure evaluation among older living kidney donors. *J Am Soc Nephrol*. août 2003;14(8):2159-2167.
36. Mancina Chairperson G, Kreutz Co-Chair R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). *J Hypertens*. 21 juin 2023. Epub ahead of print.
37. Miller IJ, Suthanthiran M, Riggio RR, Williams JJ, Riehle RA, Vaughan ED, et al. Impact of renal donation. Long-term clinical and biochemical follow-up of living donors in a single center. *Am J Med*. août 1985;79(2):201-208.
38. Ozdemir FN, Güz G, Sezer S, Arat Z, Haberal M. Ambulatory blood pressure monitoring in potential renal transplant donors. *Nephrol Dial Transplant*. juil 2000;15(7):1038-1040.
39. Saran R, Marshall SM, Madsen R, Keavey P, Tapson JS. Long-term follow-up of kidney donors: a longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant*. août 1997;12(8):1615-1621.
40. Torres VE, Offord KP, Anderson CF, Velosa JA, Frohner PP, Donadio JV, et al. Blood pressure determinants in living-related renal allograft donors and their recipients. *Kidney Int*. juin 1987;31(6):1383-1390.
41. Hakim RM, Goldszer RC, Brenner BM. Hypertension and proteinuria: long-term sequelae of uninephrectomy in humans. *Kidney Int*. juin 1984;25(6):930-936.
42. Williams SL, Oler J, Jorkasky DK. Long-term renal function in kidney donors: a comparison of donors and their siblings. *Ann Intern Med*. juil 1986;105(1):1-8.
43. Boudville N, Prasad GV, Knoll G, Muirhead N, Thiessen Philbrook H, Yang RC, et al. Meta analysis: risk for hypertension in living kidney donors. *Annals of Internal Medicine*. août 2006;145(3):185-196.
44. Haugen AJ, Hallan S, Langberg NE, Dahle DO, Pihlstrøm H, Birkeland KI, et al. Increased long-term risk for hypertension in kidney donors - a retrospective cohort study. *Transpl Int*. mai 2020;33(5):536-543.
45. Price AM, Moody WE, Stoll VM, Vijapurapu R, Hayer MK, Biasioli L, et al. Cardiovascular Effects of Unilateral Nephrectomy in Living Kidney Donors at 5 Years. *Hypertension*. avr 2021;77(4):1273-1284.
46. Price AM, Greenhall GHB, Moody WE, Steeds RP, Mark PB, Edwards NC, et al. Changes in Blood Pressure and Arterial Hemodynamics following Living Kidney Donation. *Clin J Am Soc Nephrol*. sept 2020;15(9):1330-1339.
47. Kasiske BL, Anderson-Haag TL, Duprez DA, Kalil RS, Kimmel PL, Pesavento TE, et al. A prospective controlled study of metabolic and physiologic effects of kidney donation suggests that donors retain stable kidney function over the first nine years. *Kidney Int*. juil 2020;98(1):168-175.
48. Nogueira JM, Weir MR, Jacobs S, Haririan A, Breault D, Klassen D, et al. A study of renal outcomes in African American living kidney donors. *Transplantation*. déc 2009;88(12):1371-1376.
49. Lentine KL, Schnitzler MA, Xiao H, Saab G, Salvalaggio PR, Axelrod D, et al. Racial variation in medical outcomes among living kidney donors. *N Engl J Med*. 19 août 2010;363(8):724-732.

50. DeMaria EJ, Carmody BJ. Perioperative management of special populations: obesity. *Surg Clin North Am.* déc 2005;85(6):1283-1289.
51. Lafranca JA, Hagen SM, Dols LF, Arends LR, Weimar W, Ijzermans JN, et al. Systematic review and meta analysis of the relation between body mass index and short term donor outcome of laparoscopic donor nephrectomy. *Kidney Int.* mai 2013;83(5):931-939.
52. Locke JE, Reed RD, Massie A, MacLennan PA, Sawinski D, Kumar V, et al. Obesity increases the risk of end-stage renal disease among living kidney donors. *Kidney Int.* mars 2017;91(3):699-703.
53. Delmonico F & Council of the Transplantation Society. A Report of the Amsterdam Forum On the Care of the Live Kidney Donor: Data and Medical Guidelines. *Transplantation.* mars 2005;79(6 Suppl):53-66.
54. Shiffman RN, Shekelle P, Overhage JM, Slutsky J, Grimshaw J, Deshpande AM. Standardized reporting of clinical practice guidelines: a proposal from the Conference on Guideline Standardization. *Ann Intern Med.* sept 2003;139(6):493-498.
55. Bellini MI, Nozdrin M, Pengel L, Knight S, Papalois V. Risks for donors associated with living kidney donation: meta-analysis. *Br J Surg.* juil 2022;109(8):671-678.
56. Abramowicz D, Cochat P, Claas FHJ, Heemann U, Pascual J, Dudley C, et al. European Renal Best Practice Guideline on kidney donor and recipient evaluation and perioperative care. *Nephrol Dial Transplant.* nov 2015;30(11):1790-1797.
57. Pascual J, Abramowicz D, Cochat P, Claas F, Dudley C, Harden P, et al. European renal best practice guideline on the management and evaluation of the kidney donor and recipient. *Nefrologia.* mai 2014;34(3):293-301.
58. Serrano OK, Sengupta B, Bangdiwala A, Vock DM, Dunn TB, Finger EB, et al. Implications of excess weight on kidney donation: Long-term consequences of donor nephrectomy in obese donors. *Surgery.* nov 2018;164(5):1071-1076.
59. Kok NFM, IJzermans JNM, Schouten O, Tran KTC, Weimar W, Alwayn IPJ. Laparoscopic donor nephrectomy in obese donors: easier to implement in overweight women? *Transpl Int.* nov 2007;20(11):956-961.
60. Janki S, Klop KWJ, Dooper IMM, Weimar W, Ijzermans JNM, Kok NFM. More than a decade after live donor nephrectomy: a prospective cohort study. *Transpl Int.* nov 2015;28(11):1268-1275.
61. Chow GK, Prieto M, Bohorquez HE, Stegall MD. Hand-assisted laparoscopic donor nephrectomy for morbidly obese patients. *Transplant Proc.* mars 2002;34(2):p.728.
62. Ziegler O, Böhme P, Valet P. De la dysfonction du tissu adipeux blanc aux phénotypes anatomocliniques de l'obésité. *Obes.* mars 2017;12(1):16-41.
63. Basdevant A, Clément K, Oppert JM. Vers de nouveaux phénotypes et de nouvelles nosographies : de l'obésité aux maladies du tissu adipeux. *Cahiers de Nutrition et de Diététique.* juin 2014;49(3):104-112.
64. World Health Organization (WHO) & International Diabetes Federation (IDF). Diagnosis and management of type 2 diabetes (HEARTS-D) [en ligne]. WHO; 2020. 35p. Disponible: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331710/WHO-UCN-NCD-20.1-eng.pdf>
65. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care.* janv 2021;44(Suppl 1):15-33.
66. Rodriguez-Segade S, Rodriguez J, Camiña F, Sanmartín-Portas L, Gerpe-Jamardo J, Pazos-Couselo M, et al. Prediabetes defined by HbA1c and by fasting glucose: differences in risk factors and prevalence. *Acta Diabetol.* sept 2019;56(9):1023-1030.
67. Lee CMY, Colagiuri S, Woodward M, Gregg EW, Adams R, Azizi F, et al. Comparing different definitions of prediabetes with subsequent risk of diabetes: an individual participant data meta-analysis involving 76 513 individuals and 8208 cases of incident diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care.* déc 2019;7(1):10p.
68. Evron JM, Herman WH, McEwen LN. Changes in Screening Practices for Prediabetes and Diabetes Since the Recommendation for Hemoglobin A1c Testing. *Diabetes Care.* avr 2019;42(4):576-584.
69. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2010. *Diabetes Care.* janv 2010;33 (Suppl 1):11-61.
70. World Health Organization (WHO) & International Diabetes Federation (IDF). Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia : report of a WHO/IDF consultation [en ligne]. WHO; 2006. 46p. Disponible: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43588>
71. Fosse-Edorh S, Bloch J, Gagnière B. Journée mondiale du diabète, 14 novembre 2014. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH).* 12 nov 2014;(30-31):491-529.
72. Santé Publique France (SPF). Prévalence et incidence du diabète [en ligne]. 10 nov 2021 [cité le 18 juillet 2023]. Disponible: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/prevalence-et-incidence-du-diabete>
73. Lailler G, Piffaretti C, Fuentes S, Nabe HD, Oleko A, Cosson E, et al. Prevalence of prediabetes and undiagnosed type 2 diabetes in France: Results from the national survey ESTEBAN, 2014-2016. *Diabetes Res Clin Pract.* juil 2020;vol.165.
74. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* avr 2018;138:271-81.
75. Khan MAB, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Al Kaabi J. Epidemiology of Type 2 Diabetes - Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *J Epidemiol Glob Health.* mars 2020;10(1):107-111.
76. Guthoff M, Nadalin S, Fritsche A, Königsrainer A, Häring HU, Heyne N. The Medically Complex Living Kidney Donor: Glucose Metabolism as Principal Cause of Donor Declination. *Ann Transplant.* janv 2016;21:39-45.

77. Echouffo-Tcheugui JB, Selvin E. Prediabetes and What It Means: The Epidemiological Evidence. *Annu Rev Public Health*. avr 2021;42:59-77.
78. Lima LMTR. Prediabetes definitions and clinical outcomes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. févr 2017;5(2):92-93.
79. Hostalek U. Global epidemiology of prediabetes - present and future perspectives. *Clin Diabetes Endocrinol*. mai 2019;5:5p.
80. Fazli GS, Moineddin R, Bierman AS, Booth GL. Ethnic differences in prediabetes incidence among immigrants to Canada: a population-based cohort study. *BMC Med*. mai 2019;17(1):11p.
81. Rett K, Gottwald-Hostalek U. Understanding prediabetes: definition, prevalence, burden and treatment options for an emerging disease. *Curr Med Res Opin*. sept 2019;35(9):1529-1534.
82. Unité de surveillance et d'épidémiologie nutritionnelle (Usen). Étude nationale nutrition santé (ENNS 2006) - Situation nutritionnelle en France en 2006 selon les indicateurs d'objectif et les repères du Programme national nutrition santé (PNNS) [en ligne]. Institut de veille sanitaire (IVS), 2007. 74p. Disponible: [https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/184752/document\\_file/26327\\_7069-rapp-inst-enns-web.pdf?version=1](https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/184752/document_file/26327_7069-rapp-inst-enns-web.pdf?version=1)
83. Andes LJ, Cheng YJ, Rolka DB, Gregg EW, Imperatore G. Prevalence of Prediabetes Among Adolescents and Young Adults in the United States, 2005-2016. *JAMA Pediatr*. févr 2020;174(2):9p.
84. Greiner GG, Emmert-Fees KMF, Becker J, Rathmann W, Thorand B, Peters A, et al. Toward targeted prevention: risk factors for prediabetes defined by impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance and increased HbA1c in the population-based KORA study from Germany. *Acta Diabetol*. déc 2020;57(12):1481-1491.
85. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet*. juin 2012;379(9833):2279-2290.
86. Richter B, Hemmingsen B, Metzendorf MI, Takwoingi Y. Development of type 2 diabetes mellitus in people with intermediate hyperglycaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. oct 2018;10(10):452p.
87. Diabetes Prevention Program Research Group, Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ, et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*. nov 2009;374(9702):1677-1686.
88. Alizadeh Z, Baradaran HR, Kohansal K, Hadaegh F, Azizi F, Khalili D. Are the determinants of the progression to type 2 diabetes and regression to normoglycemia in the populations with pre-diabetes the same? *Front Endocrinol (Lausanne)*. oct 2022;13:10p.
89. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 7 févr 2002;346(6):393-403.
90. Roberts S, Barry E, Craig D, Airoldi M, Bevan G, Greenhalgh T. Preventing type 2 diabetes: systematic review of studies of cost-effectiveness of lifestyle programmes and metformin, with and without screening, for pre-diabetes. *BMJ Open*. nov 2017;7(11):18p.
91. Hemmingsen B, Sonne DP, Metzendorf MI, Richter B. Insulin secretagogues for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in persons at increased risk for the development of type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. oct 2016;10(10):111p.
92. Bellou V, Belbasis L, Tzoulaki I, Evangelou E. Risk factors for type 2 diabetes mellitus: An exposure-wide umbrella review of meta-analyses. *PLoS One*. 2018;13(3):27p.
93. Dendup T, Feng X, Clingan S, Astell-Burt T. Environmental Risk Factors for Developing Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. janv 2018;15(1):25p.
94. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet*. 22 mars 2014;383(9922):1068-1083.
95. Yuan S & Larsson SC. An atlas on risk factors for type 2 diabetes: a wide-angled Mendelian randomisation study. *Diabetologia*. nov 2020;63(11):2359-2371.
96. International Diabetes Federation (IDF). IDF Diabetes Atlas. Ninth edition [en ligne]. IDF ; 2019. 168p. Disponible: [https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302\\_133351\\_IDFATLAS9e-final-web.pdf](https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133351_IDFATLAS9e-final-web.pdf)
97. Haute Autorité de Santé (HAS). Prévention et dépistage du diabète de type 2 et des maladies liées au diabète [en ligne]. HAS; octobre 2014. 97p. Disponible: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2012494/fr/prevention-et-depistage-du-diabete-de-type-2-et-des-maladies-liees-au-diabete](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2012494/fr/prevention-et-depistage-du-diabete-de-type-2-et-des-maladies-liees-au-diabete)
98. Valizadeh M, Alavi N, Mazloomzadeh S, Piri Z, Amirmoghaddami H. The risk factors and incidence of type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome in women with previous gestational diabetes. *Int J Endocrinol Metab*. avr 2015;13(2):6p.
99. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 23 mai 2009;373(9677):1773-1779.
100. Noctor E & Dunne FP. Type 2 diabetes after gestational diabetes: The influence of changing diagnostic criteria. *World J Diabetes*. mars 2015;6(2):234-244.
101. Rayanagoudar G, Hashi AA, Zamora J, Khan KS, Hitman GA, Thangaratinam S. Quantification of the type 2 diabetes risk in women with gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis of 95,750 women. *Diabetologia*. juil 2016;59(7):1403-1411.
102. Vounzoulaki E, Khunti K, Abner SC, Tan BK, Davies MJ, Gillies CL. Progression to type 2 diabetes in women with a known history of gestational diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. mai 2020;369:11p.
103. You H, Hu J, Liu Y, Luo B, Lei A. Risk of type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes mellitus: A systematic review & meta-analysis. *Indian J Med Res*. juil 2021;154(1):62-77.

104. Dennison RA, Chen ES, Green ME, Legard C, Kotecha D, Farmer G, et al. The absolute and relative risk of type 2 diabetes after gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis of 129 studies. *Diabetes Res Clin Pract.* janv 2021;171:20p.
105. Li Z, Cheng Y, Wang D, Chen H, Chen H, Ming WK, et al. Incidence Rate of Type 2 Diabetes Mellitus after Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of 170,139 Women. *J Diabetes Res.* avr 2020;2020:12p.
106. Li J, Bergmann A, Reimann M, Bornstein SR, Schwarz PEH. A more simplified Finnish diabetes risk score for opportunistic screening of undiagnosed type 2 diabetes in a German population with a family history of the metabolic syndrome. *Horm Metab Res.* févr 2009;41(2):98-103.
107. Jølle A, Midthjell K, Holmen J, Carlsen SM, Tuomilehto J, Bjørngaard JH, et al. Validity of the FINDRISC as a prediction tool for diabetes in a contemporary Norwegian population: a 10-year follow-up of the HUNT study. *BMJ Open Diabetes Res Care.* nov 2019;7(1):9p.
108. Carrillo-Larco RM, Aparcana-Granda DJ, Mejia JR, Bernabé-Ortiz A. FINDRISC in Latin America: a systematic review of diagnosis and prognosis models. *BMJ Open Diabetes Res Care.* avr 2020;8(1):7p.
109. Zatońska K, Basiak-Rasała A, Połtyn-Zaradna K, Różańska D, Karczewski M, Wołyniec M, et al. Characteristic of FINDRISC Score and Association with Diabetes Development in 6-Year Follow-Up in PURE Poland Cohort Study. *Vasc Health Risk Manag.* sept 2021;17:631-639.
110. Stern M, Williams K, Eddy D, Kahn R. Validation of prediction of diabetes by the Archimedes model and comparison with other predicting models. *Diabetes Care.* août 2008;31(8):1670-1671.
111. Hippisley-Cox J & Coupland C. Development and validation of QDiabetes-2018 risk prediction algorithm to estimate future risk of type 2 diabetes: cohort study. *BMJ.* 20 nov 2017;359:18p.
112. Edlitz Y & Segal E. Prediction of type 2 diabetes mellitus onset using logistic regression-based scorecards. *Elife.* juin 2022;11:24p.
113. Tanriover B, Lingvay I, Ahmed F, Sandikci B, Mohan S, Cremers S, et al. Insulin Sensitivity After Living Donor Nephrectomy. *Transplant Proc.* juil 2021;53(6):1858-1864.
114. Bugeja A, Harris S, Ernst J, Burns KD, Knoll G, Clark EG. Overweight Kidney Donors Gain Weight after Donation. *Transplantation.* juil 2018;102 (Suppl 7):p.S510.
115. Forte CC, Pedrollo EF, Nicoletto BB, Lopes JB, Manfro RC, Souza GC, et al. Risk factors associated with weight gain after kidney transplantation: A cohort study. *PLoS One.* déc 2020;15(12):11p.
116. Issa N, Sánchez OA, Kukla A, Riad SM, Berglund DM, Ibrahim HN, et al. Weight gain after kidney donation: Association with increased risks of type 2 diabetes and hypertension. *Clin Transplant.* sept 2018;32(9):8p.
117. Holscher CM, Bae S, Thomas AG, Henderson ML, Haugen CE, DiBrito SR, et al. Early Hypertension and Diabetes After Living Kidney Donation: A National Cohort Study. *Transplantation.* juin 2019;103(6):1216-1223.
118. Keys DO, Jackson S, Berglund D, Matas AJ. Kidney donor outcomes  $\geq$  50 years after donation. *Clin Transplant.* oct 2019;33(10):5p.
119. Grupper A, Angel Y, Baruch A, Schwartz IF, Schwartz D, Nakache R, et al. Long term metabolic and renal outcomes of kidney donors compared to controls with excellent kidney function. *BMC Nephrol.* janv 2019;20(1):11p.
120. Chandran S, Masharani U, Webber AB, Wojciechowski DM. Prediabetic living kidney donors have preserved kidney function at 10 years after donation. *Transplantation.* 2014;97(7):748-754.
121. Lentine KL, Korashy FM, Sarabu N, Naik AS, Lam NN, Garg AX, et al. Associations of obesity with antidiabetic medication use after living kidney donation: An analysis of linked national registry and pharmacy fill records. *Clin Transplant.* oct 2019;33(10):20p.
122. Ali MK, Bullard KM, Saydah S, Imperatore G, Gregg EW. Cardiovascular and renal burdens of prediabetes in the USA: analysis of data from serial cross-sectional surveys, 1988-2014. *Lancet Diabetes Endocrinol.* mai 2018;6(5):392-403.
123. Kim GS, Oh HH, Kim SH, Kim BO, Byun YS. Association between prediabetes (defined by HbA1C, fasting plasma glucose, and impaired glucose tolerance) and the development of chronic kidney disease: a 9-year prospective cohort study. *BMC Nephrol.* avr 2019;20(1):6p.
124. Schlesinger S, Neuenschwander M, Barbaresko J, Lang A, Maalmi H, Rathmann W, et al. Prediabetes and risk of mortality, diabetes-related complications and comorbidities: umbrella review of meta-analyses of prospective studies. *Diabetologia.* févr 2022;65(2):275-285.
125. Okamoto M, Suzuki T, Fujiki M, Nobori S, Ushigome H, Sakamoto S, et al. The consequences for live kidney donors with preexisting glucose intolerance without diabetic complication: analysis at a single Japanese center. *Transplantation.* juin 2010;89(11):1391-1395.
126. Ibrahim HN, Kukla A, Corder G, Bailey R, Gillingham K, Matas AJ. Diabetes after kidney donation. *Am J Transplant.* févr 2010;10(2):331-337.
127. Ibrahim HN, Berglund DM, Jackson S, Vock DM, Foley RN, Matas AJ. Renal Consequences of Diabetes After Kidney Donation. *Am J Transplant.* déc 2017;17(12):3141-3148.
128. Anjum S, Muzaale AD, Massie AB, Bae S, Luo X, Grams ME, et al. Patterns of End-Stage Renal Disease Caused by Diabetes, Hypertension, and Glomerulonephritis in Live Kidney Donors. *Am J Transplant.* déc 2016;16(12):3540-3547.
129. Silveiro SP, da Costa LA, Beck MO, Gross JL. Urinary albumin excretion rate and glomerular filtration rate in single-kidney type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* sept 1998;21(9):1521-1524.
130. Satasivam P, Rao K, Guggenheimer K, Stanton R, Sowter S, Sengupta S, et al. The effect of hypertension and diabetes on the degree of renal function deterioration after unilateral nephrectomy. *BJU Int.* nov 2011;108(9):1508-1512.

131. Shinzato T, Kurosawa A, Kubo T, Shimizu T, Kimura T, Nanmoku K, et al. No significant differences in short-term renal prognosis between living kidney donors with and without diabetes. *Clin Exp Nephrol.* juin 2018;22(3):694-701.
132. Yoshinaga K, Araki M, Wada K, Sekito T, Watari S, Maruyama Y, et al. Feasible kidney donation with living marginal donors, including diabetes mellitus. *Immun Inflamm Dis.* sept 2021;9(3):1061-1068.
133. Soliman KM, Daoud A, Posadas Salas MA, Rice T, Uehara G, Shayto R, et al. Accepting Living Kidney Donors with Preexisting Diabetes Mellitus: A Perspective on the Recent OPTN Policy Change-July 2022. *Clin J Am Soc Nephrol.* janv 2023;18(1):127-129.
134. Zammit AR, Katz MJ, Derby C, Bitzer M, Lipton RB. Metabolic Syndrome and Smoking Are Associated with Future Development of Advanced Chronic Kidney Disease in Older Adults. *Cardiorenal Med.* févr 2016;6(2):108-115.
135. Braga F, Pasqualetti S, Ferraro S, Panteghini M. Hyperuricemia as risk factor for coronary heart disease incidence and mortality in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* janv 2016;54(1):7-15.
136. Kasiske BL, Anderson-Haag T, Israni AK, Kalil RS, Kimmel PL, Kraus ES, et al. A prospective controlled study of living kidney donors: three-year follow-up. *Am J Kidney Dis.* juil 2015;66(1):114-124.
137. Kasiske BL, Anderson-Haag T, Ibrahim HN, Pesavento TE, Weir MR, Nogueira JM, et al. A prospective controlled study of kidney donors: baseline and 6-month follow-up. *Am J Kidney Dis.* sept 2013;62(3):577-586.
138. Lam NN, McArthur E, Kim SJ, Prasad GVR, Lentine KL, Reese PP, et al. Gout after living kidney donation: a matched cohort study. *Am J Kidney Dis.* juin 2015;65(6):925-932.
139. Lam NN, Lentine KL, Garg AX. Renal and cardiac assessment of living kidney donor candidates. *Nat Rev Nephrol.* juil 2017;13(7):420-428.
140. Moody WE, Ferro CJ, Edwards NC, Chue CD, Lin ELS, Taylor RJ, et al. Cardiovascular Effects of Unilateral Nephrectomy in Living Kidney Donors. *Hypertension.* févr 2016;67(2):368-377.
141. Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, Hall TS, Abdelhamid M, Barbato E, et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J.* nov 2022;43(39):3826-3924.
142. Lee G, Sou SM, Twerenbold R, Reichlin T, Oshima S, Hochgruber T, et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in the detection of exercise-induced myocardial ischemia. *Am J Med.* mai 2014;127(5):427-435.
143. Walter J, du Fay de Lavallaz J, Koechlin L, Zimmermann T, Boeddinghaus J, Honegger U, et al. Using High-Sensitivity Cardiac Troponin for the Exclusion of Inducible Myocardial Ischemia in Symptomatic Patients: A Cohort Study. *Ann Intern Med.* févr 2020;172(3):175-185.
144. Walter JE, Honegger U, Puelacher C, Mueller D, Wagener M, Schaerli N, et al. Prospective Validation of a Biomarker-Based Rule Out Strategy for Functionally Relevant Coronary Artery Disease. *Clin Chem.* févr 2018;64(2):386-395.
145. Mueller D, Puelacher C, Honegger U, Walter JE, Badertscher P, Schaerli N, et al. Direct Comparison of Cardiac Troponin T and I Using a Uniform and a Sex-Specific Approach in the Detection of Functionally Relevant Coronary Artery Disease. *Clin Chem.* nov 2018;64(11):1596-1606.
146. Park SJ, Choi JH, Cho SJ, Chang SA, Choi JO, Lee SC, et al. Comparison of transthoracic echocardiography with N-terminal pro-brain natriuretic Peptide as a tool for risk stratification of patients undergoing major noncardiac surgery. *Korean Circ J.* sept 2011;41(9):505-511.
147. Fayad A, Ansari MT, Yang H, Ruddy T, Wells GA. Perioperative Diastolic Dysfunction in Patients Undergoing Noncardiac Surgery Is an Independent Risk Factor for Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesthesiology.* juil 2016;125(1):72-91.
148. Willingham M, Ayoubi SA, Doan M, Wingert T, Scovotti J, Howard-Quigano K, et al. Preoperative Diastolic Dysfunction and Postoperative Outcomes after Noncardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* mars 2020;34(3):679-686.
149. Dowsley TF, Sheth T, Chow BJW. Complementary pre-operative risk assessment using coronary computed tomography angiography and nuclear myocardial perfusion imaging in non-cardiac surgery: A VISION-CTA sub-study. *J Nucl Cardiol.* août 2020;27(4):1331-1337.

## 5.2. Évaluation rénale et du risque d'insuffisance rénale chronique terminale post-don

Christophe Mariat, François Gaillard, Marie-Alice Macher, Juliette Guegen, Marie Courbebaisse, Emmanuel Letavernier, Dany Anglicheau

### 5.2.1. Évaluation du débit de filtration glomérulaire avant don

L'évaluation de la fonction rénale du candidat à un don de rein reste la pierre angulaire pour juger de l'éligibilité au don. La fonction rénale d'un candidat est évaluée par la valeur de son débit de filtration glomérulaire (DFG). La question est de savoir si cette valeur est compatible avec un niveau de fonction rénale après le don exposant le donneur à un risque acceptable de complications secondaires à la diminution du DFG. La notion de risque acceptable est complexe à appréhender, variable d'un individu à l'autre, d'une situation à l'autre et doit généralement être discutée au cas par cas en s'aidant au besoin de calculateurs de risques (*cf.* plus loin). Le recours à ces calculateurs n'est toutefois pas totalement validé et l'éligibilité au don reste, en pratique, éminemment conditionnée à des seuils acceptables de DFG en considérant que la perte relative de DFG après don est en moyenne de 30 % (y compris, en l'absence de comorbidités, chez le donneur âgé [1]). Préalablement à la question du seuil, la valeur du DFG d'un candidat au don pose la question de la méthode utilisée pour sa détermination et de la nécessité ou non de son indexation à la surface corporelle.

#### 5.2.1.1. Méthodes d'évaluation du DFG : méthodes de référence ou estimation ?

Il n'existe pas de consensus entre les différentes entités ayant élaboré des recommandations sur la nature de la méthode (méthodes de référence utilisant un marqueur exogène ou équations d'estimation) à utiliser pour évaluer le DFG avant un don de rein (Figure 5.7) [2,3]. Aucune des équations d'estimation du DFG utilisant un marqueur endogène (créatinine, cystatine C, bêta-trace protéine) n'a été spécifiquement développée à partir d'individus sains, ce qui obère leur applicabilité dans une population de candidats à un don de rein [4]. Bien que l'équation CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) basée sur la créatinine soit théoriquement la mieux adaptée, il est montré qu'elle sous-estime en moyenne de 5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> le niveau réel de DFG chez les candidats à un don de rein avec un DFG mesuré supérieur à 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, [5]. Dans une population française de donneurs vivants, cette équation était incapable de correctement catégoriser le DFG en fonction du seuil de 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> dans 25 % des cas [5]. Les limites de performance d'estimation de l'équation CKD-EPI sont unanimement reconnues dans le contexte de l'évaluation de la greffe à partir de donneur vivant, à tel point que les recommandations préconisant son utilisation ont renoncé à conseiller de recourir à cette équation pour évaluer précisément la valeur du DFG d'un candidat au don. L'alternative proposée est celle d'un calculateur qui, en fonction de la valeur du DFG estimée par l'équation CKD-EPI, prédit la probabilité que le DFG réel du candidat au don soit supérieur au seuil acceptable [6]. Si cette probabilité est trop faible, il est alors recommandé de recourir à une mesure directe du DFG par une méthode de référence. Cette stratégie, validée à partir d'une cohorte de donneurs nord-américains (le recours à une méthode de référence ne restait indispensable que chez 48 % des individus), s'est avérée beaucoup moins performante appliquée à une population française de candidats au don (méthode de référence indispensable chez 70 % des individus) [7].

Une nouvelle version de l'équation CKD-EPI (n'utilisant pas le facteur ethnique) est en passe d'être adoptée aux États-Unis [8]. Cette version présente des performances d'estimation altérée chez le non afro-américain et ne présente pas d'intérêt pour évaluer le DFG au-delà des frontières états-uniennes [9].

Les équations d'estimation basées sur la cystatine C n'apportent pas de valeur ajoutée, celles combinant cystatine C et créatinine sont globalement plus précises, mais leur performance reste limitée pour l'évaluation du donneur vivant [10].

Il existe de multiples marqueurs exogènes dont la mesure de la clairance rénale permet d'évaluer le DFG. Bien que les clairances dites urinaires soient considérées plus justes que les clairances plasmatiques, leur performance reste conditionnée en pratique à un recueil précis et exhaustif des urines, ce qui en pratique est



difficilement garanti. Par ailleurs, dans la situation particulière du donneur vivant, c'est-à-dire l'évaluation d'individus à fonction normale ou proche de la normale, sans inflation du secteur extracellulaire (œdèmes, ascite), la clairance plasmatique du marqueur donne une mesure très juste du DFG [11].

En pratique, en France, les seuls marqueurs encore disponibles sont l'iohexol et le  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA. La clairance de l'iohexol présente plusieurs avantages, tels que sa non-radioactivité, son faible coût, sa bonne reproductibilité analytique (coefficient de variation inter-laboratoires de l'ordre de 5 %) et le contrôle de qualité externe international dont il bénéficie [12]. Le consortium EKFC (*European Kidney Function Consortium*) travaille à l'élaboration d'une procédure homogène de la réalisation de la clairance de l'iohexol au niveau européen [13]. Alternativement, la clairance plasmatique du  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA a été récemment validée et constitue une méthode de mesure fiable du DFG [14].

### **5.2.1.2. Indexation du DFG à la surface corporelle**

L'indexation du DFG à la surface corporelle est justifiée par le fait que le DFG est proportionnel à la taille des reins, elle-même proportionnelle à la surface corporelle. L'indexation à la surface corporelle permet de réduire la variabilité du DFG non expliquée par une altération du fonctionnement rénal et permet une comparaison interindividuelle plus juste [15]. Dans le contexte de l'évaluation du candidat à un don de rein, l'indexation est nécessaire pour comparer le DFG du candidat à un seuil qui aurait été déterminé dans une population d'individus ayant la même surface corporelle.

Bien que l'indexation à la surface corporelle soit relativement consensuelle [16–18], il faut néanmoins noter qu'elle devient incohérente et non valide chez les sujets de gabarit hors normes (sous-estimation du DFG chez l'individu obèse et surestimation du DFG en cas de maigreur) [15].

### **5.2.1.3. Seuils de DFG**

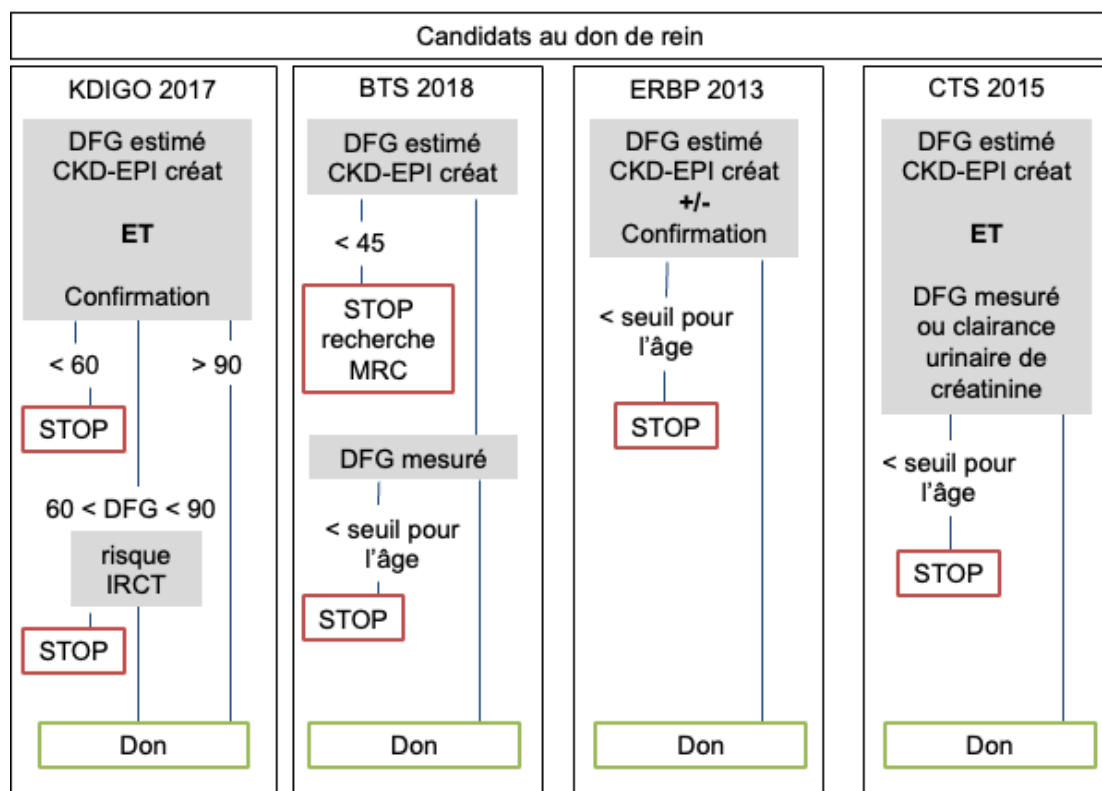
Les seuils de DFG définissant l'éligibilité au don sont variables en fonction des recommandations (Figure 5.7). Le seuil retenu par les recommandations KDIGO (*Kidney Disease – Improving Global Outcomes*) [17] comme contre-indication absolue au don est de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. À l'opposé, le seuil au-delà duquel il n'y a pas de réserve est de 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Entre ces deux seuils, l'éligibilité doit être discutée en appréciant le risque individuel de complications à long terme, au premier rang desquelles l'évolution vers une insuffisance rénale sévère (*cf.* 0). Les recommandations KDIGO n'intègrent pas la notion d'âge dans l'interprétation du DFG (alors même qu'il existe un déclin physiologique du DFG au cours du temps) et se différencient des recommandations européennes [19], britanniques [18] et canadiennes [20]. Les recommandations britanniques suggèrent que la valeur acceptable du DFG est celle qui permet de prévoir un DFG supérieur à 37,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> à l'âge de 80 ans [18] (stratégie qui repose sur des modélisations incertaines) et, plus récemment, soutiennent une stratégie basée sur la valeur normale basse (5<sup>e</sup> percentile) du DFG observée dans une population saine du même âge que le candidat au don [21]. Il n'existe pas de données robustes démontrant directement les bénéfices d'une stratégie basée sur des seuils de DFG intégrant l'âge ou basée sur des seuils fixes. Pour autant, des simulations réalisées sur une population française de donneurs vivants suggèrent qu'une stratégie d'évaluation du DFG intégrant l'âge permet d'augmenter le pool de candidats éligibles au don sans augmenter le risque de développer une insuffisance rénale sévère [5]. Par ailleurs, plusieurs référentiels disponibles permettent de déterminer l'intervalle de « normalité » du DFG en fonction de l'âge [5,22,23]. Le dernier en date a été développé majoritairement à partir d'une population française. Un seuil de DFG recommandé peut être fixé au 10<sup>e</sup> percentile pour l'âge (

Tableau 5.3) [22]. Les recommandations de la BTS [18] prennent en considération les variations liées au sexe (Tableau 5.4). Ces seuils sont indicatifs et la décision d'éligibilité au don doit être basée sur une discussion du risque d'insuffisance rénale terminale au cours de la vie en l'absence de don de rein.

#### 5.2.1.4. Place de l'évaluation de la fonction séparée de chaque rein

Le scanner préopératoire est obligatoire pour tous les candidats au don de rein du vivant. À cette occasion, une différence de taille ou de volume entre les deux reins peut être constatée. La conduite à tenir dans cette situation repose sur des avis d'experts et le niveau de preuve est faible.

En pratique, en cas d'asymétrie de longueur rénale supérieure à 2 cm ou d'asymétrie de volume supérieure à 10 %, il est recommandé de réaliser une scintigraphie rénale [17,18]. L'asymétrie fonctionnelle rénale est un des éléments du choix de la latéralité du rein prélevé [24]. Dans tous les cas, le donneur conservera le rein estimé par l'équipe médico-chirurgicale comme étant de meilleure qualité.



ERBP : European Renal Best practice ; BTS : British Transplantation Society ; CST: Canadian Society of Transplantation

Figure 5.7 : Comparaison des différentes méthodes d'évaluation du DFG avant un don de rein

**Tableau 5.3 : Percentiles de DFG mesuré normal (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) dans une population de donneurs vivants en France et en Suisse**

Âge (années)	Percentiles				
	5 <sup>e</sup>	10 <sup>e</sup>	50 <sup>e</sup>	90 <sup>e</sup>	95 <sup>e</sup>
18	82	88	106	125	130
20	82	88	106	125	130
25	82	88	106	125	130
30	82	88	106	125	130
35	82	88	106	125	130
40	82	88	106	125	130
45	78	83	102	120	126
50	74	79	97	116	121
55	69	74	93	112	117
60	65	70	89	107	112
65	60	66	84	103	108
70	56	61	80	98	104
75	52	57	75	94	99
80	47	52	71	90	95
85	43	48	67	85	90
90	38	44	62	81	86
95	34	39	58	76	82

Les valeurs au-delà de 70 ans sont validées dans une population externe de 329 individus âgés en bonne santé.

**Tableau 5.4 : Seuils consultatifs : niveaux de DFG considérés comme acceptables par la BTS [18]**

Âge (années)	Seuil DFG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	
	Homme	Femme
20-29	90	90
30-34	80	80
35	80	80
40	80	80
45	80	80
50	80	80
55	80	75
60	76	70
65	71	64
70	67	59
75	63	54
80	58	49

## **5.2.2. Évaluation du risque de maladie rénale chronique terminale post-don**

### **5.2.2.1. Épidémiologie de l'insuffisance rénale chronique terminale dans la population générale**

En 2019, l'incidence de l'insuffisance rénale terminale (IRCT) était de 169 par million d'habitants (pmh) en France et la prévalence de 1 355 pmh [25].

L'incidence est stable depuis 7 ans dans toutes les tranches d'âge. En revanche, la prévalence standardisée, en dialyse ou en transplantation, continue d'augmenter depuis 7 ans. L'âge médian des patients incidents est de 71 ans avec de grandes disparités selon la cause de la maladie rénale [25]. Pour les glomérulonéphrites primitives ou les polykystoses, l'âge médian des patients incidents en IRCT est respectivement de 62,4 et 59 ans. En revanche, pour l'hypertension artérielle, les causes vasculaires ou diabétique, l'âge médian des patients incidents est compris entre 71 et 76 ans. L'incidence varie également très fortement en fonction de l'âge [25]. L'incidence standardisée est de 48 pmh dans la tranche d'âge 20-44 ans et de 671 pmh chez les plus de 75 ans. La probabilité d'observer une IRCT pour un individu donné est bien plus élevée pour un individu âgé que pour un individu jeune.

Les causes principales sont les néphropathies vasculaires (30 %), diabétiques (23 % des patients incidents), les glomérulonéphrites primitives (10,9 %). La néphropathie est inconnue chez 18 % des patients incidents [25].

### **5.2.2.2. Le risque d'IRCT chez les donneurs vivants**

Historiquement le don de rein du vivant n'était pas associé à un surrisque d'IRCT chez les donneurs [26–29]. Cette observation était biaisée car les donneurs étaient comparés à la population générale. Les donneurs vivants de rein ne sont pas comparables à la population générale, car ils sont en parfaite santé et éligibles au don de rein.

En 2014, deux études indépendantes ont démontré un surrisque d'IRCT associé au don de rein du vivant en comparant les donneurs à une population en « bonne santé », potentiellement éligible au don mais n'ayant pas donné.

En Norvège Mjoen *et al.* [30] ont comparé la mortalité et l'incidence de l'IRCT entre 1 901 donneurs et 32 621 individus contrôles issus d'une étude de population conduite entre 1984 et 1987. Le suivi médian des donneurs était de 15 ans. Au total, 9 cas d'IRCT et 224 décès ont été recensés (sur les 1 901 donneurs). Les causes d'IRCT chez les donneurs étaient majoritairement immunologiques (7 cas sur les 9). Après ajustements multiples (sur l'âge, le sexe, la consommation de tabac, l'indice de masse corporelle, la pression artérielle systolique et l'année du don) le risque relatif d'IRCT lié au don de rein était de 11,4. Tous les donneurs étaient éligibles au don de rein selon les critères admis pendant la période de l'étude.

Aux États-Unis, Muzaale *et al.* [31] ont comparé l'incidence de l'IRCT entre 96 217 donneurs et 96 217 individus en bonne santé, appariés, issus de la cohorte *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) entre 1988 et 1994. Dans la population des donneurs, 78 % avaient moins de 50 ans (à titre de comparaison, seuls 33 % des donneurs étaient âgés de moins de 45 ans en France sur la période 2007-2017). Avec un suivi médian de 7,6 ans après le don, les auteurs ont recensé 99 cas d'IRCT (en médiane 8,6 ans après le don). Le risque relatif d'IRCT après don est estimé à 7,9.

### **5.2.2.3. Les causes de IRCT chez les donneurs vivants**

Les causes d'IRCT aux États-Unis sont présentée par Anjum *et al.* Entre 1987 et 2014, 257 donneurs ont développé une IRCT sur un total de 125 427 donneurs. La cause de l'IRCT est connue pour 158 des 257 en ayant développé une [32]. La cause retenue est vasculaire pour 70, glomérulonéphrite pour 55 et diabétique pour 33.

Chaque cause d'IRCT a une épidémiologie spécifique après le don. Pour les causes vasculaire et diabétique, le risque de voir une IRCT chez un donneur augmente avec la durée de suivi après le don. Le risque relatif de développer une IRCT de ces deux causes est faible dans les 10 ans qui suivent le don et augmente fortement

après 10 ans. Le risque relatif de développer une IRCT de cause diabétique est de 7,7 entre 10 et 25 ans après le don, en comparaison des 10 premières années après le don. De la même manière, ce risque relatif est de 2,6 pour une cause vasculaire entre 10 et 25 ans après le don, en comparaison des 10 premières années après le don. En revanche, le risque relatif de développer une IRCT de cause glomérulaire ne varie pas en fonction de la durée après le don [32].

#### **5.2.2.4. Génétique et risque d'IRCT**

Un lien génétique au premier degré entre le donneur et le receveur multiplie le risque d'IRCT par 1,7 [33] chez le donneur. La recherche d'une cause génétique à la néphropathie est indiquée en cas de néphropathie indéterminée. Dans une population « générale » de patients insuffisants rénaux terminaux, la recherche d'un variant monogénique était positive dans 9,3 % des cas. Cette proportion augmentait à 17 % en cas de néphropathie dite indéterminée [34]. En d'autres termes, en cas de néphropathie indéterminée, 17 % des cas étaient en lien avec une maladie génétique. Par ailleurs, la concordance entre le diagnostic clinique et le diagnostic génétique est mauvaise pour certaines mutations. Pour les patients porteurs d'une mutation identifiées par exome sur les gènes *COL4A3*, *COL4A4* et *COL4A5*, le diagnostic clinique était dans la majorité des cas attribué à une néphropathie diabétique ou vasculaire [34].

L'homozygotie G1 ou G2 pour le gène *APOL1* confère un risque accru de déclin du DFG en post-don [35]. Ces variants G1 et G2 sont trouvés chez 48 % des patients avec une hyalinose segmentaire et focale, 23 % des patients avec une néphropathie hypertensive, 24 % des patients avec une néphropathie indéterminée [34].

#### **5.2.2.5. Calculateur du risque d'IRCT post-don**

Compte tenu des enjeux pour les donneurs vivants de rein, Grams *et al.* ont développé un calculateur de risque d'IRCT [36]. Ce calculateur de risque d'IRCT a été établi dans une population de 4 933 314 individus ne présentant pas de contre-indication médicale absolue à un don de rein du vivant. Le délai de suivi médian était de 6,3 ans et les auteurs ont observé 3 900 cas d'IRCT, ce qui correspond à une incidence de 125 cas pmh par an. Les auteurs ont identifié plusieurs facteurs comme associés au risque d'IRCT à 15 ans après le don : âge, sexe, origine ethnique, DFG, pression artérielle systolique, traitement antihypertenseur, indice de masse corporelle, diabète non insulino-dépendant, albuminurie, consommation de tabac [36]. Le calculateur est disponible en ligne pour évaluer le « risque » de chaque candidat au don de rein ([transplantmodels.com/esrdrisk/](https://transplantmodels.com/esrdrisk/)). L'avantage principal de cet outil réside dans l'estimation quantitative du risque [37]. Toutefois, son utilisation clinique est difficile du fait de l'absence totale de valeurs de référence de seuils de risque acceptables, qui restent à définir. La principale limite de ce calculateur tient au délai de suivi de la population, qui ne permet pas d'observer les cas d'IRCT en lien avec des maladies lentement progressives [37]. Par exemple, chez un jeune donneur de 30 ans, il est hautement improbable d'observer, en 7 ans une IRCT en lien avec une néphropathie diabétique. Pourtant, la néphropathie diabétique est la première cause d'IRCT et la probabilité de devenir diabétique après l'âge de 30 ans n'est pas nulle. Il faut donc être vigilant dans l'interprétation de la valeur du risque pour les donneurs les plus jeunes.

L'évaluation du calculateur dans la population des candidats au don de rein en France devrait faire l'objet d'une recherche.

#### **5.2.2.6. Recommandations internationales pour l'évaluation du risque d'IRCT des candidats au don de rein**

##### **Recommandations KDIGO**

Le groupe KDIGO recommande d'établir, pour chaque caractéristique du candidat (âge, indice de masse corporelle, pression artérielle), des valeurs limites compatibles avec le don de rein. En outre, il est recommandé de disposer de valeurs quantitatives de risque d'IRCT pour chaque candidat, afin de l'informer de son risque propre et de prendre une décision éclairée. Enfin, chaque centre devrait définir un seuil de risque d'IRCT compatible avec le don de rein du vivant. L'utilisation du calculateur de risque d'IRCT disponible en ligne est recommandée, en l'absence de meilleure alternative [17].

La recherche d'une histoire familiale de maladie génétique est recommandée chez le donneur. En cas de lien génétique entre le donneur et le receveur la recherche de la cause de la néphropathie chez le receveur est recommandée.

### **Recommandation de la *British Transplantation Society* (BTS)**

L'évaluation du risque d'IRCT n'est pas mentionnée spécifiquement. Elle résulte de l'interprétation séparée de chacune des caractéristiques du donneur associée à son risque d'IRCT. L'utilisation d'un calculateur de risque d'IRCT n'est pas recommandée [18]. Pour l'évaluation du risque de maladie rénale génétique, il est recommandé de typer la néphropathie chez le receveur avec les meilleurs moyens disponibles. En cas de néphropathie génétique, celle-ci doit être éliminée chez le donneur. L'implication des services de génétique et de diagnostic moléculaire doit être précoce.

### **Recommandations KHA-CARI australiennes**

Les dernières recommandations KHA-CARI datent de 2010 [38], avant les publications rapportant un risque augmenté d'IRCT chez les donneurs vivants de rein. En 2019, Boudville *et al.* ont commenté les recommandations KDIGO par rapport aux recommandations de 2010. Ils constatent les limites du calculateur de risque d'IRCT ainsi que la difficulté à l'utiliser en routine, en l'absence de seuil de risque d'IRCT acceptable [39].

### **Recommandations ERBP (*European Renal Best Practice*)**

Les dernières recommandations ERBP ont été publiées en 2015 et n'incluent pas l'évaluation globale du risque d'IRCT comme facteur à part entière. À l'inverse il est recommandé de refuser le don de rein si le candidat présente plus d'un facteur de risque (hypertension, obésité, protéinurie, intolérance au glucose, hématurie) [19].

### **Recommandations de la Société canadienne de transplantation et de la Société canadienne de néphrologie**

L'utilisation d'une valeur seuil de risque d'IRCT est recommandée. La manière de calculer le risque d'IRCT pour chaque donneur n'est pas précisée, elle peut être calculée à l'aide du calculateur disponible en ligne. Les auteurs reconnaissent les limites du calculateur, en particulier les limites concernant les donneurs les plus jeunes et le risque à long terme [40].

### **Recommandations OPTN**

L'utilisation d'un calculateur de risque d'IRCT n'est pas mentionnée, de même que l'estimation du risque d'IRCT. L'évaluation du donneur repose sur la collecte et l'interprétation de plusieurs caractéristiques cliniques [41].

### **Recommandations formalisées d'experts en France**

Les recommandations françaises ont été rédigées en 2009. Le risque d'insuffisance rénale terminale n'est pas mentionné. L'évaluation des donneurs est multiparamétrique, sans intégrer les différents paramètres dans un calculateur unique [42].

## **5.2.3. Mesure de la protéinurie**

La présence d'une protéinurie est un signe d'un dysfonctionnement rénal et/ou de la présence de lésions rénales. Elle doit être recherchée chez tout candidat au don de rein.

### **5.2.3.1. Méthodes de mesure et classification**

La protéinurie peut être glomérulaire liée à une augmentation de la perméabilité glomérulaire ou tubulaire due à un défaut de réabsorption tubulaire. Elle peut également être liée à des maladies extrarénales avec une

hyperproduction, comme dans les syndromes lymphoprolifératifs ou dans les anomalies du bas appareil urinaire.

Les atteintes tubulaires (maladie de Dent, autres maladies héréditaires avec syndrome de Fanconi, toxicité des métaux lourds, néphropathie des Balkans, syndrome de Sjögren...) ou extrarénales évaluées par ailleurs ne sont pas prises en compte dans ce chapitre.

Historiquement, une protéinurie anormale était définie comme une excrétion supérieure à 150 mg de protéines par jour. Cependant, une maladie rénale débutante peut être reflétée par un degré moindre de protéinurie, et particulièrement d'albuminurie, ce qui a conduit à prendre en compte des excrétions moindres.

La mesure de l'albuminurie (qui remplace le terme de microalbuminurie) a été retenue comme le meilleur marqueur d'atteinte rénale et vasculaire [17,43–45]. Cette mesure est en effet plus standardisée que celle de la protéinurie totale dont la composition varie dans les urines. L'albumine est une des protéines retrouvées dans l'urine des sujets normaux et elle est présente en plus grande quantité chez les sujets avec une maladie rénale chez lesquels elle représente le principal composant de la protéinurie.

L'albuminurie des 24h ou taux d'excrétion de l'albumine dans les urines est la mesure de référence, mais elle a l'inconvénient de nécessiter un recueil des urines de 24h peu pratique à réaliser et source d'erreurs. La perte d'albumine dans les urines mesurée par le taux d'excrétion d'albumine dans la population de sujets jeunes des deux sexes est inférieure à 10 mg/j.

Le rapport albumine sur créatinine urinaire est une bonne alternative. La mesure sur un échantillon au hasard du passage du donneur au laboratoire est possible, mais moins fiable que celle effectuée sur les premières urines du matin [46]. Il est recommandé d'exiger deux contrôles positifs pour confirmer l'albuminurie sur échantillon ou de faire un dosage sur les urines de 24h. Le rapport albumine sur créatinine urinaire normal est inférieur à 3 mg/mmol.

Le dépistage de la protéinurie totale (protéinurie des 24h ou rapport protéinurie sur créatinine urinaire) est simple et utile au dépistage, mais doit être contrôlé par un dosage de l'albumine dans les urines (échantillon ou urines des 24h).

Le dépistage de la protéinurie par bandelette est peu sensible, manque de spécificité et doit être confirmé par un dosage de l'albuminurie.

La classification des différents grades de l'albuminurie retenue en 2012 dans les recommandations KDIGO sur la maladie rénale chronique (MRC) peut être retenue dans l'évaluation d'un donneur potentiel (Tableau 5.5).

Depuis cette classification, une albuminurie supérieure à 30 mg/jour pendant 3 mois ou plus est un critère de définition de la MRC.

Les facteurs pouvant modifier le rapport albumine sur créatinine urinaire sont indiqués dans le Tableau 5.6.

**Tableau 5.5 : Classification des grades de protéinurie et d'albuminurie (d'après KDIGO 2012 [17])**

Mesures	Catégories		
	A1 normale	A2 discrètement augmentée	A3 sévèrement augmentée
Taux d'excrétion urinaire d'albumine en mg/24h	10 à < 30	30-300	> 300
Taux d'excrétion urinaire de protéines en mg/24h	< 150	150-500	> 500
Rapport albumine/créatinine urinaire en mg/mmol	< 3	3-30	> 30 (rang néphrotique > 220)
Rapport albumine/créatinine urinaire en mg/g	< 30	30-300	> 300 (rang néphrotique > 2 200)
Rapport protéine/créatinine urinaire en mg/mmol	< 15	15-50	> 50
Rapport protéine/créatinine urinaire en mg/g	< 150	150- 500	> 500
Protéinurie mesurée par bandelette	Négative à trace	Trace à 1 croix	1 croix ou plus

**Tableau 5.6 : Facteurs pouvant modifier l'albuminurie (d'après KDIGO 2012 [17])**

Augmentation transitoire de l'albuminurie	Contamination par les menstruations Infection urinaire Exercice physique Protéinurie orthostatique Autre situation augmentant la perméabilité vasculaire (ex. : septicémie)
Variations individuelles	Variabilité biologique Variabilité génétique
Condition de stockage de l'échantillon d'urine	Dégradation de l'albumine avant dosage
Variation de l'excrétion de créatinine d'origine non rénale	Âge : plus basse chez les enfants et les sujets âgés Origine ethnique : plus élevée chez les sujets à peau noire Importance de la masse musculaire Sexe : plus basse chez les femmes
Variations dans l'excrétion de créatinine	Insuffisance rénale aiguë
Effet prozone	Des échantillons avec des concentrations très élevées d'albumine peuvent être faussement rapportés comme bas ou normaux avec certaines méthodes de dosage

En cas de doute sur l'existence d'une **protéinurie tubulaire ou endogène**, un dosage des protéines tubulaires (alpha-1-microglobuline, *retinol binding protein*, bêta-2-microglobuline) et une recherche de chaînes légères peuvent être faits. Le risque de passer à côté d'une protéinurie tubulaire isolée par une recherche d'albuminurie est faible. L'*Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study (AusDiab)* [47] trouve que, parmi les 2,4 % de la population générale présentant une protéinurie, 92 % ont une albuminurie (rapport albumine/créatinine urinaire) supérieure à 3,4 mg/mmol et 8 % (0,2 % de la population générale) avaient une excrétion d'albumine normale. L'utilisation de l'albuminurie dans le dépistage de la protéinurie a une sensibilité de 95 %, une valeur prédictive positive de 98,2 % et une valeur prédictive négative de 32,4 %, en faveur de son utilisation. À l'inverse, tester la protéinurie totale pour dépister une protéinurie tubulaire a une sensibilité faible pour le dépistage d'une maladie tubulaire [43].

L'existence d'une **protéinurie orthostatique** définie par la présence d'une protéinurie posturale liée à la position debout et disparaissant en position couchée doit être authentifiée par la mesure de l'albuminurie sur les urines séparées du jour et de la nuit. Elle est retrouvée chez les adolescents et jeunes adultes de moins de 30 ans et rare au-delà de cet âge. Elle est considérée comme bénigne sans risque d'évolution vers la maladie rénale chronique à long terme [48]. Elle n'est pas considérée comme une contre-indication au don [18].

### **5.2.3.2. Protéinurie et albuminurie dans la population générale**

Le taux normal d'excrétion d'albumine dans les urines dans la population jeune, hommes et femmes, en bonne santé est inférieure à 30 mg/j. Le coefficient de variation lors de mesures répétées est approximativement de 30 % [49]. En raison de ces variations, des mesures répétées sont préférables pour évaluer l'albuminurie.

La principale étude de population disponible est l'étude américaine NHANES III publiée en 2002. La microalbuminurie est définie par un rapport albumine sur créatinine urinaire supérieur à 3 mg/mmol sur un échantillon d'urine prélevé au hasard. Sa prévalence est de 8,3 % sur l'ensemble de la population, de 4,8 % sur la population « en bonne santé » sans hypertension ni diabète, de 28,1 % chez les diabétiques et de 12,8 % chez les hypertendus non diabétiques. Elle augmente avec l'âge. Une étude hollandaise concernant une population de 40 856 sujets 28 à 75 ans trouve une prévalence de microalbuminurie (20-200 mg/l sur échantillon d'urine du matin) de 7,2 % et 6,6 % après exclusion des diabétiques et hypertendus [50].



### 5.2.3.3. Signification et risques associés à la présence d'une albuminurie

Une augmentation de l'albuminurie est reconnue comme un marqueur de lésions rénales. Elle est présente dans de nombreuses situations cliniques et précède la diminution du DFG dans la néphropathie diabétique, les néphropathies glomérulaires et plus globalement les réductions néphroniques sévères.

Depuis les recommandations KDIGO 2012 sur l'évaluation et la prise en charge de la MRC, l'albuminurie est un des critères de définition et de classification de la MRC [45].

La présence d'une microalbuminurie est un facteur de risque indépendant de mortalité globale, de mortalité cardiovasculaire et de survenue d'événements cardiovasculaires, chez les diabétiques et les hypertendus et dans la population générale [51–53]. L'hypothèse est que la microalbuminurie reflète des lésions vasculaires rénales et dans d'autres vaisseaux. Elle traduit sans doute une dysfonction endothéliale systémique qui prédispose aux futurs événements cardiovasculaires.

La présence d'une albuminurie augmente le risque de mortalité et d'IRCT dans la population générale.

Une méta-analyse de cohorte de population générale portant sur 14 études avec 105 872 participants et 730 577 personnes-année trouve qu'un rapport albumine sur créatinine urinaire supérieur à 10 mg/g (> 1 mg/mmol) est un facteur de risque indépendant de mortalité. Les HR ajustés pour toute cause de mortalité sont de 1,20 (1,15-1,26), 1,63 (1,50-1,77) et 2,22 (1,97-2,51) pour des rapports albumine sur créatinine urinaire de 10, 30 et 300 mg/g (versus 5 mg/g), respectivement [53]. Par ailleurs, une méta-analyse sur les données de près de 5 millions de personnes en bonne santé identifiées à partir de 7 cohortes de population générale aux États-Unis montre que lorsque le rapport albumine sur créatinine est multiplié par 10, le risque d'IRCT est multiplié par trois sur une période de suivi de 4 à 16 ans. Le risque projeté d'IRCT est plus élevé parmi les personnes ayant d'autres facteurs de risques associés comme l'âge, le sexe masculin, l'origine ethnique africaine et le tabagisme que parmi les personnes sans facteur de risque associé [54].

Le risque de protéinurie après don est relativement faible, autour de 10 %, variant selon les études. Il augmente avec le temps, avec un IMC élevé, chez les hommes et les donneurs d'origine afro-américaine et est fortement associé à la survenue d'un diabète *de novo* et d'une hypertension.

Une réduction néphronique importante a pour conséquence une hyperfiltration des néphrons restants, associée à une protéinurie et une accélération de la perte de fonction rénale physiologiquement liée à l'âge et pose le problème de ce risque après don d'un rein [55].

#### Principales données de la littérature

Une revue publiée en 2006 [56] a analysé l'incidence de la protéinurie après don à partir de 42 études regroupant 4 793 donneurs vivants suivis en moyenne 7 ans (2 à 25). L'incidence globale de la protéinurie était de 12 % (95 % IC 8-16 %), avec de grandes variations des incidences selon les études – de moins de 5 % à 20 % – et différentes définitions de la protéinurie. En ne retenant que 9 études définissant la protéinurie comme une excrétion de protéines supérieure à 300 mg/j sur un recueil d'urines de 24 heures et regroupant 1 799 donneurs vivants suivis en moyenne 7 ans, l'incidence est de 10 % (95 %, IC 7-12 %), avec une protéinurie qui augmente avec le temps.

Plus récemment, une autre méta-analyse publiée en 2016 [57], incluant 62 études et regroupant 114 783 donneurs vivants afin d'évaluer les conséquences rénales après don, trouve une incidence plus importante avec, après un recul de 6 mois à plus de 10 ans, une augmentation progressive de l'incidence de la microalbuminurie de 5,3 % à 20,9 %, et d'une protéinurie sévère de 2,4 % to 5,7 %.

Par ailleurs, le risque d'une protéinurie et d'une IRCT après don a été évalué sur une cohorte américaine de 3 956 donneurs vivants blancs âgés en moyenne de 39,3 ans ± 11,6 ans lors du don avec un suivi moyen de 16,6 ans ± 11,9 ans (extrêmes 2-51) [58]. L'incidence de la protéinurie est faible dans cette cohorte concernant 6,1 % des 3 534 donneurs vivants avec un dosage de protéinurie disponible. La protéinurie était trouvée à un âge moyen de 55,8 ans et un recul post-don moyen de 18 ans. Le risque augmente chez les hommes (HR, 1,56 ; 95 % [95 % IC], 1,18-2,05 ; p = 0,001) et avec l'augmentation de l'IMC (HR, 1,10 ; 95 % IC, 1,06-1,13 ; p = 0,001). Le risque est 4 fois plus important en cas de survenue d'un diabète *de novo* et d'une hypertension post-don. Ces données plaident en faveur du suivi régulier de tous les donneurs afin de mettre en route dès que nécessaire les traitements et les mesures de néphroprotection adaptées.

L'étude d'une autre cohorte américaine comportant 4 650 donneurs vivants, dont 13,1 % afro-américains et 76,3 % caucasiens, et publiée en 2015 [59] met en évidence le risque plus important de conséquences rénales du don chez les sujets afro-américains avec en particulier, après ajustement sur l'âge et le sexe, plus de protéinurie (5,7 % vs 2,6 %, aHR 2,27, 95 % IC 1,32-3,89) et de syndrome néphrotique (1,3 % vs 0,1 %, aHR 15,7, 95 % IC 2,97-83,0).

Enfin, une étude publiée en 2019 [60] comparant 211 donneurs vivants à des contrôles matchés et à 2 534 personnes de la population générale en bonne santé trouve chez 12 % des donneurs vivants une augmentation modérée de l'albuminurie définie par un rapport albumine sur créatinine urinaire entre 30 et 300 mg/g *versus* 0 % chez les contrôles matchés et 5 % dans la population générale. Les donneurs vivants développent également plus fréquemment un syndrome métabolique.

#### 5.2.3.4. Quelle limite d'albuminurie pour l'éligibilité d'un donneur ?

Le Tableau 5.7 indique les recommandations existantes récentes.

**Tableau 5.7 : Les recommandations existantes**

<b>Agence de la biomédecine (ABM) 2009 [61]</b>	<b>Contre-indication</b> si protéinurie > 0,30 g/j ou protéinurie/créatininurie > 200 mg/g
<b>British Transplantation Society (BTS) 2018 [18]</b>	Rapport albumine/créatinine urinaire < 3 mg/mmol <b>Contre-indication relative</b> si rapport albumine/créatinine urinaire 3-30 mg/mmol <b>Contre-indication absolue</b> si rapport albumine/créatinine urinaire > 30 mg/mmol ou albuminurie > 300 mg/j ou rapport protéine/créatinine urinaire > 50 mg/mmol ou > 500 mg/j
<b>Kidney Disease – Improving Global Outcomes (KDIGO) 2017 [17]</b>	Albuminurie < 30mg/j Évaluation complémentaire spécifique si albuminurie 30-100 mg/j <b>Contre-indication absolue</b> si albuminurie > 100 mg/j
<b>European Directorate For The Quality Of Medicines And Healthcare (EDQM) 2022 [62]</b>	<b>Contre-indication</b> si protéinurie > 300 mg/j
<b>Canada [20]</b>	Rapport albumine/créatinine urinaire < 3 mg/mmol ou protéinurie < 150 mg/j <b>Évaluation spécifique</b> si protéinurie 150-300 mg/j <b>Contre-indication absolue</b> si protéinurie > 300 mg/j ou rapport albumine/créatinine urinaire > 30 mg/mmol
<b>European Renal Best Practice (ERBP) 2013 [16]</b>	<b>Contre-indication absolue</b> si protéinurie > 300 mg/j ou rapport albumine/créatinine urinaire > 30 mg/mmol <b>Risque élevé</b> si albuminurie 30-300 mg/j ; évaluation spécifique nécessaire

#### 5.2.4. Hématurie microscopique persistante isolée

La présence d'une hématurie est un signe d'un dysfonctionnement rénal et/ou de lésions de l'arbre urinaire. Elle doit être recherchée chez tout candidat au don de rein et doit faire l'objet d'une enquête minimale.

##### 5.2.4.1. Épidémiologie, définitions et méthodes de mesure

###### Épidémiologie

La présence d'une hématurie microscopique est retrouvée dans 1-21 % de la population générale avec une prévalence qui augmente avec l'âge et dans 3 % de la population de donneurs vivants potentiels aux États-Unis et 8 % au Japon [63–65].

## Définitions

L'hématurie microscopique est classiquement définie comme un nombre d'hématies > 10/mm<sup>3</sup>. Cependant, plusieurs études ont démontré qu'un seuil inférieur pouvait être associé à une pathologie rénale glomérulaire et, *a fortiori*, à une évolution vers la maladie rénale chronique ce qui contre-indiquerait le don de rein [66,67].

L'hématurie microscopique est définie comme persistante si elle est confirmée sur 2 échantillons réalisés à des moments distincts en dehors de tout épisode d'activité physique, de menstruations ou d'infection.

L'hématurie microscopique est définie comme isolée si elle n'est associée ni à une protéinurie, ni à une hypertension artérielle, ni à une insuffisance rénale.

## Méthodes de mesure

La recherche d'une hématurie doit être réalisée préférentiellement le matin, à distance d'une période menstruelle, d'un épisode infectieux ou d'un exercice physique.

La bandelette urinaire possède un seuil de détection de 5 hématies/mm<sup>3</sup>. Ainsi une bandelette urinaire négative peut raisonnablement faire exclure une hématurie microscopique [68].

Cependant, en raison de nombreux faux positifs, une bandelette positive pour l'hématurie doit conduire à réaliser un examen cytologique quantitatif des urines.

L'examen cytologique quantitatif des urines permet de confirmer l'hématurie, de la quantifier et également d'analyser la forme des hématies : présence de cylindres ou d'hématies déformées, inconstants mais spécifiques d'une atteinte glomérulaire.

## Impact

Dans la moitié des cas cette hématurie est transitoire et bénigne sans impact sur la fonction rénale. Dans l'autre moitié des cas, en revanche, l'hématurie persiste et peut témoigner d'un processus tumoral chez les personnes âgées ou d'une néphropathie glomérulaire chez les patients jeunes avec un surrisque d'hypertension artérielle, de protéinurie et/ou d'IRCT. Les investigations doivent donc être poursuivies [69,70].

### 5.2.4.2. Étiologies et Investigations nécessaires en cas d'hématurie microscopique

#### Étiologies

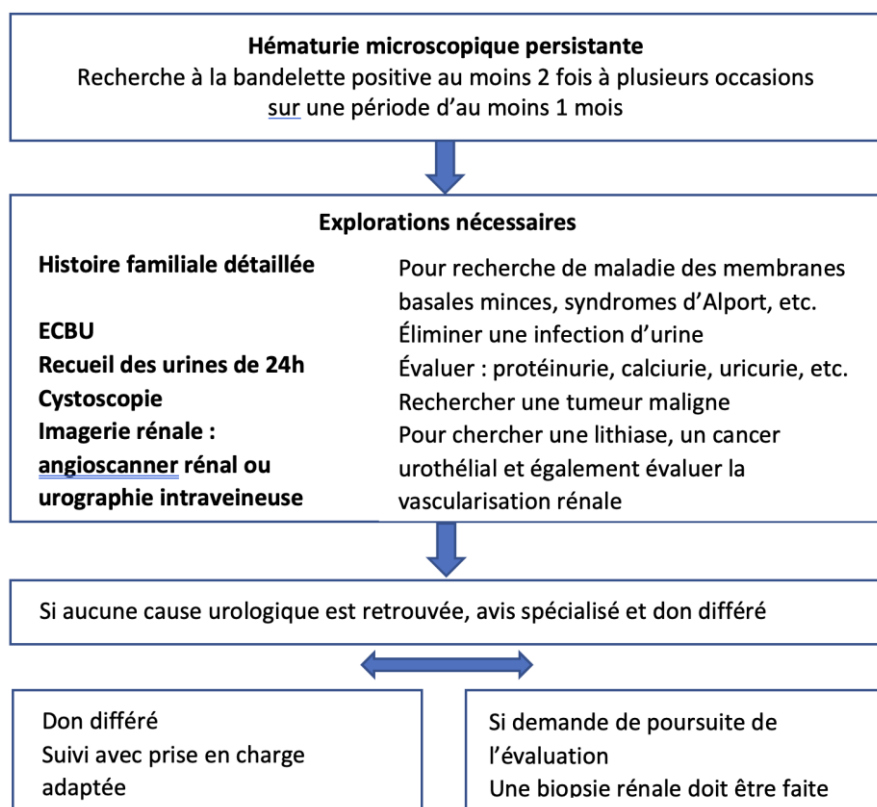
L'hématurie microscopique persistante isolée peut être d'origine urologique en cas de lésions urothéliales, classiquement rencontrées dans les infections urinaires, les lithiases ou les pathologies tumorales, ou d'origine néphrologique en cas d'atteinte de la membrane basale glomérulaire et peut donc témoigner d'une néphropathie glomérulaire (Tableau 5.8).

**Tableau 5.8 : Principales étiologies des hématuries microscopiques isolées**

Urologique	Néphrologique
Lithiase	Néphropathie à dépôts mésangiaux d'IgA
Infection urinaire (y compris bilharziose et tuberculose en zone d'endémie)	Maladie des membranes basales fines
Hypertrophie bénigne de la prostate	Syndrome d'Alport (dont porteur sain)
Polykystose rénale	
Tumeur (vessie, rein, prostate)	
Hypercalciurie, hyperuricosurie (microlithiases)	

#### Investigations

Les étiologies suscitées doivent orienter vers la réalisation des différents examens complémentaires. En premier lieu, il conviendra toujours d'éliminer une origine urologique et, dans un deuxième temps, une origine néphrologique (Figure 5.8) [67].



**Figure 5.8 : Enquête étiologique devant une hématurie microscopique persistante isolée**

### Investigations urologiques

Un examen cyto bactériologique permet d'éliminer une fausse hématurie et/ou une infection urinaire.

Une analyse d'urine sur 24 heures avec calciurie et phosphaturie permet de rechercher des arguments en faveur de microlithiases.

Une échographie rénale, vésicale et des voies urinaires est habituellement réalisée en évaluation préliminaire d'un candidat donneur. Cependant, la tomodensitométrie avec injection de produit de contraste avec clichés réalisés au temps tardif montre une meilleure sensibilité dans la détection des lésions tumorales [71]. Devant une hématurie microscopique, une pathologie tumorale de l'appareil urinaire est retrouvée chez 3 à 5 % des patients, et jusqu'à 10 % chez les patients âgés de plus de 40 ans [72,73].

Une cystoscopie est recommandée chez le patient de plus de 40 ans ou tabagique actif, mais ne semble pas préconisée chez le sujet de moins de 40 ans à faible risque de néoplasie vésicale vu la faible incidence de tumeurs dans cette population [74].

Les conduites à tenir devant la découverte d'une infection urinaire, d'une maladie lithiasique ou d'une pathologie tumorale de l'arbre urinaire sont traitées dans les chapitres dédiés.

### Investigations néphrologiques et/ou génétiques

En cas d'hématurie microscopique persistante isolée, une origine néphrologique doit être suspectée et la réalisation d'une ponction biopsie rénale discutée. En l'absence de pathologie urologique, une glomérulopathie est retrouvée à la biopsie chez presque la moitié des donneurs et grève le pronostic néphrologique avec plusieurs études démontrant une association entre l'existence d'une hématurie microscopique et la survenue post-don d'une hypertension artérielle, d'une protéinurie ou d'une IRCT [64,66,75–77]. La réalisation d'une enquête familiale détaillée à la recherche d'une histoire familiale (arbre généalogique sur 3 générations) est indispensable. La réalisation d'une biopsie rénale avec analyse en microscopie optique, en immunofluorescence et microscopie électronique doit être discutée au cas par cas avec l'aide d'un généticien d'un centre expert, selon l'enquête familiale et l'existence d'un lien de parenté avec le receveur.

Les variants pathogènes de *COL4A3* ou *COL4A4* sont associés à un phénotype de sévérité très variable, même au sein d'une même famille, de l'hématurie isolée au syndrome d'Alport autosomique dominant. Leur fréquence est estimée à 1 % de la population [78].

Il n'y a pas, à l'heure actuelle, de bonne corrélation génotype-phénotype pour prédire le risque évolutif. Les données fournies sur d'autres familles portant le même variant par les bases bio-informatiques (type ClinVar) et l'histoire de la famille du donneur potentiel sont déterminantes. Dans les familles où un syndrome d'Alport autosomique récessif est identifié, les parents d'un individu atteint sont hétérozygotes pour *COL4A3* ou *COL4A4* et présentent une hématurie microscopique isolée non progressive dans la très grande majorité des cas. Ils peuvent être considérés pour un don de rein.

Plus de précisions dans le chapitre 5.3 Aspects génétiques chez le donneur vivant, page 136.

#### **5.2.4.3. Hématurie microscopique non significative (< 10 hématies/mm<sup>3</sup>)**

Aucune littérature n'existe quant à la stratégie d'investigation à adopter dans cette situation et au bénéfice attendu d'une biopsie rénale. En Angleterre, il est recommandé que les traces d'hématurie ne soient pas considérées comme pathologiques [79]. Cependant, plusieurs études ont montré la significativité d'une hématurie entre 1 à 10 hématies/mm<sup>3</sup> [64,75]. Une étude rétrospective de 1 120 potentiels donneurs trouvait chez 19 patients, sur 2 analyses séparées, une hématurie microscopique définie par plus d'1 hématie/mm<sup>3</sup> et persistante. Cette hématurie était définie comme isolée en l'absence d'altération de la fonction rénale, de protéinurie, de microalbuminurie ou d'hypertension. Les donneurs avaient une cystoscopie et, si celle-ci était négative, une biopsie rénale était réalisée. Aucune complication liée à la biopsie n'était recensée. Le degré d'hématurie était de 2 à 10 hématies/mm<sup>3</sup>. Un plus haut degré d'hématurie microscopique n'était pas « isolé ». Sur les 19 patients, 3 avaient une néphropathie à IgA, 1 avait une artériosclérose et 11 avaient une maladie des membranes basales fines après exclusion d'un Alport. Ainsi, le seuil préconisé de significativité de l'hématurie était fixé à 1 hématie/mm<sup>3</sup> [66]. Il conviendra donc, devant une hématurie persistante isolée non significative, de peser le risque lié à la réalisation d'une biopsie rénale face au risque de méconnaître une éventuelle pathologie rénale à risque de maladie rénale chronique chez le donneur.

### **5.2.5. Lithiases urinaires**

#### **5.2.5.1. Documents sources et recommandations internationales**

En France, l'étude SU.VI.MAX (SUpplémentation en Vitamines et Minéraux Anti-oxydants) entreprise en 1994 chez près de 15 000 sujets âgés de 45 à 60 ans, a révélé des antécédents de colique néphrétique chez 13,6 % des hommes et 7,6 % des femmes [80]. En fonction de leur étiologie, les calculs rénaux ont été associés à de nombreuses affections systémiques, notamment l'hypertension artérielle, le syndrome métabolique et le développement d'une maladie rénale chronique [81–83]. Décider d'accepter ou non un donneur vivant potentiel atteint de néphrolithiase est donc une question complexe puisqu'il s'agit de ne pas réduire inutilement le pool déjà insuffisant de donneurs tout en assurant leur sécurité et celle des receveurs. Jusqu'à relativement récemment, les donneurs ayant des antécédents de calculs rénaux ou des calculs dépistés par l'imagerie lors du bilan pré-don n'étaient pas considérés comme idéaux. Cependant, la détection accrue de calculs asymptomatiques sur l'angioscanner pré-don – 5 à 10 % des donneurs potentiels présentent des calculs asymptomatiques dont la signification clinique n'est pas claire [82,84,85] – et les progrès des techniques endourologiques, incluant l'urétéroscopie *ex vivo* sur le greffon [85], ont conduit, au cours des deux dernières décennies, à une évolution des attitudes concernant les critères de sélection des donneurs vivants de rein présentant des calculs. Le risque de récurrence lithiasique sur rein unique, que ce soit chez le donneur ou le receveur, et le risque d'insuffisance rénale aiguë obstructive en raison du passage de calculs laissés *in situ* ou *de novo* restent toutefois un frein à une acceptation plus large des donneurs atteints de néphrolithiase. La lithiase rénale étant une pathologie hautement récidivante en l'absence de correction des facteurs de risque métaboliques et diététiques, un calculateur du risque de récurrence lithiasique qui prédit le risque individualisé à 5, 10 et 20 ans après un premier épisode lithiasique a été développé [86,87], mais sa place dans la sélection des donneurs vivants avec lithiase symptomatique n'est pas définie. Le risque de récurrence sur le rein restant

natif ou sur le greffon dépend de l'étiologie et des facteurs favorisant la lithiase rénale et doivent de ce fait être exhaustivement recherchés et corrigés avant le don. Cette recherche doit réserver une place capitale à l'analyse du calcul morphologique et par spectrophotométrie infrarouge (l'analyse biochimique ne doit plus être réalisée car trop peu spécifique) et à la cristallurie, sans omettre, notamment en cas de tableau biologique ou clinique évocateur et/ou de néphrolithiase familiale ou de consanguinité, la recherche d'anomalies monogéniques qui sont responsables de 1 à 2 % des lithiases rénales de l'adulte [88].

Actuellement, en l'absence de données à long terme démontrant l'innocuité du don de rein avec des donneurs vivants atteints de calculs rénaux, il n'existe pas de consensus entre les recommandations des sociétés savantes de transplantation concernant les critères de sélection des donneurs potentiels de rein atteints de lithiase rénale. Comme mentionné dans la deuxième partie de ce chapitre sur les lithiases (cf. 5.2.5.2 page 128), les recommandations que nous proposons sont par conséquent des avis d'experts, basés sur les autres recommandations internationales, sur l'expérience clinique des experts dans le domaine de la lithiase rénale et de la transplantation et sur les outils diagnostiques et thérapeutiques disponibles en France.

Afin d'étayer nos recommandations, nous résumons ci-dessous les principales recommandations internationales qui abordent toutes de façon plus ou moins détaillée (certaines ne précisant pas le nombre, la latéralité ou la taille autorisés en cas de découverte fortuite de calculs, le temps qui doit s'écouler entre un épisode de calcul symptomatique et le don ou la prise en charge des anomalies métaboliques détectées) la problématique du donneur vivant de rein potentiel présentant une néphrolithiase, hormis les recommandations de l'*European Best Practice Guideline (EBPG)* de 2015 [89] dans lesquelles ne figurent pas de recommandations concernant ce type de donneurs.

### **Recommandations de l'*American Society of Transplant Physicians (ASTP)* [90]**

La néphrolithiase est considérée comme étant au minimum une contre-indication relative au don de rein vivant compte tenu du risque de lésions rénales dues à une obstruction et/ou à des infections récurrentes liées aux calculs. Il est également noté que la transplantation par inadvertance d'un rein avec calculs en place expose le receveur au même type de risque. Il est toutefois suggéré qu'un donneur vivant potentiel présentant des calculs rénaux pourrait être autorisé à donner s'il n'a présenté qu'un seul calcul symptomatique, que sa maladie lithiasique est inactive depuis plus de 10 ans et qu'aucun calcul rénal n'est présent sur les examens d'imagerie réalisés avant le don. Chez ces personnes, un dépistage des anomalies métaboliques (sur les urines des 24 heures : diurèse, calciurie, citraturie, uricurie et oxalurie) est recommandé et il est mentionné que les candidats au don présentant des anomalies métaboliques devraient « probablement être exclus du don ». Ces premières recommandations soulignent l'importance d'un suivi médical post-don tout au long de la vie, incluant une évaluation périodique du risque de récurrence lithiasique et l'instauration d'un traitement médical préventif afin de corriger tout facteur de risque de récurrence découvert par la suite. Enfin, il est suggéré que les calculs découverts fortuitement lors de l'évaluation pré-don représentent une contre-indication au don de rein, indépendamment de leur taille et de leur nombre.

### **Recommandations de *The Transplantation Society (TTS)* lors du forum d'Amsterdam de 2004 [91]**

Les donneurs potentiels asymptomatiques ayant un antécédent d'un seul calcul ainsi que ceux ayant un seul calcul découvert lors de l'évaluation pré-don (si le calcul est de taille inférieure à 1,5 cm ou potentiellement accessible au traitement urologique) sont considérés comme acceptables, sauf s'ils présentent l'une des conditions suivantes :

- hypercalciurie, hyperuricémie ou acidose métabolique ;
- calculs dans le cadre d'une maladie inflammatoire de l'intestin ou associés à des troubles héréditaires ou systémiques (cystinurie, hyperoxalurie d'origine génétique ou entérique, sarcoïdose...) ;
- infection urinaire et/ou de calcul de struvite ;
- calculs multiples ou de néphrocalcinose visibles sur le scanner ;
- calculs récurrents.

Il est souligné que les donneurs les plus jeunes (moins de 35 ans) sont exposés plus longtemps à la possibilité de récurrence des calculs. Enfin, il est signalé que l'urétéroscopie *ex vivo* peut permettre d'éliminer les calculs rénaux juste avant la greffe, sans compromettre l'intégrité urétérale ou la fonction du greffon.

### **Recommandations KDIGO 2017 [17]**

- Les donneurs potentiels doivent être interrogés sur leurs antécédents de calculs rénaux et les dossiers médicaux correspondants doivent être examinés s'ils sont disponibles.
- L'imagerie effectuée pour évaluer l'anatomie avant la néphrectomie (par exemple l'angiographie par tomodensitométrie) doit être revue pour détecter la présence de calculs rénaux. Ces recommandations ne considèrent pas les calculs détectés fortuitement à l'imagerie comme étant une contre-indication au don. Elles notent que 5 % des personnes présentent des calculs rénaux asymptomatiques à l'angioscanner qui peut détecter de petites calcifications, y compris les plaques de Randall (calcifications de 1 à 2 mm dont la valeur pronostique est incertaine).
- Les donneurs potentiels avec des calculs rénaux antérieurs ou actuels doivent être évalués pour rechercher une cause sous-jacente à leur maladie lithiasique (antécédents médicaux, habitudes diététiques, réalisation d'un bilan biologique sanguin et urinaire, dosage de la parathormone si suspicion d'hyperparathyroïdie primaire, analyse des calculs lorsqu'ils sont disponibles).
- L'acceptation d'un donneur potentiel avec des calculs rénaux antérieurs ou actuels doit être basée sur une évaluation du risque de récurrence des calculs en prenant en compte les conséquences potentielles des calculs rénaux après le don.
- Les candidats au don et les donneurs ayant des calculs rénaux actuels ou antérieurs doivent suivre les directives formulées pour la population générale, fondées sur des données probantes, pour la prévention de la récurrence lithiasique.
- Lorsque des calculs sont présents mais n'empêchent pas le don, le rein avec calculs doit être utilisé pour le don. Les KDIGO signalent qu'il existe des données sur la sécurité et l'efficacité de l'urétéroscopie *ex vivo* pour retirer les calculs des reins de donneurs, juste avant la transplantation.

### **Recommandations de l'Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) [41]**

- Les donneurs potentiels avec antécédent de calculs ou avec des calculs rénaux > 3 mm détectés lors des examens d'imagerie pré-don doivent avoir une analyse des urines des 24 heures mesurant le calcium, l'oxalate, l'acide urique, l'acide citrique, la créatinine et le sodium.
- Une évaluation anatomique doit être effectuée pour déterminer si les reins présentent des masses, des kystes ou des calculs.

### **Recommandations de l'American Society of Transplantation (AST) Communities of Practice (COPs) [92]**

- Il est possible d'accepter des donneurs potentiels ayant des antécédents anciens d'un seul calcul symptomatique, tant qu'il n'y a pas de calculs sur l'imagerie actuelle et que les tests métaboliques sont normaux.
- Les donneurs de rein avec de petits calculs rénaux découverts fortuitement sur l'imagerie pré-don peuvent donner tant qu'ils n'ont pas de calculs rénaux sur le rein qui restera en place et que le bilan métabolique des calculs est négatif.
- Il est suggéré d'utiliser le calculateur en ligne de récurrence des calculs rénaux (ROKS) pour aider à guider la prise de décision [87,88].

### **Recommandations de la British Transplantation Society (BTS) [18]**

- En l'absence d'anomalie métabolique significative, les donneurs potentiels ayant des antécédents limités de calculs rénaux antérieurs peuvent être considérés comme des donneurs potentiels de rein.
- Des conseils doivent être prodigués au donneur et au receveur concernant les risques et les conséquences de la morbidité liée aux calculs et les donneurs doivent bénéficier d'un suivi à long terme.
- Les dossiers des donneurs potentiels présentant des anomalies métaboliques détectées lors de l'exploration doivent être discutés avec un spécialiste des calculs rénaux.
- En l'absence d'anomalie métabolique significative, les donneurs potentiels présentant de petits calculs rénaux découverts sur l'imagerie peuvent être considérés comme des donneurs potentiels de rein.

- Chez les donneurs présentant des calculs rénaux unilatéraux, le rein porteur de calculs peut être envisagé pour le don (si l'anatomie vasculaire et la fonction séparée du rein le permettent) afin de laisser le donneur avec un rein sans calculs après le don.

### **5.2.5.2. Propositions de recommandations d'aide à la pratique clinique 2022**

En préambule, ces recommandations sont des avis d'experts, basées sur les autres recommandations internationales, sur l'expérience clinique des experts dans le domaine de la lithiase rénale et de la transplantation et sur les outils diagnostiques et thérapeutiques disponibles en France. Les données manquent sur le devenir des reins de donneurs lithiasiques et surtout sur l'évolution clinique de ces donneurs.

La maladie lithiasique est une maladie à haut risque de récurrence et la récurrence sur un rein unique peut être une source de morbidité importante et notamment d'insuffisance rénale aiguë en cas de migration lithiasique. Les situations à risque de récurrence sur le rein restant ont donc été particulièrement prises en compte.

Ces recommandations sont divisées en quatre parties. La première décrit les situations qui constituent une contre-indication au don de rein et la seconde les situations à risque qui doivent faire l'objet d'une discussion collégiale au cas par cas, en prenant notamment en compte le type de calcul présent. La troisième partie est dédiée au dépistage pré-don qui doit être réalisé et à la gestion du rein lithiasique du donneur et la quatrième plaide pour un suivi au long cours des éventuels donneurs de rein qui n'auraient pas été récusés pour le don de rein.

#### **Situations cliniques contre-indiquant le don de rein**

- Calculs bilatéraux quelle que soit leur taille
- Maladie lithiasique d'origine génétique (monogénique), compte tenu du haut risque pour la fonction rénale, et comprenant notamment les pathologies suivantes : cystinurie, hyperoxalurie primaire types 1, 2 ou 3, déficit en adénine phosphoribosyl-transférase (calculs et néphropathie à 2,8 dihydroxyadénine –2,8 DHA, xanthinurie, acidose tubulaire, diabète phosphaté d'origine rénale ou extrarénale (avec ou sans documentation génétique), etc.
- Hyperoxalurie entérique et situations de malabsorption digestive
- Néphrocalcinose avec ou sans cause retrouvée ou pathologies à risque de néphrocalcinose (génétiques ou acquises)
- Calculs d'origine infectieuse ou infections récidivantes associées à une maladie lithiasique. En particulier, la présence, même en faible quantité, de struvite dans un calcul ou le caractère infectieux du calcul doivent contre-indiquer le don (présence d'apatite avec un taux de carbonatation élevé – supérieur à 15 % –, de phosphate amorphe de calcium carbonaté et de whitlockite notamment)
- Maladie de Cacchi et Ricci ou calculs multiples (calculs dans plusieurs calices d'un même rein)
- Hyperparathyroïdie primaire non guérie depuis plus de 5 ans ou autre cause d'hypercalcémie et hypercalciurie chronique (sarcoïdose ou autre)
- Activité lithiasique récente, définie par une colique néphrétique ou des symptômes liés aux calculs dans les 5 ans qui précèdent la greffe (incluant les douleurs lombaires liées aux calculs, des infections associées et/ou des épisodes d'hématurie)
- Maladie lithiasique à haut risque de récurrence compte tenu de la biochimie urinaire, soit les paramètres suivants chez un donneur ayant déjà eu un épisode lithiasique :
  - Hypercalcémie (calcémie ionisée supérieure à 1,30 mmol/l)
  - Acidose métabolique
  - Hypercalciurie supérieure à 7,5 mmol/24h (hommes) ou 6,25 mmol/24h (femmes) ou supérieure à 1 mmol/10 kg de poids idéal/jour
  - Hyperoxalurie (supérieure à 0,45 mmol/24h)
  - Cristallurie positive à plusieurs reprises (sur première urine du matin)

Ces facteurs de risque peuvent être réévalués après correction des erreurs diététiques.



## **Situations où le don de rein peut se discuter chez un donneur de rein lithiasique et spécificités selon le type de calcul**

Le don de rein peut se discuter chez un donneur asymptomatique (classiquement une découverte d'un calcul lors des examens pré-greffe) ou non symptomatique depuis au moins 10 ans, avec présence de calcul(s) dans un seul rein et un seul calice et ayant eu une évaluation métabolique et radiologique complète des facteurs de risque de lithiase peu de temps avant le don qui a permis d'éliminer notamment les pathologies et situations à risque de récurrence énumérées dans le paragraphe précédent. La composition du calcul est importante et, à défaut d'analyse du calcul disponible, la composition de l'urine et la cristallurie doivent être analysées.

Une attention particulière doit être portée aux calculs d'acide urique ou contenant une proportion même faible d'acide urique, et aux situations à risque de formation de calculs d'acide urique (pH urinaire à jeun acide, hyperuricémie). Si les calculs d'acide urique peuvent se traiter facilement en alcalinisant l'urine, cette situation est en général révélatrice d'un syndrome métabolique.

Les calculs oxalocalciques ne sont pas une entité homogène. Un calcul de type II [93] et/ou majoritaire en weddellite devra faire rechercher une hypercalciurie et il conviendra de vérifier qu'il n'y a pas d'anomalie de l'homéostasie du calcium. Un calcul de type Ie ou Ic témoignera d'une hyperoxalurie majeure (entérique ou génétique) et sera une contre-indication à la greffe. À l'inverse, un calcul isolé de type Ia, de petite taille, peut être le témoin d'une diurèse insuffisante et ne représente pas une contre-indication absolue au don à condition que les facteurs de risque de récurrence soient résolus.

Les calculs majoritairement phosphocalciques peuvent révéler des contre-indications au don de rein, notamment une infection chronique à bas bruit de l'appareil urinaire, un diabète phosphaté, une hyperparathyroïdie primaire normocalcémique. La brushite traduit l'existence d'une hypercalciurie et souvent d'une fuite rénale de phosphate associée (classiquement hyperparathyroïdie primaire ou fuite rénale de phosphate). Le caractère récidivant des calculs de brushite et la pathologie sous-jacente contre-indiquent le don de rein, sauf s'il s'agit d'une hyperparathyroïdie primaire guérie de longue date par la chirurgie et que le patient n'a plus de facteurs de risque biologique de récurrence identifiés ni de calcul en place.

Certaines recommandations prennent en compte la taille du calcul. Un calcul volumineux sera en général le témoin d'une pathologie sous-jacente ou de désordres biochimiques importants alors qu'un petit calcul peut n'être que le témoin d'une diurèse insuffisante, mais il est difficile d'établir une limite de taille en l'absence d'étude spécifique. D'autre part, un calcul de petite taille pourra être traité par urétéroscopie souple au moment de la greffe (*cf. infra*).

## **Dépistage et examens à réaliser chez tout donneur de rein lithiasique et spécificité du don de rein**

- Le donneur doit être informé du caractère hautement récidivant de la maladie lithiasique et des risques de la récurrence sur un rein unique.
- Un interrogatoire spécifique sur l'histoire de la maladie lithiasique doit être conduit, comprenant notamment : date de début, nombre de calculs, activité lithiasique, interventions urologiques éventuelles, traitements, antécédents familiaux de maladie lithiasique et consanguinité, etc.
- Une imagerie sera réalisée par scanner avec opacification des voies urinaires. Une attention particulière sera portée aux calculs en place, recherchant d'éventuelles calcifications parenchymateuses, à la mesure de la densité du calcul s'il est assez volumineux pour le permettre et à l'évaluation de l'arbre urinaire à la recherche d'éventuels facteurs de risque de stase.
- Évaluation biologique comprenant les éléments suivants (en plus des examens biologiques habituels : ionogramme, glycémie, ECBU, mesure du DFG, etc.) :
  - Sang : calcium ionisé, calcémie totale, phosphatémie, bicarbonatémie, magnésémie, parathormone, 25OH-vitamine D, calcitriol, uricémie
  - Urines des 24 heures avec créatininurie, natriurèse, urée urinaire, calciurie, magnésurie, phosphaturie, uricémie, oxalurie et citraturie (recueil dans un bocal de 3 litres avec antiseptique de type Hexomédine) ; en l'absence d'analyse de calcul et/ou d'exome entier, un dosage de la cystinurie est indiqué
  - Urine du matin : pH urinaire et, si disponible, une cristallurie en milieu spécialisé (recommandée pour dépister notamment une pathologie génétique, par exemple un déficit en APRT)

- En cas de doute sur une pathologie génétique une analyse de type exome entier peut être réalisée, qui peut également concerner le receveur en cas de néphropathie indéterminée.
- En cas d'expulsion d'un calcul, celui-ci doit être analysé, même si l'expulsion est ancienne.
- Le rein prélevé devra être le rein lithiasique de préférence, sauf anomalie anatomique qui rend ce prélèvement et la greffe plus complexes (artères multiples). Une scintigraphie rénale pourra être réalisée en plus de la mesure du DFG pour s'assurer de la symétrie fonctionnelle des 2 reins.
- S'il est prévu que le rein lithiasique reste en place chez le donneur, il devra être libéré de tout fragment lithiasique avant le don de rein, idéalement par urétéroscopie souple, avec récupération du calcul ou de fragments pour analyse.
- Si le rein lithiasique est l'objet du don, on peut proposer une urétéroscopie avant le don avec analyse du calcul ou de fragments. Cette attitude a comme inconvénient de proposer une anesthésie générale supplémentaire et d'induire un risque opératoire (modéré mais réel) de lésion urétérale. L'avantage est que l'analyse du calcul pourra, selon sa composition, être un argument en faveur ou non du don de rein.
- Une autre attitude possible est de proposer l'urétéroscopie *ex vivo* juste avant la réimplantation du rein, avec une analyse du calcul ou de ses fragments. Cette attitude a comme inconvénient que le rein est prélevé et qu'il est possible que l'analyse des calculs révèle une pathologie susceptible de récidiver.

### **Suivi des donneurs de rein lithiasique**

Le suivi des donneurs lithiasiques doit être semestriel la première année, puis annuel au décours du don, et comprendre au minimum les examens biologiques du suivi des patients lithiasiques recommandés par le Comité lithiasique de l'AFU (CLAFU) [94], ainsi que les dosages de l'oxalurie et de la citraturie.

Une échographie rénale, ainsi qu'un cliché d'abdomen sans préparation (ASP) en cas de calcul radio-opaque, seront réalisés annuellement. En cas de doute un scanner non injecté à faible dose pourra être effectué. Une consultation annuelle avec un néphrologue est recommandée.

Cette surveillance n'est pas limitée dans le temps.

#### **5.2.5.3. Aspects chirurgicaux – extrait des recommandations du CLAFU**

La tomodensitométrie abdominale à 4 séquences d'acquisition fait partie du bilan d'un donneur vivant, afin d'analyser l'anatomie vasculaire et de dépister des contre-indications, notamment tumorales. D'éventuels calculs urinaires sont recherchés sur la séquence sans injection mais, le cas échéant, aucune étude ne permet de définir de critères (nombre, taille, côté, composition, âge) consensuels contre-indiquant le prélèvement. Les pratiques et recommandations en la matière ont été variables et surtout empiriques par le passé, reposant sur des extrapolations issues de cohortes de patients lithiasiques non donneurs [90,91,95]. Avant toute décision, il convient de donner au donneur potentiel une information personnalisée sur son statut lithiasique actuel, de rechercher des facteurs métaboliques pro-lithogènes et de prendre en compte des comorbidités, une asymétrie fonctionnelle rénale ou des variations anatomiques éventuelles. L'information au potentiel donneur lithiasique couvre les risques à long terme, qu'il s'agisse de celui de dégradation de la fonction rénale, de récurrence ou de complication lithiasique sur rein unique. Dans une analyse regroupant 4 cohortes de donneurs, la taille moyenne des calculs fortuitement diagnostiqués lors du bilan pré-don était de 2,5 mm (1 à 12 mm) [96]. Le taux d'évènements lithiasiques dans les 1 à 2 ans suivant le don rénal y était de 1 % chez 110 donneurs lithiasiques asymptomatiques. Dans la population générale, ce taux est de 12 à 23 % chez des patients lithiasiques asymptomatiques au diagnostic, ce qui illustre bien la différence entre des populations de donneurs et de non-donneurs [97,98].

La société britannique de transplantation a été la première à rédiger des recommandations (réunion d'experts) sur le sujet [18] : la présence d'une anomalie métabolique est une contre-indication au don, sauf si elle est mineure et corrigable (hypercalciurie idiopathique, hypocitraturie, hyperuraturie isolée.). L'existence de calculs phospho-ammoniac-magnésiens et les antécédents de calculs en rapport avec une infection urinaire sont considérés comme des contre-indications au don du vivant. De même, des calculs bilatéraux, des calculs cystiniques, des calculs liés à une acidose tubulaire (IVa2) ou des calculs multiples sur nucléation intrapapillaire incitent à contre-indiquer le don en raison des risques lithiasiques potentiels à long terme.

## Stratégie de traitement

Aucune étude n'a prospectivement comparé les modalités ni le moment de traitement du calcul d'un transplant rénal (calcul dit « transmis »). Les séries rétrospectives permettent d'envisager 4 fenêtres thérapeutiques pour un calcul provenant du donneur :

- **Traitement avant prélèvement chez un donneur vivant.** L'urétéroscopie ou la lithotripsie extracorporelle ont été décrits, avec 80 % de transplants sans fragment résiduel chez 5 donneurs vivants, mais impliquant pour ceux-ci d'avoir une intervention préalable au don [99].
- **Traitement *ex vivo*, après prélèvement de donneur vivant.** La pyélotomie a été décrite *ex vivo* dans 2 études et pour 10 patients seulement, pour des calculs de 9,7 mm de moyenne (6 à 15 mm), avec 100 % de transplants sans fragment résiduel et 10 % de complications en raison d'une (10 %) fistule urinaire [99,100]. Pour des calculs moins volumineux, les résultats de l'urétéroscopie « *ex vivo* » versus « chez le receveur » ont été comparés rétrospectivement dans une méta-analyse de 18 articles et 167 patients [101] : après 66 urétéroscopies *ex vivo* pour des calculs d'environ 4 mm de moyenne (2 à 12 mm), il y avait 100 % de transplants sans fragment résiduel, dont un tiers d'urétéroscopies « blanches », 7,5 % de complications, dont une (1,5 %) dysfonction rénale modérée. La difficulté technique d'une urétéroscopie « *ex vivo* » semble liée à la mobilité de l'uretère et peut faire préférer un urétroscope semi-rigide plutôt que flexible [102].
- **Traitement après transplantation.** Selon cette même méta-analyse, après 101 urétéroscopies chez des receveurs pour des calculs d'environ 9 mm de moyenne (3 à 29 mm), il y avait 91 % de transplants sans fragment résiduel, 12,9 % de complications dont 3 (3 %) fistules [101]. En cas d'urétéroscopie chez le receveur, avoir réalisé une anastomose selon Leadbetter-Politano lors de la transplantation permettait d'accéder dans l'uretère du transplant dans 100 % des cas, versus 59 % en cas d'anastomose selon Lich-Grégoire [103,104]. De même, plusieurs auteurs estiment qu'une anastomose pyélo-urétérale affranchit du risque d'échec d'accès urétéral chez un transplanté, ce qui souligne l'importance, pour l'équipe de prélèvement, de signaler tout calcul sur le bordereau destiné à l'équipe de greffe afin d'anticiper le choix de l'anastomose urinaire [103,105–107]. La lithotripsie extracorporelle chez le receveur est possible pour traiter un calcul « transmis », ainsi que la néphrolithotomie percutanée en cas de calcul complexe [108].
- **Surveillance d'un calcul transmis.** En cas de petit calcul transmis, une attitude attentiste peut aussi être envisagée après transplantation puisqu'en regroupant les données de 49 receveurs de reins avec calcul transmis dans 4 séries rétrospectives, le taux d'évacuation spontanée ou de stabilité asymptotique est de 100 % pour les calculs de taille inférieure à 4 mm versus 43 % pour des calculs de 4 mm ou plus [84,109–112].

## Références

1. Kasiske BL, Anderson-Haag TL, Duprez DA, Kalil RS, Kimmel PL, Pesavento TE, et al. A prospective controlled study of metabolic and physiologic effects of kidney donation suggests that donors retain stable kidney function over the first nine years. *Kidney Int.* juil 2020;98(1):168-175.
2. Gaillard F, Legendre C, White CA. GFR Assessment of Living Kidney Donors Candidates. *Transplantation.* juin 2019;103(6):1086-1093.
3. Claisse G, Gaillard F, Mariat C. Living Kidney Donor Evaluation. *Transplantation.* déc 2020;104(12):2487-2496.
4. Delanaye P & Mariat C. The applicability of eGFR equations to different populations. *Nat Rev Nephrol.* sept 2013;9(9):513-522.
5. Gaillard F, Courbebaisse M, Kamar N, Rostaing L, Jacquemont L, Hourmant M, et al. Impact of estimation versus direct measurement of predonation glomerular filtration rate on the eligibility of potential living kidney donors. *Kidney Int.* avr 2019;95(4):896-904.
6. Huang N, Foster MC, Lentine KL, Garg AX, Poggio ED, Kasiske BL, et al. Estimated GFR for Living Kidney Donor Evaluation. *Am J Transplant.* janv 2016;16(1):171-180.
7. Gaillard F & Mariat C. Importance of measuring glomerular filtration rate for candidates to living kidney donation. *Am J Transplant.* mai 2022;22(5):1494-1495.
8. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, Tighiouart H, Wang D, Sang Y, et al. New Creatinine- and Cystatin C-Based Equations to Estimate GFR without Race. *N Engl J Med.* 4 nov 2021;385(19):1737-1749.
9. Delanaye P, Vidal-Petiot E, Björk J, Ebert N, Eriksen BO, Dubourg L, et al. Performance of creatinine-based equations to estimate glomerular filtration rate in White and Black populations in Europe, Brazil, and Africa. *Nephrol Dial Transplant.* janv 2023;38(1):106-118.

10. González-Rinne A, Luis-Lima S, Escamilla B, Negrín-Mena N, Ramírez A, Morales A, et al. Impact of errors of creatinine and cystatin C equations in the selection of living kidney donors. *Clin Kidney J.* oct 2019;12(5):748-755.
11. Delanaye P, Vidal-Petiot E, Stehlé T, Dubourg L, Gaillard F, Sterner G, et al. Comparison of Plasma Clearance With Early-Compartment Correction Equations and Urinary Clearance in High GFR Ranges. *Kidney Int Rep.* juin 2021;6(6):1622-1628.
12. Delanaye P, Ebert N, Melsom T, Gaspari F, Mariat C, Cavalier E, et al. Iohexol plasma clearance for measuring glomerular filtration rate in clinical practice and research: a review. Part 1: How to measure glomerular filtration rate with iohexol? *Clin Kidney J.* oct 2016;9(5):682-699.
13. Ebert N, Bevc S, Bökenkamp A, Gaillard F, Hornum M, Jager KJ, et al. Assessment of kidney function: clinical indications for measured GFR. *Clin Kidney J.* août 2021;14(8):1861-1870.
14. Vidal-Petiot E, Courbebaisse M, Livrozet M, Corrége G, Rusu T, Montravers F, et al. Comparison of <sup>51</sup>Cr-EDTA and <sup>99m</sup>Tc-DTPA for glomerular filtration rate measurement. *J Nephrol.* juin 2021;34(3):729-737.
15. Delanaye P, Mariat C, Cavalier É, Krzesinski JM. Indexation du débit de filtration glomérulaire par la surface corporelle : mythe et réalité. *Nephrol Ther.* déc 2009;5(7):614-622.
16. European Renal Best Practice Transplantation Guideline Development Group. ERBP Guideline on the Management and Evaluation of the Kidney Donor and Recipient. *Nephrol Dial Transplant.* août 2013;28 (Suppl 2):2-71.
17. Lentine KL, Kasiske BL, Levey AS, Adams PL, Alberú J, Bakr MA, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors. Transplantation. août 2017;101(8S Suppl 1):1-109.
18. British Transplantation Society (BTS) & The Renal Association. Guidelines for Living Donor Kidney Transplantation. 4th Edition [en ligne]. BTS; mars 2018. 295p. Disponible: [https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2018/07/FINAL\\_LDKT-guidelines\\_June-2018.pdf](https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2018/07/FINAL_LDKT-guidelines_June-2018.pdf)
19. Abramowicz D, Cochat P, Claas FHJ, Heemann U, Pascual J, Dudley C, et al. European Renal Best Practice Guideline on kidney donor and recipient evaluation and perioperative care. *Nephrol Dial Transplant.* nov 2015;30(11):1790-1797.
20. Richardson R, Connelly M, Dipchand C, Garg AX, Ghanekar A, Houde I, et al. Kidney Paired Donation Protocol for Participating Donors 2014. Transplantation. oct 2015;99(10 Suppl 1):88p.
21. Mariat C, Mjøen G, Watschinger B, Sever MS, Crespo M, Peruzzi L, et al. Assessment of pre-donation glomerular filtration rate: going back to basics. *Nephrol Dial Transplant.* mars 2022;37(3):430-437.
22. Delanaye P, Gaillard F, van der Weijden J, Mjøen G, Ferhman-Ekholm I, Dubourg L, et al. Age-adapted percentiles of measured glomerular filtration in healthy individuals: extrapolation to living kidney donors over 65 years. *Clin Chem Lab Med.* mars 2022;60(3):401-407.
23. Poggio ED, Rule AD, Tanchanco R, Arrigain S, Butler RS, Srinivas T, et al. Demographic and clinical characteristics associated with glomerular filtration rates in living kidney donors. *Kidney Int.* mai 2009;75(10):1079-1087.
24. Branchereau J, Prudhomme T, Bessedé T, Verhoest G, Boissier R, Culty T, et al. Recommandations françaises du Comité de transplantation de l'Association française d'urologie (CTAFU) : néphrectomie pour don de rein. *Prog Urol.* janv 2021;31(1):50-56.
25. Réseau épidémiologie et information en néphrologie (REIN). Registre français des traitements de suppléance de l'insuffisance rénale chronique. Rapport annuel 2019 [en ligne]. Agence de la biomédecine; 2021.390p. Disponible: [https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport\\_rein\\_2019\\_2021-10-14.pdf](https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_rein_2019_2021-10-14.pdf)
26. Ibrahim HN, Foley R, Tan L, Rogers T, Bailey RF, Guo H, et al. Long term consequences of kidney donation. *N Engl J Med.* 29 janv 2009;360(5):459-469.
27. Fehrman-Ekholm I, Elinder CG, Stenbeck M, Tydén G, Groth CG. Kidney donors live longer. Transplantation. oct 1997;64(7):976-978.
28. Fehrman-Ekholm I, Nordén G, Lennerling A, Rizell M, Mjörnstedt L, Wramner L, et al. Incidence of end-stage renal disease among live kidney donors. Transplantation. déc 2006;82(12):1646-1648.
29. Najarian JS, Chavers BM, McHugh LE, Matas AJ. 20 years or more of follow-up of living kidney donors. *Lancet.* oct 1992;340(8823):807-810.
30. Mjoen G, Hallan S, Hartmann A, Foss A, Midtvedt K, Oyen O, et al. Long term risks for kidney donors. *Kidney Int.* juil 2014;86(1):162-167.
31. Muzaale AD, Massie AB, Wang MC, Montgomery RA, McBride MA, Wainright JL, et al. Risk of end-stage renal disease following live kidney donation. *JAMA.* févr 2014;311(6):579-586.
32. Anjum S, Muzaale AD, Massie AB, Bae S, Luo X, Grams ME, et al. Patterns of End-Stage Renal Disease Caused by Diabetes, Hypertension, and Glomerulonephritis in Live Kidney Donors. *Am J Transplant.* déc 2016;16(12):3540-3547.
33. Massie AB, Muzaale AD, Luo X, Chow EKH, Locke JE, Nguyen AQ, et al. Quantifying Postdonation Risk of ESRD in Living Kidney Donors. *J Am Soc Nephrol.* sept 2017;28(9):2749-2755.
34. Groopman EE, Marasa M, Cameron-Christie S, Petrovski S, Aggarwal VS, Milo-Rasouly H, et al. Diagnostic Utility of Exome Sequencing for Kidney Disease. *N Engl J Med.* 10 janv 2019;380(2):142-151.
35. Doshi MD, Ortigosa-Goggins M, Garg AX, Li L, Poggio ED, Winkler CA, et al. APOL1 Genotype and Renal Function of Black Living Donors. *J Am Soc Nephrol.* avr 2018;29(4):1309-1316.
36. Grams ME, Sang Y, Levey AS, Matsushita K, Ballew S, Chang AR, et al. Kidney-Failure Risk Projection for the Living Kidney-Donor Candidate. *N Engl J Med.* 4 févr 2016;374(5):411-421.
37. Steiner RW. The Risks of Living Kidney Donation. *N Engl J Med.* 4 févr 2016;374(5):479-480.

38. Special Issue: The CARI Guidelines: Caring for Australasians with Renal Impairment Acceptance onto Dialysis; Transplantation Nutrition; Living Kidney Donor; Type 2 Diabetes; Kidney Disease; and Renovascular Disease. *Nephrology*. avr 2010;15(Suppl 1):243p.
39. Boudville N & Kanellis J. KHA-CARI commentary on the KDIGO clinical practice guideline on the evaluation and care of living kidney donors. *Nephrology*. janv 2020;25(1):96-98.
40. Lam NN, Dipchand C, Fortin MC, Foster BJ, Ghanekar A, Houde I, et al. Canadian Society of Transplantation and Canadian Society of Nephrology Commentary on the 2017 KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors. *Can J Kidney Health Dis*. juin 2020;7:27p.
41. Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN). Organ Procurement and Transplantation Network Policies [en ligne]. OPTN; 13 juillet 2023. 352p. Disponible: [https://optn.transplant.hrsa.gov/media/eavh5bf3/optn\\_policies.pdf#nameddest=Policy\\_14](https://optn.transplant.hrsa.gov/media/eavh5bf3/optn_policies.pdf#nameddest=Policy_14)
42. Thuong M & Agence de la biomédecine. Prélèvement et greffe rénale à partir de donneur vivant. Recommandations formalisées d'experts – texte court. *Nephrol Ther*. avr 2010;6(2):138-144.
43. Lamb EJ, MacKenzie F, Stevens PE. How should proteinuria be detected and measured? *Ann Clin Biochem*. mai 2009;46(Pt 3):205-217.
44. de Jong PE & Curhan GC. Screening, monitoring, and treatment of albuminuria: Public health perspectives. *J Am Soc Nephrol*. août 2006;17(8):2120-2126.
45. Andrassy KM. Comments on « KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease ». *Kidney Int*. sept 2013;84(3):622-623.
46. Witte EC, Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Bakker SJL, de Jong PE, Gansevoort R. First morning voids are more reliable than spot urine samples to assess microalbuminuria. *J Am Soc Nephrol*. févr 2009;20(2):436-443.
47. Atkins RC, Briganti EM, Zimmet PZ, Chadban SJ. Association between albuminuria and proteinuria in the general population: the AusDiab Study. *Nephrol Dial Transplant*. oct 2003;18(10):2170-2174.
48. Springberg PD, Garrett LE, Thompson AL, Collins NF, Lordon RE, Robinson RR. Fixed and reproducible orthostatic proteinuria: results of a 20-year follow-up study. *Ann Intern Med*. oct 1982;97(4):516-519.
49. Mogensen CE. Microalbuminuria and kidney function. Notes on methods, interpretation, and classification. In: Lerner J. & Pohl S.L. *Methods in Diabetes Research, Volume II: Clinical Methods*. John Wiley & Sons; 1986. p. 611-622.
50. Hillege HL, Janssen WM, Bak AA, Diercks GF, Grobbee DE, Crijs HJ, et al. Microalbuminuria is common, also in a nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity. *J Intern Med*. juin 2001;249(6):519-526.
51. Weir MR. Microalbuminuria and cardiovascular disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. mai 2007;2(3):581-590.
52. Brantsma AH, Bakker SJL, de Zeeuw D, de Jong PE, Gansevoort RT, PREVEND Study Group. Extended prognostic value of urinary albumin excretion for cardiovascular events. *J Am Soc Nephrol*. sept 2008;19(9):1785-1791.
53. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 12 juin 2010;375(9731):2073-2081.
54. Grams ME, Garg AX, Lentine KL. Kidney-Failure Risk Projection for the Living Kidney-Donor Candidate. *N Engl J Med*. 26 mai 2016;374(21):2094-2095.
55. Brenner BM, Lawler EV, Mackenzie HS. The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. *Kidney Int*. juin 1996;49(6):1774-1777.
56. Garg AX, Muirhead N, Knoll G, Yang RC, Prasad GVR, Thiessen-Philbrook H, et al. Proteinuria and reduced kidney function in living kidney donors: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Kidney Int*. nov 2006;70(10):1801-1810.
57. Li SS, Huang YM, Wang M, Shen J, Lin BJ, Sui Y, et al. A meta-analysis of renal outcomes in living kidney donors. *Medicine*. juin 2016;95(24):11p.
58. Ibrahim HN, Foley RN, Reule SA, Spong R, Kukla A, Issa N, et al. Renal Function Profile in White Kidney Donors: The First 4 Decades. *J Am Soc Nephrol*. sept 2016;27(9):2885-2893.
59. Lentine KL, Schnitzler MA, Garg AX, Xiao H, Axelrod D, Tuttle-Newhall JE, et al. Race, Relationship and Renal Diagnoses After Living Kidney Donation. *Transplantation*. août 2015;99(8):1723-1729.
60. Grupper A, Angel Y, Baruch A, Schwartz IF, Schwartz D, Nakache R, et al. Long term metabolic and renal outcomes of kidney donors compared to controls with excellent kidney function. *BMC Nephrol*. janv 2019;20(1):11p.
61. Agence de la biomédecine. Recommandations formalisées d'experts sur le prélèvement et la greffe à partir de donneur vivant. Paris: Medi-Text; 2009. 189p.
62. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). Guide to the quality and safety of organs for transplantation. Europe: Conseil de l'Europe, 2022. 694p
63. Mohr DN, Offord KP, Owen RA, Melton LJ. Asymptomatic microhematuria and urologic disease. A population-based study. *JAMA*. juil 1986;256(2):224-229.
64. Koushik R, Garvey C, Manivel JC, Matas AJ, Kasiske BL. Persistent, asymptomatic, microscopic hematuria in prospective kidney donors. *Transplantation*. nov 2005;80(10):1425-1429.
65. Kido R, Shibagaki Y, Iwadoh K, Nakajima I, Fuchinoue S, Fujita T, et al. Persistent glomerular hematuria in living kidney donors confers a risk of progressive kidney disease in donors after heminephrectomy. *Am J Transplant*. juil 2010;10(7):1597-1604.

66. Kumar V, Saha M, Hanaway M, Locke J, Julian B, Gaston R. Very Low Levels of Microscopic Hematuria in Potential Living Kidney Donors Is Associated with Pathology That Precludes Donation. *Transplantation*. juil 2018;102(Supplement 7):p.138.
67. Vadelin N, Stankovic A, Renneke HG, Singh AK. Accepting prospective kidney donors with asymptomatic urinary abnormalities: are we shooting in the dark? *Kidney Int*. janv 2007;71(2):173-177.
68. Schroder FH. Microscopic haematuria. *BMJ*. 9 juill 1994;309(6947):70-72.
69. Yamagata K, Yamagata Y, Kobayashi M, Koyama A. A long-term follow-up study of asymptomatic hematuria and/or proteinuria in adults. *Clin Nephrol*. mai 1996;45(5):281-288.
70. Nieuwhof C, Doorenbos C, Grave W, de Heer F, de Leeuw P, Zeppenfeldt E, et al. A prospective study of the natural history of idiopathic non-proteinuric hematuria. *Kidney Int*. janv 1996;49(1):222-225.
71. Nison L & Colin P. Hématurie [en ligne]. In: *Référentiel du Collège d'urologie*. 5<sup>ème</sup> édition. 2020. Disponible: <https://www.urofrance.org/lafu-academie/formation-du-college/referentiel-du-college-durologie-5eme-edition/chapitre-14-hematurie/>
72. Khadra MH, Pickard RS, Charlton M, Powell PH, Neal DE. A prospective analysis of 1,930 patients with hematuria to evaluate current diagnostic practice. *J Urol*. févr 2000;163(2):524-527.
73. Edwards TJ, Dickinson AJ, Natale S, Gosling J, McGrath JS. A prospective analysis of the diagnostic yield resulting from the attendance of 4020 patients at a protocol-driven haematuria clinic. *BJU Int*. févr 2006;97(2):301-305.
74. Lentine K, Concepcion B, Lerma E. *Living Kidney Donation : Best Practices in Evaluation, Care and Follow-up*. Springer; 2021. 378p.
75. Kido R, Shibagaki Y, Iwadoh K, Nakajima I, Fuchinoue S, Fujita T, et al. Persistent Glomerular Hematuria in Living Kidney Donors Confers a Risk of Progressive Kidney Disease in Donors After Heminephrectomy: Risk for Kidney Disease in Donors with Hematuria. *Am J Transpl*. mars 2010;10(7):1597-1604.
76. Kim BS, Kim YK, Shin YS, Kim YO, Song HC, Kim YS, et al. Natural History and Renal Pathology in Patients with Isolated Microscopic Hematuria. *Korean J Intern Med*. 2009;24(4):356-361.
77. Vivante A. Persistent Asymptomatic Isolated Microscopic Hematuria in Israeli Adolescents and Young Adults and Risk for End-Stage Renal Disease. *JAMA*. 17 août 2011;306(7):729-736.
78. Gibson J, Fieldhouse R, Chan MMY, Sadeghi-Alavijeh O, Burnett L, Izzi V, et al. Prevalence Estimates of Predicted Pathogenic COL4A3-COL4A5 Variants in a Population Sequencing Database and Their Implications for Alport Syndrome. *J Am Soc Nephrol*. sept 2021;32(9):2273-2290.
79. Kelly JD, Fawcett DP, Goldberg LC. Assessment and management of non-visible haematuria in primary care. *BMJ*. janv 2009;338.
80. Daudon M. Épidémiologie actuelle de la lithiase rénale en France. *Ann Urol*. déc 2005;39(6):209-231.
81. El-Zoghby ZM, Lieske JC, Foley RN, Bergstralh EJ, Li X, Melton LJ, et al. Urolithiasis and the risk of ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol*. sept 2012;7(9):1409-1415.
82. Lorenz EC, Lieske JC, Vrtiska TJ, Krambeck AE, Li X, Bergstralh EJ, et al. Clinical characteristics of potential kidney donors with asymptomatic kidney stones. *Nephrol Dial Transplant*. août 2011;26(8):2695-2700.
83. Goldfarb DS. The search for monogenic causes of kidney stones. *J Am Soc Nephrol*. mars 2015;26(3):507-510.
84. Olsburgh J, Thomas K, Wong K, Bultitude M, Glass J, Rottenberg G, et al. Incidental renal stones in potential live kidney donors: prevalence, assessment and donation, including role of ex vivo ureteroscopy. *BJU Int*. mai 2013;111(5):784-792.
85. Strang AM, Lockhart ME, Kenney PJ, Amling CL, Urban DA, El-Galley R, et al. Computerized tomographic angiography for renal donor evaluation leads to a higher exclusion rate. *J Urol*. mai 2007;177(5):1826-1829.
86. Rule AD, Lieske JC, Li X, Melton LJ, Krambeck AE, Bergstralh EJ. The ROKS nomogram for predicting a second symptomatic stone episode. *J Am Soc Nephrol*. déc 2014;25(12):2878-2886.
87. QxMD. ROKS - Recurrence Of Kidney Stone (2014) [En ligne]. 2014. [cité 25 juillet 2023]. Disponible: [https://qxmd.com/calculate/calculator\\_3/roks-recurrence-of-kidney-stone-2014](https://qxmd.com/calculate/calculator_3/roks-recurrence-of-kidney-stone-2014)
88. Jungers P, Joly D, Blanchard A, Courbebaisse M, Knebelmann B, Daudon M. Lithiases rénales héréditaires monogéniques : récents acquis diagnostiques et thérapeutiques. *Nephrol Ther*. juil 2008;4(4):231-255.
89. Abramowicz D, Cochat P, Claas FHJ, Heemann U, Pascual J, Dudley C, et al. European Renal Best Practice Guideline on kidney donor and recipient evaluation and perioperative care. *Nephrol Dial Transplant*. nov 2015;30(11):1790-1797.
90. Kasiske BL, Ravenscraft M, Ramos EL, Gaston RS, Bia MJ, Danovitch GM. The evaluation of living renal transplant donors: clinical practice guidelines. *Ad Hoc Clinical Practice Guidelines Subcommittee of the Patient Care and Education Committee of the American Society of Transplant Physicians*. *J Am Soc Nephrol*. nov 1996;7(11):2288-2313.
91. Delmonico F & Council of the Transplantation Society. A Report of the Amsterdam Forum On the Care of the Live Kidney Donor: Data and Medical Guidelines. *Transplantation*. mars 2005;79(6 Suppl): 53-66.
92. Serur D. Donors with stones [En ligne] *AST Live Donor Community of Practice*; 2021. 2p. Disponible sur: <https://www.myast.org/sites/default/files/pdf/Chapter%206%20%20Donors%20with%20stones.pdf>
93. Daudon M, Bader CA, Jungers P. Urinary calculi: review of classification methods and correlations with etiology. *Scanning Microsc*. sept 1993;7(3):1081-1104.
94. Haymann JP, Daudon M, Normand M, Hoznek A, Meria P, Traxer O. Bilan métabolique et prise en charge médicale de la lithiase : une mise au point du CLAFU. *Prog Urol*. janv 2014;24(1):9-12.

95. Rydberg J, Kopecky KK, Tann M, Persohn SA, Leapman SB, Filo RS, et al. Evaluation of prospective living renal donors for laparoscopic nephrectomy with multisection CT: the marriage of minimally invasive imaging with minimally invasive surgery. *Radiographics*. oct 2001;21 (Suppl 1):223-236.
96. Serur D, Charlton M, Juluru K, Salama G, Locastro E, Bretzlaff G, et al. Long term follow up of kidney donors with asymptomatic renal stones. *Nephrology*. août 2017;22(8):649-651.
97. Kang HW, Lee SK, Kim WT, Kim YJ, Yun SJ, Lee SC, et al. Natural history of asymptomatic renal stones and prediction of stone related events. *J Urol*. mai 2013;189(5):1740-1746.
98. Sener NC, Bas O, Sener E, Zengin K, Ozturk U, Altunkol A, et al. Asymptomatic lower pole small renal stones: shock wave lithotripsy, flexible ureteroscopy, or observation? A prospective randomized trial. *Urology*. janv 2015;85(1):33-37.
99. Ganpule A, Vyas JB, Sheladia C, Mishra S, Ganpule SA, Sabnis RB, et al. Management of urolithiasis in live-related kidney donors. *J Endourol*. févr 2013;27(2):245-250.
100. Sarier M, Duman I, Yuksel Y, Tekin S, Ozer M, Yucetin L, et al. Ex vivo stone surgery in donor kidneys at renal transplantation. *Int J Urol*. oct 2018;25(10):844-847.
101. Reeves T, Agarwal V, Somani BK. Donor and post-transplant ureteroscopy for stone disease in patients with renal transplant: evidence from a systematic review. *Curr Opin Urol*. sept 2019;29(5):548-555.
102. Schade GR, Wolf JS, Faerber GJ. Ex-vivo ureteroscopy at the time of live donor nephrectomy. *J Endourol*. sept 2011;25(9):1405-1409.
103. Basiri A, Nikoobakht MR, Simforoosh N, Hosseini Moghaddam SMM. Ureteroscopic management of urological complications after renal transplantation. *Scand J Urol Nephrol*. janv 2006;40(1):53-56.
104. Devasia A, Chacko N, Gnanaraj L, Cherian R, Gopalakrishnan G. Stone-bearing live-donor kidneys for transplantation. *BJU Int*. févr 2005;95(3):394-397.
105. Branchereau J, Thuret R, Kleinclauss F, Timsit MO. Lithiase urinaire chez le patient transplanté rénal. *Prog Urol*. nov 2016;26(15):1083-1087.
106. Timsit MO, Lalloué F, Bayramov A, Taylor M, Billaut C, Legendre C, et al. Should routine pyeloureterostomy be advocated in adult kidney transplantation? A prospective study of 283 recipients. *J Urol*. nov 2010;184(5):2043-2048.
107. Verrier C, Bessede T, Hajj P, Aoubid L, Eschwege P, Benoit G. Decrease in and management of urolithiasis after kidney transplantation. *J Urol*. mai 2012;187(5):1651-1655.
108. Sarier M, Duman I, Yuksel Y, Tekin S, Demir M, Arslan F, et al. Results of minimally invasive surgical treatment of allograft lithiasis in live-donor renal transplant recipients: a single-center experience of 3758 renal transplantations. *Urolithiasis*. juin 2019;47(3):273-278.
109. Kim IK, Tan JC, Lapasia J, Elihu A, Busque S, Melcher ML. Incidental kidney stones: a single center experience with kidney donor selection. *Clin Transplant*. juil 2012;26(4):558-563.
110. Harraz AM, Kamal AI, Shokeir AA. Urolithiasis in renal transplant donors and recipients: An update. *Int J Surg*. déc 2016;36(Pt D):693-697.
111. Martin G, Sundaram CP, Sharfuddin A, Govani M. Asymptomatic urolithiasis in living donor transplant kidneys: initial results. *Urology*. juil 2007;70(1):2-5.
112. Sarier M, Duman I, Callioglu M, Soylyu A, Tekin S, Turan E, et al. Outcomes of Conservative Management of Asymptomatic Live Donor Kidney Stones. *Urology*. août 2018;118:43-46.

## 5.3. Aspects génétiques chez le donneur vivant

Aude Servais, Émilie Cornec-Le Gall, Laurence Heidet, Bertrand Knebelmann, Véronique Frémeaux-Bacchi, Guillaume Dorval, Corinne Antignac, Sandrine Lemoine, Laurent Mesnard, Gonzalo de Luna

### 5.3.1. Polymorphisme *APOL1* et don du vivant

L'incidence de l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) et celle de l'insuffisance rénale terminale attribuée à l'hypertension sont plus élevées chez les patients d'origine afro-américaine que chez les patients d'origine caucasienne. Ce surrisque est en lien avec des polymorphismes à risque du gène *APOL1* à l'état homozygote ou hétérozygote composite, polymorphismes appelés G1 et G2 [1]. Dans la population générale, un polymorphisme à risque d'*APOL1* est présent chez 13 % des sujets d'origine afro-américaine [2]. Ce polymorphisme est également associé à un risque accru de développer une hyalinose segmentaire et focale (HSF), une néphropathie associée au VIH et une maladie rénale en lien avec un lupus [3,4]. En France, une association significative est également retrouvée entre la présence d'un polymorphisme à risque *APOL1* à l'état homozygote ou hétérozygote composite et le développement d'une HSF chez les patients d'origine antillaise et chez les patients originaires d'Afrique de l'Ouest [5,6]. Ces patients ont une moins bonne survie rénale que ceux ne présentant pas ce polymorphisme, qu'ils aient une maladie rénale attribuée à l'hypertension, une HSF ou une néphropathie associée au VIH [3,7,8]. Dans ce contexte, il est important de noter que tous les individus ayant un polymorphisme à risque *APOL1* ne vont pas développer une maladie rénale chronique et qu'un second évènement environnemental, infectieux ou immun est nécessaire à l'apparition de manifestations cliniques [9].

Dans le cadre de la transplantation rénale, le génotype du receveur ne semblait pas, dans les études initiales, influencer la survie du greffon, mais ces résultats ont été remis en cause récemment [10,11]. Un polymorphisme à risque *APOL1* chez le donneur influence négativement la survie du greffon, mais ce risque ne contre-indique pas la greffe compte tenu des risques liés à l'attente en dialyse [12].

Aux États-Unis, un risque accru de développer une IRCT au cours du suivi a été montré chez les donneurs de rein d'origine africaine par rapport aux donneurs caucasiens (à 15 ans, 74,7 pour 10 000 vs 22,7 pour 10 000, respectivement) [13]. Ce risque est particulièrement important chez les hommes.

Une étude de cohorte observationnelle a analysé le devenir de donneurs d'origine afro-américaine ayant donné un rein entre 1993 et 2010 [14] : 14 % d'entre eux avaient un polymorphisme à risque *APOL1*, chiffre similaire à celui de la population générale d'origine afro-américaine et 78 % étaient affiliés au receveur au premier degré. Avant le don, le débit de filtration glomérulaire (DFG) des donneurs ayant un polymorphisme à risque *APOL1* était de 10 ml/min inférieur à celui des donneurs à faible risque, même s'il était normal, et cette différence se retrouvait après le don, après un suivi médian de 12 ans. Dans le groupe à risque, une proportion plus importante de donneurs avait un DFG inférieur à 60 ml/min, et même inférieur à 45 ml/min, que dans le groupe à faible risque (58 % vs 34 % et 15 % vs 3 %, respectivement). Deux donneurs ayant un polymorphisme à risque (11 %) ont évolué vers l'IRCT après 10 et 18 ans de suivi alors qu'il n'y en avait aucun dans l'autre groupe. Le taux de déclin du DFG après le don était plus élevé chez les donneurs à risque par rapport à ceux ayant un risque faible. En revanche, ce taux n'était pas influencé par le don si on se réfère à des populations contrôles. Le suivi de la cohorte de donneurs vivants APOLLO aux États-Unis permettra de préciser ces données [15]. Un donneur ayant un polymorphisme *APOL1* à risque peut aussi développer suite au don une HSF avec protéinurie et évoluer vers l'IRCT comme cela a été rapporté [16].

Dans ce contexte, compte tenu du risque accru de développer une IRCT après le don, nous recommandons de proposer à tous les donneurs d'origine africaine ou antillaise, quel que soit leur âge, un test pour les polymorphismes *APOL1* et de contre-indiquer le don en cas de polymorphisme à risque à l'état homozygote ou hétérozygote composite. Néanmoins, une discussion peut être proposée au cas par cas chez les candidats au don de plus de 60 ans en l'absence d'albuminurie. Il convient de rappeler qu'une minorité des donneurs sera porteuse de ce polymorphisme à risque (environ 13 %) [17]. Certains s'inquiètent du risque de discrimination et d'exacerbation des disparités raciales que cette exploration génétique pourrait engendrer



[18]. Cependant, une étude américaine a montré que 72 % des donneurs et patients concernés étaient en faveur de réaliser un test génétique et d'en connaître les résultats, ce qui influencerait leur décision [19].

### 5.3.2. Polykystose rénale autosomique dominante

La transplantation rénale à partir d'un donneur vivant est le traitement de suppléance de choix chez les patients atteints de polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD). Le déclin progressif de la fonction rénale permet de procéder à l'évaluation du receveur et des candidats donneurs avant qu'il ne soit nécessaire de débiter le traitement de suppléance, rendant théoriquement possible la réalisation d'une transplantation préemptive. Chez les patients atteints de PKRAD, l'âge médian à l'introduction du traitement de suppléance est de 62 ans [20]. En France, les patients atteints de PKRAD représentaient 5,9 % des individus débutant un traitement de suppléance en 2020 [21]. Les deux gènes principaux impliqués dans la PKRAD sont le gène *PKD1* (environ 78 % des familles) et le gène *PKD2* (environ 15 %). Plusieurs autres gènes ont été associés à des formes atypiques de polykystose rénale au cours des dernières années : les variants monoalléliques d'*IFT140* donnent lieu à un tableau de maladie kystique moins sévère, avec de multiples gros kystes et une altération modérée et tardive de la fonction rénale (environ 2 %) [22]. Plusieurs gènes impliqués dans les mécanismes de maturation protéique dans le réticulum endoplasmique ont également été associés à des formes atypiques de PKRAD : *GANAB*, *DNAJB11*, *ALG5*, *ALG8* [23–26]. Enfin, d'autres maladies kystiques héréditaires peuvent occasionnellement mimer un tableau de PKRAD, soulignant l'intérêt du diagnostic génétique, notamment en cas de présentations radiologique, clinique atypiques ou d'histoire familiale atypique : notamment *HNF1B* (syndrome kystes rénaux et diabète), *OFD1* (syndrome oculofaciodigital de type 1), *COL4A1* (syndrome HANAC – *Hereditary Angiopathy with Nephropathy, Aneurysms and Muscle Cramps*), *PKHD1* (polykystose rénale autosomique récessive) [27]. L'âge médian de nécessité d'un traitement de suppléance varie fortement en fonction des caractéristiques génétiques : les âges médians d'IRCT sont respectivement de 55 ans chez les patients présentant un variant tronquant de *PKD1*, de 67 ans chez les patients porteurs de variants non-tronquant de *PKD1* et de 78 ans en cas de variants pathogènes *PKD2*. Chez un individu ayant une histoire familiale positive de PKRAD (diagnostic de PKRAD chez l'un des parents), le diagnostic de PKRAD repose sur l'utilisation de critères échographiques âge-dépendants [28]. L'exclusion du diagnostic de PKRAD chez un apparenté à risque familial de PKRAD peut se faire sur la base de critères échographiques après l'âge de 40 ans (moins de 2 kystes rénaux) ou en recourant à l'IRM (la présence de moins de 5 kystes millimétriques en IRM après l'âge de 20 ans permet d'exclure le diagnostic de PKRAD [28,29]. Il est important de souligner que ces critères ne peuvent être utilisés qu'en cas d'histoire familiale de PKRAD *typique*. L'alternative est le diagnostic génétique qui permet d'exclure le diagnostic de PKRAD chez les individus à risque à condition que le variant pathogène familial en cause ait été préalablement identifié. Dans le cas des formes atypiques de PKRAD non *PKD1* ou *PKD2*, seule la génétique permet d'exclure le diagnostic chez les apparentés à risque. Le diagnostic de néphropathie kystique *DNAJB11* a occasionnellement été porté après le don de rein, suite à la visualisation de dizaines de microkystes sur le rein lors du prélèvement, justifiant la réalisation d'une étude génétique de la donneuse et la receveuse en post-transplantation. Le diagnostic de « néphropathie hypertensive » avait été porté chez la receveuse de 72 ans et le scanner injecté réalisé en pré-don chez sa fille de 42 ans n'avait pas permis de mettre en évidence de microkystes [30]. Cette situation, heureusement très rare, illustre l'importance d'une évaluation très attentive de la néphropathie initiale.

**Point pratique 1.** Chez les individus candidats au don de rein et à risque familial de PKRAD, la présence de moins de 2 kystes en échographie après l'âge de 40 ans, ou de moins de 5 kystes rénaux millimétriques en IRM après l'âge de 20 ans, ou l'absence de dépistage du variant pathogène familial permettent d'exclure le diagnostic de PKRAD.

**Point pratique 2.** La réalisation d'un diagnostic génétique de PKRAD (panel NGS : maladies kystiques rénales) chez les individus atteints de PKRAD en amont du stade de suppléance est un prérequis à l'étude génétique des candidats donneurs.

**Point pratique 3.** Quand le receveur n'a pas d'antécédents familiaux, quand la présentation familiale est atypique, ou encore quand la présentation clinique chez le receveur est atypique (exemple : petits reins polykystiques), une étude génétique doit être réalisée chez le receveur puis, en cas d'identification du variant

en cause, chez les candidats donneurs apparentés. Les critères diagnostiques basés sur l'imagerie ne peuvent être utilisés que dans les formes typiques de PKRAD (*PKD1/PKD2*).

Une autre situation est celle de l'identification de kystes rénaux chez un individu candidat au don de rein, en dehors de toute histoire familiale de PKRAD. L'identification de kystes rénaux multiples doit conduire à la réalisation d'une enquête familiale approfondie (échographies abdominales chez les apparentés au premier degré, voire IRM abdominale pour les personnes de moins de 40-50 ans, permettant de dépister des kystes millimétriques). La réalisation d'une étude génétique (panel NGS : maladies rénales kystiques) doit être discutée en fonction du nombre de kystes identifiés. Une étude menée chez près de 2 000 candidats au don de rein (individus atteints de PKRAD exclus), évalués par scanner avec injection de produit de contraste, a rapporté que le 97,5<sup>e</sup> percentile du nombre de kystes rénaux de taille supérieure à 5 mm était de 10 et 4 pour les hommes et femmes de 60 à 69 ans, de 5 et 3 pour les hommes et femmes de 50 à 59 ans, de 3 et 2 pour les hommes et femmes de 40 à 49 ans, de 2 pour les individus de 30 à 39 ans et de 1 pour les individus de 15 à 29 ans (Tableau 5.9) [31]. Si le nombre de kystes rénaux identifiés chez un candidat donneur est supérieur à ces seuils, il est raisonnable de ne pas procéder au don et de réaliser une étude génétique.

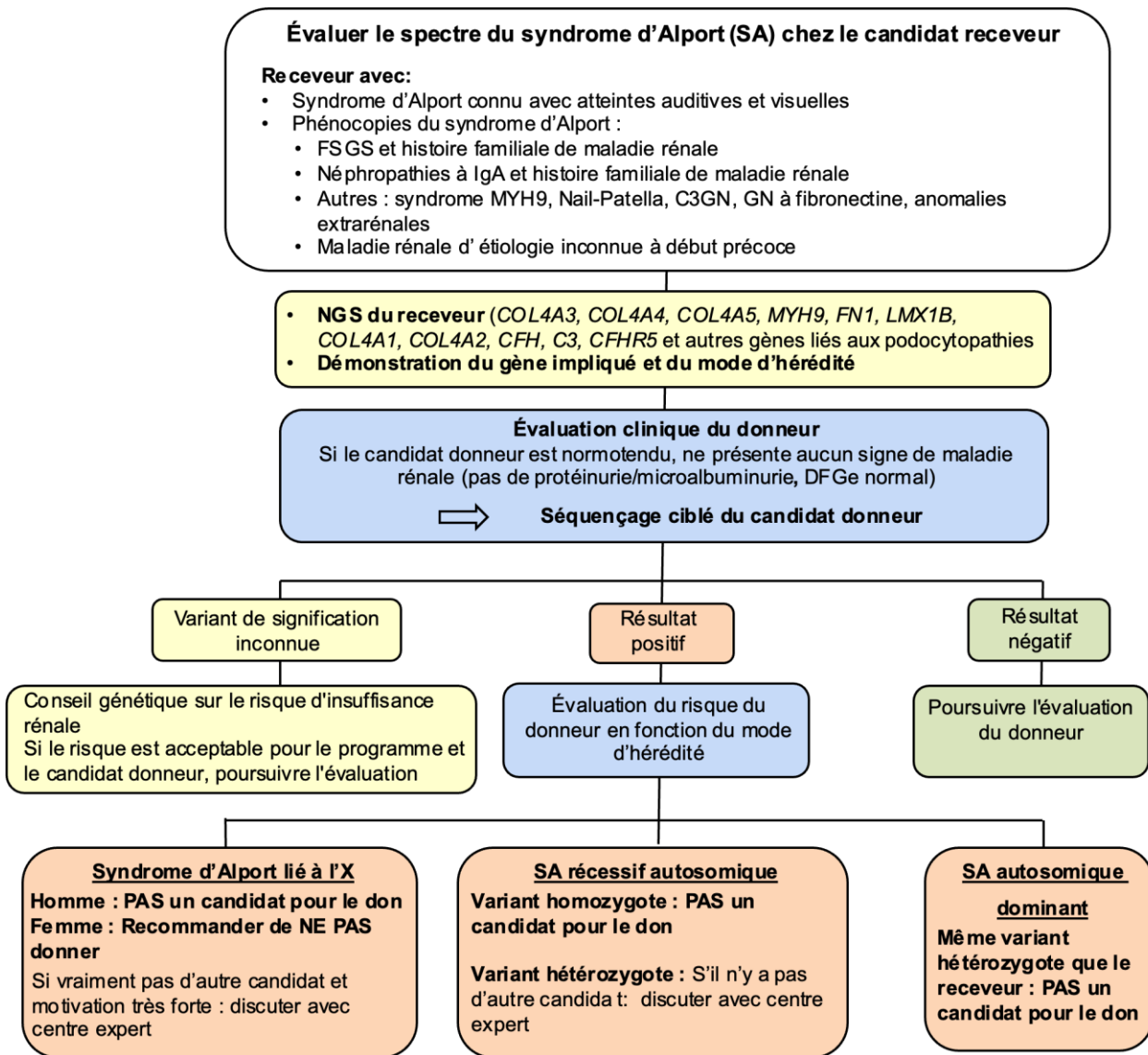
**Tableau 5.9 : Limite supérieure pour le nombre de kystes corticaux et médullaires de taille  $\geq 5$  mm par groupe d'âges**

	Nombre de kystes dans les deux reins		Nombre de kystes dans le rein ayant le plus de kystes	
	Homme	Femme	Homme	Femme
<b>15 à 29 ans (n = 256)</b>	1	1	1	1
<b>30 à 39 ans (n = 491)</b>	2	2	2	2
<b>40 à 49 ans (n = 598)</b>	3	2	2	2
<b>50 à 59 ans (n = 409)</b>	5	3	5	2
<b>60 à 69 ans (n = 171)</b>	10	4	7	4

Valeur indiquée au 97,5<sup>e</sup> percentile parmi 1 925 donneurs âgés de 18 à 69 ans.

### 5.3.3. Syndrome d'Alport et don du vivant apparenté

Il s'agit d'une néphropathie glomérulaire caractérisée par la présence d'une hématurie, microscopique ou macroscopique, permanente ou intermittente, suivie de l'apparition d'une albuminurie puis d'une insuffisance rénale, souvent associée à une surdité de perception d'apparition progressive et parfois d'anomalies oculaires pouvant toucher le cristallin, la rétine ou la cornée. Les diagnostics différentiels sont principalement la néphropathie à IgA et les glomérulopathies associées aux variations pathogènes *MYH9* (Figure 5.9). Trois modes de transmission du syndrome d'Alport sont connus : dominant lié à l'X (associé à des variations pathogènes du gène *COL4A5*), autosomique récessif et autosomique dominant (associé respectivement à des variations bi-alléliques et monoalléliques des gènes *COL4A3* ou *COL4A4*) [32–34]. Il existe des formes apparemment sporadiques en lien avec des variations *de novo* [35]. Le diagnostic repose sur l'histoire familiale, l'étude de la biopsie rénale en microscopie électronique (membrane basale irrégulièrement épaissie et/ou mince, ce dernier aspect pouvant être observé dans le syndrome d'Alport et dans l'hématurie familiale bénigne), l'étude de l'expression des chaînes alpha du collagène de type IV dans les membranes basales cutanées et rénales (mais une expression parfaitement normale n'élimine pas le diagnostic) et l'étude moléculaire. L'étude de la biopsie rénale en microscopie optique ne montre pas de lésion spécifique (parenchyme subnormal, hypertrophie des podocytes, aspect rigide de la paroi capillaire, scléro-hyalinose segmentaire du floculus, lésions plus ou moins étendues de fibrose interstitielle, amas de lipophages). Le diagnostic moléculaire est parfois le seul examen permettant de faire le diagnostic de certitude et il est indispensable avant d'envisager un don du vivant apparenté afin de préciser le gène porteur de la (des) variation(s) pathogène(s) et donc le mode de transmission de la maladie.



**Figure 5.9 : Approche du dépistage génétique des candidats donneurs vivants apparentés du spectre du syndrome d'Alport [35a]**

### 5.3.3.1. Syndrome d'Alport lié à l'X

C'est la forme la plus fréquente associée à des variations pathogènes dans le gène *COL4A5*. La maladie est plus sévère chez les patients de sexe masculin (pénétrance complète, IRCT à un âge variable, en moyenne de 25 à 37 ans) [36,37] que chez les patientes (présentant presque toujours une hématurie et fréquemment une protéinurie pendant les grossesses, et une progression vers l'IRCT dans 30 % des cas à l'âge de 60 ans, dans une cohorte de patientes européennes ayant un suivi médical) [38]. En dehors des formes avec variation *de novo*, la variation des garçons atteints a été héritée de leur mère. Toutes les filles d'un homme atteint portent la variation à l'état hétérozygote. Les sœurs d'un homme atteint ont 50 % de risque de porter la variation. Dans les familles avec uniquement des femmes atteintes, le mode de transmission lié à l'X peut être difficile à distinguer d'un mode autosomique dominant. La plupart (80 %) des variations (ou variants du nombre de copies) sont identifiées par le séquençage des régions codantes du gène *COL4A5* et/ou la technique d'amplification multiplex de sondes dépendant d'une ligation (MLPA – *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*), les variations étant bien vues en séquençage à haut débit ciblé. Les variations introniques entraînant des anomalies d'épissage peuvent être identifiées par séquençage des ARN de fibroblastes cutanés ou de cellules épithéliales urinaires. En l'absence d'anomalie moléculaire détectée, l'absence d'expression de la chaîne alpha5 (IV) dans la membrane basale dermo-épidermique permet d'affirmer le

diagnostic et le mode de transmission lié à l'X. Son interprétation peut cependant être difficile, notamment chez les femmes hétérozygotes.

Pour ce qui concerne le don, les femmes porteuses de la variation sont à risque de développer une insuffisance rénale et ne sont donc pas de bons candidats au don. Certaines équipes [39] recommandent toutefois d'accepter le don de femmes âgées de plus de 55 ans présentant une hématurie sans microalbuminurie significative et ayant reçu une information éclairée complète. L'intérêt de la biopsie rénale à la recherche de lésions glomérulaires, notamment de la membrane basale glomérulaire en microscopie électronique, reste discuté [40].

### **5.3.3.2. Syndrome d'Alport récessif autosomique**

Ce syndrome est dû à des variations bi-alléliques dans le gène *COL4A3* ou dans le gène *COL4A4*. La maladie est aussi sévère chez les filles et chez les garçons avec une progression précoce (en moyenne vers l'âge de 20 ans) vers l'IRCT, mais des évolutions beaucoup plus tardives ont également été rapportées [41]. L'expression de la chaîne alpha5 (IV) dans la membrane basale dermo-épidermique est normale, alors qu'elle peut être absente dans la membrane basale glomérulaire (inconstant). La majorité des variations/variants du nombre de copies pathogènes sont identifiées par le séquençage des régions codantes (+/- étude en MLPA, les variations sont bien vues en séquençage à haut débit ciblé). Dans les cas où une seule variation hétérozygote est identifiée, il peut parfois être difficile de savoir s'il s'agit d'une forme autosomique récessive avec une variation non identifiée ou d'une forme autosomique dominante. Les parents des patients atteints sont porteurs d'une variation *COL4A3* ou *COL4A4* à l'état hétérozygote. Les frères et sœurs non atteints de la maladie peuvent être porteurs hétérozygotes comme les parents ou non porteurs (25 %). Les individus porteurs hétérozygotes présentent le plus souvent une hématurie isolée, mais peuvent dans certains cas développer une protéinurie et parfois une insuffisance rénale (comme dans le syndrome d'Alport autosomique dominant, voir plus bas : 5.3.3.3) [42]. L'enquête familiale est fondamentale pour établir le phénotype des ascendants porteurs de la variation du candidat. L'aide de bases de données et d'un centre de référence est indispensable. Les candidats au don porteurs d'une variation hétérozygote devront donc avoir une exploration complète, ceux présentant une hématurie sans albuminurie significative et ayant reçu une information éclairée complète pourront être donneurs. L'intérêt de la biopsie rénale reste discuté [40].

### **5.3.3.3. Syndrome d'Alport autosomique dominant**

Il s'agit d'une situation clinique relativement fréquente et de plus en plus identifiée, causée par des variations hétérozygotes dans le gène *COL4A3* ou dans le gène *COL4A4* [42a]. Ces variations sont assez fréquentes (1 %) dans la population générale [42b]. Elles sont pathogènes lorsqu'elles sont bi-alléliques (et alors responsables de formes autosomiques récessives), mais leur impact lorsqu'elles sont monoalléliques est variable. Elles peuvent n'être associées à aucun phénotype. Le plus souvent, elles sont associées à une hématurie microscopique isolée et à des membranes basales glomérulaires minces en microscopie électronique. Plus rarement, elles sont associées à une pathologie glomérulaire de progression assez tardive (50-70 ans) vers l'insuffisance rénale avec le plus souvent un aspect de hyalinose segmentaire et focale sur la biopsie rénale [42c] avec ou sans syndrome néphrotique. On parle alors de syndrome d'Alport autosomique dominant. Il existe une grande variabilité intrafamiliale. Compte tenu de la fréquence des insuffisances rénales de cause inconnue de l'adulte après l'âge de 40 ans et de la fréquence des variations hétérozygotes *COL4A3-COL4A4*, il peut être très difficile de déterminer, lorsqu'une variation est identifiée dans un contexte de néphropathie glomérulaire d'évolution relativement tardive, si la variation est causale ou non (ou si la variation contribue au phénotype). L'étude de la coségrégation de la variation dans la famille, en particulier chez des individus plus âgés, associée à la caractérisation du phénotype de ces individus (fonction rénale, protéinurie, hématurie, biopsie rénale...) sera déterminante pour mieux classer la variation et son lien de causalité avec la maladie rénale. Si l'enquête familiale est en faveur du caractère pathogène, à l'état hétérozygote, de la variation, les candidats au don porteurs de la variation (parfois n'ayant pas encore développé de protéinurie ni d'insuffisance rénale, car plus jeunes) ne devront pas être retenus. Dans de nombreux cas, l'enquête familiale n'est pas réalisable et il n'est pas possible de conclure formellement. Les donneurs porteurs de la variation devront être récusés. L'avis d'un centre expert est indispensable.

### 5.3.4. Microangiopathies thrombotiques et don du vivant

Les microangiopathies thrombotiques (MAT) sont caractérisées par la présence d'une thrombopénie plus ou moins sévère et d'une anémie hémolytique mécanique avec différents niveaux d'atteinte d'organes, dont le rein. Il n'existe pas d'anomalie concurrente de type coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ou trouble de l'hémostase. Ces maladies peuvent mener à l'IRCT et la transplantation. Des anomalies de la voie alterne du complément sont impliquées dans les formes de MAT avec syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa). Ce dernier est un diagnostic d'exclusion après avoir éliminé d'autres causes de MAT secondaires et vérifié la normalité de l'ADAMTS13 et l'absence de shigatoxine dans les selles par PCR [43]. Nous n'évoquerons pas la possibilité de récurrence de syndrome des antiphospholipides en post-greffe avec MAT ni l'existence de maladies immunes et acquises chez le receveur par anticorps anti-facteur H responsable de MAT et pouvant récidiver sur le greffon [44].

#### **MAT complément-dépendante (CFH, CFI, C3, CD46, CFB) : recherche de variations génétiques augmentant le risque de MAT**

Les anomalies génétiques associées au système de la voie alterne du complément et à une MAT constituent des maladies à expressivité et pénétrance variables que l'on peut comparer plus à des facteurs de risque de MAT qu'à une vraie maladie mendélienne classique. Différents facteurs favorisent le déclenchement de l'épisode de MAT (grossesse, infection par shigatoxine, COVID19...). Le don du vivant, de par l'intervention chirurgicale associée, reste un facteur déclenchant possible pour les donneurs porteurs de variants à risque de la voie alterne [43].

De même, les receveurs porteurs de variants à risque peuvent récidiver leur MAT sur le greffon rénal. Le pronostic était sombre avant l'arrivée des bloqueurs du C5. Environ 50-70 % des SHUa sont porteurs de variants hétérozygotes à risque dans les gènes du complément (*CFH*, *CFI*, *C3*, *CD46*, *CFB*). L'activation de la voie alterne du complément avec baisse du C3 n'est pas un critère discriminant ni spécifique de ces anomalies moléculaires pathogènes sous-jacentes. Les dosages quantitatifs des *CFH*, *CFI*, *C3*, ne démasquent pas un défaut qualitatif. Seule l'absence d'anomalie moléculaire avec les limites des techniques actuelles diminue le risque de MAT pour le receveur et, *a fortiori*, le donneur [45].

Les gènes impliqués dans l'ordre des contextes les plus à risque de récurrence de MAT, notamment lors du projet de greffe de rein, sont respectivement *CFH*, *CFI*, *C3*, *CFB* et, dans une moindre mesure, *CD46* du fait de son expression membranaire apportée par le greffon rénal, sauf à imaginer un donneur asymptomatique porteur d'une variation pathogène hétérozygote.

**Point pratique 1.** La réalisation d'un diagnostic génétique pour les MAT. Il est actuellement recommandé de rechercher des anomalies des gènes du complément lors des SHUa (ou typiques, mais menant à l'IRCT) ou de récurrence ou d'épisode de MAT sur le greffon, chez les receveurs et leurs donneurs apparentés

**Point pratique 2.** L'identification d'une anomalie moléculaire dans la voie alterne du complément permet d'anticiper le risque de MAT et de récurrence pour le receveur. À l'inverse, l'absence d'anomalie ne permet pas d'écarter le risque complètement. L'arrivée de l'éculizumab a transformé considérablement la prise en charge des receveurs et leur pronostic rénal.

**Point pratique 3.** Les patients à risque d'une maladie du complément peuvent aussi être contingentés dans une partie des néphropathies indéterminées, néanmoins ils auront plus souvent présenté des anomalies à type de MAT *a minima* ou associées à l'hypertension artérielle maligne (*cf.* les néphropathies indéterminées en 5.3.8).

Environ 5 % des anomalies moléculaires des MAT complément-dépendantes sont le fait de gènes dits « hybrides » résultant d'épisodes de recombinaisons homologues entre le *CFH* et différents gènes *CFHR* situés en 3' du locus *CFH* [46]. Ces gènes hybrides ne sont pas déterminés par les techniques d'exome ou génome classiques ou par panel de séquençage classique NGS à courte lecture. Ces formes de MAT complément-dépendantes par « gène hybride *CFH* » sont généralement plus sévères et ont tendance à récidiver plus souvent sur le greffon rénal. Ces formes « gènes hybrides » ne doivent pas être confondues avec l'existence d'une délétion homozygote *CFHR1/CFHR3* souvent trouvée dans la population générale, mais plus souvent trouvée dans le contexte de l'existence d'un anticorps anti-facteur H chez l'enfant. Ces formes acquises n'ont pas d'impact sur l'évaluation des donneurs vivants [47].

En cas d'anomalie moléculaire jugée pathogène et/ou facteur de risque de MAT et retrouvée chez un receveur, une recherche chez le donneur apparenté doit être effectuée systématiquement afin d'évaluer le risque de don et le pronostic de la greffe. Si la variation pathogène et/ou facteur de risque de MAT est trouvée chez le donneur, nous ne recommandons pas la poursuite du projet de greffe avec ce donneur, et ce malgré la disponibilité d'un traitement efficace par anti-C5. Dans tous les cas, nous recommandons une discussion pluridisciplinaire avec le centre national de référence (CNR-MAT) et le laboratoire de référence des anomalies du complément.

**Point pratique 4.** Une étude par MLPA dans un laboratoire de référence doit donc être faite chez le receveur et, *a fortiori*, chez l'apparenté donneur vivant en cas de SHUa ou de récurrence de MAT sur le greffon.

**Point pratique 5.** Chaque variant du complément doit être réévalué dans le temps, en particulier avant le don, pour prendre en compte l'évolution des connaissances.

Nous ne traitons pas ici de la prise en charge post-greffe de la récurrence de MAT par anomalie complément-dépendante chez le receveur qui relève d'un blocage du C5 [44].

### **MAT non complément-dépendante par anomalie mendélienne de *MMACHC*, *SOX18*, *DGKE***

Les anomalies bi-alléliques dans le gène *MMACHC/PRDX1* peuvent être associées à des épisodes de MAT chez l'enfant et l'adulte et peuvent récidiver sur le greffon en l'absence de traitement préventif (hydroxocobalamine) ou d'un diagnostic fait au préalable chez l'adulte [48]. Des anomalies métaboliques liées au déficit en cobalamine C sont documentées chez ces patients adultes (acidurie méthylmalonique, hyperhomocystéinémie), avec parfois un cortège de manifestations cliniques non spécifiques et trompeuses (HTA, troubles psychiatriques, hypertension artérielle pulmonaire) [49]. La maladie étant de transmission récessive, il convient de vérifier que le donneur vivant apparenté reste porteur d'au maximum un seul allèle pathogène.

De très rares cas de MAT par anomalie de *SOX18* existent. À notre connaissance, aucun patient n'a été transplanté du rein dans ce contexte [50]. Étant donné le mode autosomique dominant de transmission, il conviendrait d'éliminer la présence de la variation pathogène chez le donneur apparenté.

Les formes avec variation pathogène dans le gène *DGKE* touchent essentiellement le très jeune enfant. Ces formes ne sont pas complément-dépendantes et ne relèvent pas de traitement ou d'une prévention anti-C5. Le mode de transmission est récessif [51].

### **5.3.5. Hyalinose segmentaire et focale et don du vivant apparenté**

La hyalinose segmentaire et focale (HSF) est une des principales causes d'IRCT de l'enfant et de l'adulte. Le terme couvre l'ensemble des pathologies glomérulaires ayant en commun une atteinte du podocyte, faisant suite à diverses agressions (immunitaire, génétique...). Un des symptômes majoritaires est la présence d'une protéinurie, souvent de rang glomérulaire. La HSF primitive, donc sans cause identifiée, est présumée d'origine immunitaire. Les candidats à la transplantation atteints de HSF primitive (sans origine moléculaire identifiée) présentent un risque significatif de récurrence après la transplantation, dont le taux moyen est estimé à 30 % [52]. La récurrence est associée à un risque cinq fois plus élevé de perte du greffon [52a]. Bien que le don par un donneur vivant apparenté soit un facteur de risque indépendant de récurrence de la maladie, la survie des allogreffes est généralement équivalente ou supérieure à celle des greffes provenant de donneurs décédés [53].

À l'inverse, la HSF peut avoir pour origine un ou plusieurs variant(s) pathogène(s) dans un gène clé pour la physiologie du podocyte. À ce jour, des variants ont été identifiés dans une soixantaine de gènes. Le mode de transmission peut être autosomique récessif (*NPHS1*, *NPHS2*...), autosomique dominant (*WT1*, *INF2*, *TRPC6*...) ou plus rarement lié à l'X. La plupart des études montrent que les formes génétiques de HSF ont un taux de récurrence extrêmement faible. Les cas rapportés concernent en général des formes précises associées à certaines mutations tronquantes de *NPHS1* (codant la néphrine) et responsables de l'absence totale de néphrine, entraînant non pas une réelle récurrence, mais une immunisation et la production d'anticorps anti-néphrine en post-transplantation [54]. La diminution du risque de récurrence en cas de cause moléculaire identifiée confirme l'intérêt du diagnostic moléculaire chez le receveur pour distinguer les formes génétiques

des formes primitives de HSF avant la transplantation. Ce diagnostic permet, dans la mesure du possible, d'anticiper le risque de récurrence. À noter qu'un *screening* négatif chez le receveur n'exclut pas la présence d'un variant causal non identifié, mais diminue sa probabilité. L'identification d'un variant causal chez un patient guide le dépistage ciblé chez les apparentés éventuellement donneurs. En dehors du cas particulier de la podocalyxine codée par le gène *PODXL*, il n'existe *a priori* pas de variant impliqué dans une pathologie récessive ET dominante (contrairement au syndrome d'Alport). La mise en évidence d'un variant hétérozygote chez un apparenté d'un cas index atteint de HSF récessive ne contre-indique pas le don.

### 5.3.6. Maladie de Fabry

La maladie de Fabry est une maladie génétique de transmission liée au chromosome X due à des variants pathogènes du gène *GLA* (Xq21.3-q22) responsables d'un déficit en alpha-galactosidase A, une enzyme lysosomale qui catalyse l'hydrolyse de glycosphingolipides. Le déficit enzymatique entraîne l'accumulation de glycosphingolipides dans l'organisme résultant en une affection multisystémique avec manifestations algiques, dermatologiques, gastro-intestinales, cochléaires, rénales, cardiaques et neurologiques [55].

Bien que l'hérédité soit liée au chromosome X, la plupart des femmes hétérozygotes expriment des signes de la maladie, de façon cependant généralement plus tardive et plus variable.

Une enquête familiale est recommandée après le diagnostic d'un cas index, ainsi que l'avis d'un centre expert afin de réaliser un dépistage. Chez les patients de sexe masculin, le diagnostic repose sur la mesure de l'activité enzymatique de l'alpha-galactosidase A dans les leucocytes (ou le papier buvard) et la mise en évidence d'un variant pathogène du gène *GLA*. Chez les femmes et les filles, seul le génotypage permet d'affirmer le diagnostic (à travers la détection d'un variant pathogène du gène *GLA*). Dans tous les cas, il y a lieu de requérir un avis spécialisé en génétique pour l'interprétation de la pathogénicité du variant.

Les candidats porteurs d'un variant pathogène sont contre-indiqués au don.

### 5.3.7. Néphropathies cristallines ou tubulaires

#### Hyperoxalurie primitive

L'hyperoxalurie primitive (HP) est une maladie héréditaire du métabolisme du glyoxylate de transmission autosomique récessive causée par des variants bi-alléliques des gènes *AGXT*, *GRHPR* et *HOGA1* qui aboutit à une production excessive d'oxalate [56]. Son élimination rénale en grande abondance conduit à l'apparition de calculs d'oxalate de calcium et/ou à une néphrocalcinose exposant au risque d'insuffisance rénale terminale. L'hyperoxalurie primitive de type 1 (HP1) est la forme d'hyperoxalurie génétique la plus grave et la plus fréquemment diagnostiquée (environ 80 % d'HP1, 10 % d'HP2 et 10 % d'HP3). Le mode de transmission est autosomique récessif.

Les apparentés hétérozygotes ne sont pas contre-indiqués à un don de rein, mais doivent faire l'objet d'un phénotypage biologique et radiologique méticuleux. En cas d'hyperoxalurie chez un donneur hétérozygote, une évaluation au cas par cas peut être discutée selon l'âge.

#### Tubulopathies génétiques

Certaines pathologies tubulaires d'origine génétique peuvent mener à une maladie rénale chronique de stade V.

Dans le cas de tubulopathies héréditaires de transmission autosomique récessive (exemples : cystinose, néphrocalcinose avec hypercalciurie *CLDN16* ou *CLDN19*, syndrome de Bartter, acidose tubulaire distale autosomique récessive...), les apparentés hétérozygotes ne sont pas contre-indiqués au don de rein, mais il est proposé de réaliser un phénotypage biologique et radiologique.

**Le syndrome de Dent de type 1** est une pathologie liée à l'X causé par des variants du gène *CLCN5*. Certaines femmes porteuses peuvent être symptomatiques avec hypercalciurie et lithiases. Il conviendra de

privilégier le don par un membre de la famille non porteur de la mutation au vu de l'absence de réelles données de la littérature pour les femmes porteuses, qui ne sont donc pas de bonnes candidates au don.

**Le syndrome de Lowe** (ou syndrome de Dent de type 2), par variant pathogène du gène *OCRL*, est une maladie multisystémique caractérisée par une cataracte congénitale, un glaucome, un déficit intellectuel, un retard de croissance et une tubulopathie proximale. Les femmes hétérozygotes peuvent présenter des atteintes ophtalmologiques. Les atteintes rénales ont peu été rapportées. De principe, il convient de rechercher une maladie lithiasique et/ou une hypercalciurie.

Pour l'**acidose tubulaire distale**, il existe des formes autosomiques récessives et dominantes. Dans le cas de la forme dominante, il conviendra de dépister les apparentés et de ne pas sélectionner un donneur atteint. Une analyse biologique rigoureuse et une analyse génétique sont indispensables dans la famille.

### 5.3.8. Néphropathies indéterminées et don du vivant apparenté

Environ 20 à 25 % des patients du registre national REIN présentent une néphropathie dite d'origine indéterminée (NID). Une prévalence similaire est aussi trouvée dans d'autres registres européens ou internationaux [57–59]. On pourrait aussi augmenter le volume de patients adultes atteints de NID en intégrant les néphropathies dites hypertensives qui sont bien souvent d'origine imprécise. La définition des NID n'est pas consensuelle. Les données de la ponction biopsie rénale (PBR), quand elle est faite, n'excluent pas le diagnostic de NID. Des lésions histopathologiques de type HSF et/ou de fibrose tubulo-interstitielle et d'atrophie tubulaire constituent des lésions non spécifiques qui peuvent être mises en évidence. On voit également des fixations non spécifiques en immunofluorescence qui ne doivent pas faire porter de diagnostic par excès (dépôt de C3, IgA...). Ces lésions histopathologiques peuvent mener à un test génétique large et au diagnostic d'une maladie mendélienne pouvant impacter le don. La PBR n'invalide donc pas le contexte nosologique de NID. Environ 5 % des NID peuvent mener à un double diagnostic pouvant expliquer la maladie rénale ou/et les symptômes du receveur par la présence de variants pathogènes dans deux gènes différents [60].

Entre 10 et 30 % des patients atteints de NID présentent des antécédents familiaux de maladies rénales au premier et/ou au second degré. Plusieurs études ont montré, en Europe comme aux États-Unis et en Australie, que les NID portent un surrisque de maladies mendéliennes pouvant expliquer l'IRCT et impacter le projet de greffe, en particulier avec donneur vivant. Au total, on estime que 10 à 25 % des NID sont d'origine mendélienne [60]. En première catégorie de diagnostic et par fréquence, on retrouve des maladies associées au collagène IV, les ciliopathies et les néphropathies autosomiques dominantes tubulo-interstitielles (ADTKD) [60,61]. Environ 30 % des diagnostics s'associent à un gène et une pathologie, à chaque fois différente. Les néphropathies génétiques de l'adulte arrivant au stade terminal sont cliniquement hétérogènes et l'orientation vers un sous-groupe de maladies (glomérulopathies, néphropathies tubulo-interstitielles, malformations congénitales des reins et des voies urinaires...) est difficile, voire impossible.

L'âge inférieur à 45 ans (âge de survenue de la maladie si elle est connue ou âge du patient au moment du test) a été retenu initialement comme un des critères d'accessibilité aux tests de type génome entier dans le cadre du plan France médecine génomique 2025. Néanmoins, cette limite d'âge ne doit pas être considérée aujourd'hui comme un critère de non-accessibilité [62]. En l'absence d'accès à ces techniques de séquençage du génome entier ou en cas de forte orientation vers un diagnostic étiologique (exemples : signes extrarénaux ou mode de transmission suggérant un syndrome d'Alport, présence de kystes rénaux...), les patients peuvent être évalués par des panels de gènes. Ces tests ne devraient retarder ni l'accès à la greffe ni l'évaluation du donneur vivant et doivent être récents.

**Point pratique 1.** La réalisation d'un diagnostic génétique de NID chez les individus atteints doit être proposée en amont du stade de suppléance. Il peut être un prérequis à l'étude génétique des candidats donneurs.

**Point pratique 2.** Chez les individus candidats au don de rein dont le receveur apparenté est atteint de NID sans qu'un test diagnostic ait pu être proposé jusqu'alors, les receveurs et donneurs peuvent être évalués par des tests génétiques larges en duo, selon la disponibilité des équipes [63,64]. Nous recommandons un test génétique le plus exhaustif possible devant toute NID chez les patients en attente de greffe et ayant moins de 55 ans, sans que la barrière d'âge soit impérative.



## Néphropathie d'origine indéterminée et évaluation du donneur vivant

En fonction des diagnostics et après discussion pluridisciplinaire et phénotypage « reverse » des patients receveurs, le conseil génétique et le conseil pré-don de rein s'appliquera en fonction de la nature de la variation, du gène impliqué et de son mode de transmission. Compte tenu de la prévalence, dans la population de NID, des maladies associées au collagène IV, notamment *COL4A3* et *COL4A4*, cette thématique rejoint le chapitre 5.3.3 sur les syndromes d'Alport et les recommandations qui y sont faites. La possibilité d'un don du vivant dépendra donc de la nature des variations individualisées chez le receveur et/ou le donneur, de la pénétrance et de l'expressivité associée au gène suspecté et connu et d'une discussion pluridisciplinaire [64,65]. De nombreux cas, comme les pathologies mitochondriales, méritent d'être évalués dans le cadre nosologique des NID. Le diagnostic chez les apparentés peut parfois être effectué plutôt sur les urines que sur les leucocytes. Ces cas devront être discutés au cas par cas en relation avec les laboratoires de référence [66,67].

### Découvertes incidentales

La prescription des tests génétiques doit être expliquée dans le contexte des découvertes incidentales, tel que défini dans la loi de bioéthique de 2021 [68]. Dans tous les cas, les prescripteurs doivent être formés pour ces prescriptions et entourés d'une équipe pluridisciplinaire, comprenant généticien-ne-s clinique-s, conseiller-e-s en génétique, généticien-ne-s moléculaire-s, conformément aux bonnes pratiques de génétique clinique.

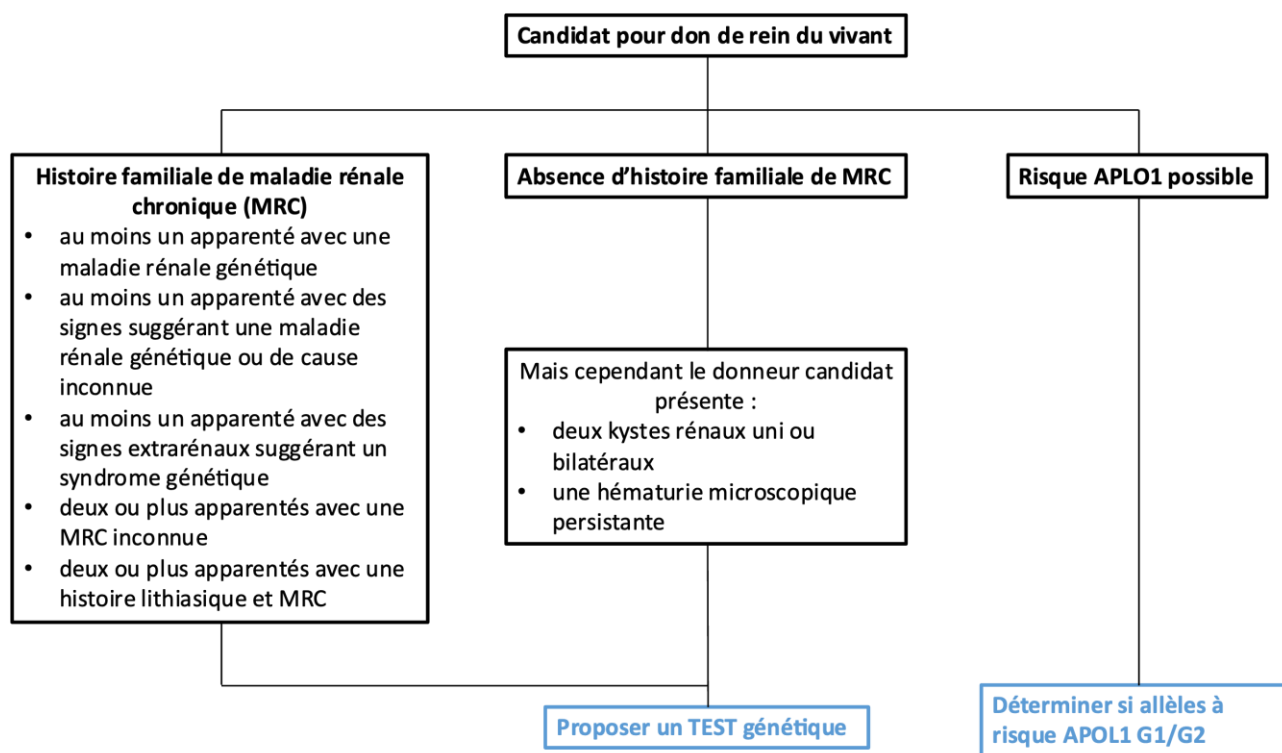


Figure 5.10 : Logigramme simplifiant la recherche d'une maladie monogénique rénale, voire d'un facteur de risque génétique au don de rein

## 5.3.9. Hémoglobinopathies

### L'étude de l'hémoglobine

Cette étude devrait être réalisée dans des laboratoires qualifiés.

Une numération de formule sanguine et le bilan martial sont nécessaires pour interpréter les résultats.

L'étude de l'hémoglobine (Hb) comprend :

- l'isoélectrofocalisation qui sépare les hémoglobines de migration identique en électrophorèse ;

- l'électrophorèse en citrate d'agar à pH acide ;
- le test de solubilité qui met en évidence in vitro la polymérisation de l'hémoglobine drépanocytaire S ;
- la quantification des différentes fractions de l'hémoglobine par chromatographie liquide haute pression (HPLC).

L'anémie (Hb < 130 g/l pour les hommes et < 120 g/l pour les femmes dans la classification de l'OMS) doit être explorée et traitée avant le don d'organes.

### **Drépanocytose et trait drépanocytaire (forme hétérozygote AS)**

La drépanocytose est une contre-indication absolue au don de rein du vivant. Cinq à 20 % des patients développent une MRC au cours de leur vie [69]. En outre, les risques d'anesthésie générale sont beaucoup plus élevés dans cette population.

La situation est plus complexe chez les donneurs potentiels atteints du trait drépanocytaire AS. Il existe une incidence élevée d'anomalies de concentration urinaire chez ces patients. En outre, il existe des hématuries microscopiques ou macroscopiques, souvent à la suite d'une nécrose papillaire. Des preuves épidémiologiques suggèrent que le trait drépanocytaire AS est associé à un risque plus élevé de progression vers l'insuffisance rénale terminale, une incidence plus élevée de MRC et d'albuminurie et une détérioration plus rapide de la fonction rénale. Ce qui n'est pas clair, c'est de savoir si les sujets indemnes d'albuminurie courent un risque accru de MRC ou non.

À noter qu'il existe des risques périopératoires plus élevés en particulier thromboemboliques veineux [70], mais aussi un risque accru de carcinome médullaire rénal.

Il existe peu de données sur la sécurité du don de rein chez les personnes ayant un trait drépanocytaire. Une enquête menée auprès des centres de transplantation américains [71] a révélé que 34 % (46 sur 135) des centres procédaient au dépistage du trait drépanocytaire chez les donneurs. Trente-sept pour cent (39 sur 105) des centres ont déclaré exclure les donneurs porteurs d'un trait drépanocytaire, toujours ou la plupart du temps. Les pratiques des centres en matière d'exclusion des donneurs porteurs d'un trait drépanocytaire varient considérablement. Des recherches sur l'impact potentiel du trait drépanocytaire sur la fonction rénale après le don sont nécessaires.

En revanche, l'association entre trait drépanocytaire et génotype *APOL1* a été évaluée dans une étude de cohorte longitudinale communautaire [69] : le trait drépanocytaire était présent dans 8,5 % de la cohorte d'analyse, dont 13 (7 %) avaient 1 ou 2 allèles à risque pour l'*APOL1*. Les modèles ont été stratifiés selon le statut *APOL1* et le trait drépanocytaire. Il n'y avait aucune interaction significative entre le trait drépanocytaire et *APOL1*, dans aucun modèle [72]. L'association entre trait drépanocytaire AS et génotype *APOL1* doit avoir une conduite similaire à la population générale (contre-indication de don en cas de polymorphisme à risque à l'état homozygote ou hétérozygote composite).

Un trait drépanocytaire ne devrait pas constituer une contre-indication absolue au don de rein, mais les donneurs qui souhaitent le faire doivent être informés sur les risques possibles par un hématologue spécialisé pour la drépanocytose. Un dépistage minutieux de la présence d'une atteinte rénale est nécessaire, en accordant une attention particulière aux antécédents d'hématurie macroscopique.

### **Thalassémie**

Les patients atteints de thalassémie peuvent être classés dans les catégories suivantes : thalassémie dépendante des transfusions (TDT), thalassémie non dépendante des transfusions (NTDT) (y compris la maladie de l'hémoglobine H, une forme d'alpha-thalassémie) et le trait thalassémique (porteurs hétérozygotes de la thalassémie). Seul le trait thalassémique peut être envisagé pour un don de rein du vivant, car même les personnes atteintes de NTDT ont périodiquement besoin de transfusions et souffrent souvent de surcharge en fer et de séquelles médicales associées. Il y a eu quelques rapports de dysfonctionnement tubulaire mineur chez certains patients atteints du trait de thalassémie, mais aucune autre association avec une maladie rénale n'a été signalée [73].

## Autres variants de l'hémoglobine

D'autres hémoglobinopathies peuvent être rencontrées lors du dépistage des donneurs non originaires de l'Europe du Nord et, en général, elles ne devraient pas poser de problème pour le don, sauf lorsqu'elles sont associées à une forme composite hétérozygote de l'Hb S (par exemple : Hb SC, Hb ES, etc.). Ces patients se comportent comme des patients atteints de drépanocytose et ne devraient donc pas être acceptés comme donneurs vivants de rein.

Dans une cohorte de patients dialysés afro-américains, la prévalence d'un trait drépanocytaire était 2 fois plus fréquente que dans la population générale afro-américaine (15 % vs 7 %,  $p < 0,001$ ), mais aussi la prévalence de la forme hétérozygote de l'hémoglobine C (Hb AC) (5 % vs 2 %,  $p < 0,01$ ).

La forte prévalence de l'Hb AS et l'Hb AC dans la population dialysée peut être liée à un rôle direct des hémoglobinopathies sur la fonction rénale ou indirect par l'association à d'autres facteurs de risques de l'IRCT [74].

## Troubles de la membrane des globules rouges

Il s'agit notamment de la sphérocytose héréditaire et de l'elliptocytose héréditaire, des anémies hémolytiques héréditaires de gravité variable. Certains de ces patients subissent une splénectomie pour améliorer l'anémie. La fonction rénale n'est pas significativement altérée dans ces conditions et le don d'organes est acceptable dans les formes légères où le traitement n'a pas été nécessaire. Il convient de demander conseil à un expert.

## Références

1. Genovese G, Friedman DJ, Ross MD, Lecordier L, Uzureau P, Freedman BI, et al. Association of trypanolytic ApoL1 variants with kidney disease in African Americans. *Science*. 13 août 2010;329(5993):841-845.
2. Friedman DJ, Kozlitina J, Genovese G, Jog P, Pollak MR. Population-based risk assessment of APOL1 on renal disease. *J Am Soc Nephrol*. nov 2011;22(11):2098-2105.
3. Kopp JB, Nelson GW, Sampath K, Johnson RC, Genovese G, An P, et al. APOL1 genetic variants in focal segmental glomerulosclerosis and HIV-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. nov 2011;22(11):2129-2137.
4. Friedman DJ, Pollak MR. APOL1 Nephropathy: From Genetics to Clinical Applications. *Clin J Am Soc Nephrol*. 8 févr 2021;16(2):294-303.
5. Gribouval O, Boyer O, Knebelmann B, Karras A, Dantal J, Fourrage C, et al. APOL1 risk genotype in European steroid-resistant nephrotic syndrome and/or focal segmental glomerulosclerosis patients of different African ancestries. *Nephrol Dial Transplant*. nov 2019;34(11):1885-1893.
6. Gribouval O, Boyer O, Hummel A, Dantal J, Martinez F, Sberro-Soussan R, et al. Identification of genetic causes for sporadic steroid-resistant nephrotic syndrome in adults. *Kidney Int*. nov 2018;94(5):1013-1022.
7. Fine DM, Wasser WG, Estrella MM, Atta MG, Kuperman M, Shemer R, et al. APOL1 risk variants predict histopathology and progression to ESRD in HIV-related kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. févr 2012;23(2):343-350.
8. Parsa A, Kao WHL, Xie D, Astor BC, Li M, Hsu C yuan, et al. APOL1 risk variants, race, and progression of chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 5 déc 2013;369(23):2183-2196.
9. Madhavan SM. APOL1 genotyping in kidney transplantation: a look into the future. *Kidney Int*. juil 2021;100(1):32-34.
10. Lee BT, Kumar V, Williams TA, Abdi R, Bernhardt A, Dyer C, et al. The APOL1 genotype of African American kidney transplant recipients does not impact 5-year allograft survival. *Am J Transplant*. juil 2012;12(7):1924-1928.
11. Zhang Z, Sun Z, Fu J, Lin Q, Banu K, Chauhan K, et al. Recipient APOL1 risk alleles associate with death-censored renal allograft survival and rejection episodes. *J Clin Invest*. 15 nov 2021;131(22):13p.
12. Freedman BI, Julian BA, Pastan SO, Israni AK, Schlatt D, Gautreaux MD, et al. Apolipoprotein L1 gene variants in deceased organ donors are associated with renal allograft failure. *Am J Transplant*. juin 2015;15(6):1615-1622.
13. Muzaale AD, Massie AB, Wang MC, Montgomery RA, McBride MA, Wainright JL, et al. Risk of end-stage renal disease following live kidney donation. *JAMA*. 12 févr 2014;311(6):579-586.
14. Doshi MD, Ortigosa-Goggins M, Garg AX, Li L, Poggio ED, Winkler CA, et al. APOL1 Genotype and Renal Function of Black Living Donors. *J Am Soc Nephrol*. avr 2018;29(4):1309-1316.
15. Freedman BI, Moxey-Mims MM, Alexander AA, Astor BC, Birdwell KA, Bowden DW, et al. APOL1 Long-term Kidney Transplantation Outcomes Network (APOLLO): Design and Rationale. *Kidney Int Rep*. mars 2020;5(3):278-288.
16. Kofman T, Audard V, Narjoz C, Gribouval O, Matignon M, Leibler C, et al. APOL1 polymorphisms and development of CKD in an identical twin donor and recipient pair. *Am J Kidney Dis*. mai 2014;63(5):816-819.
17. Freedman BI & Poggio ED. APOL1 genotyping in kidney transplantation: to do or not to do, that is the question? (pro). *Kidney Int*. juil 2021;100(1):27-30.
18. Kumar V & Locke JE. APOL1 genotyping in kidney transplantation: to do or not to do, that is the question? (contra). *Kidney Int*. juil 2021;100(1):30-32.

19. Harris DD, Fleishman A, Pavlakis M, Pollak MR, Baliga PK, Rohan V, et al. Apolipoprotein L1 Opinions of African American Living Kidney Donors, Kidney Transplant Patients, and Nonpatients. *J Surg Res.* sept 2022;277:116-124.
20. Cornec-Le Gall E, Audrézet MP, Rousseau A, Hourmant M, Renaudineau E, Charasse C, et al. The PROPCKD Score: A New Algorithm to Predict Renal Survival in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* mars 2016;27(3):942-951.
21. Couchoud C & Lassalle M (cord). Les 20 ans du Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie : des apports indéniables et des perspectives. *Nephrol Ther.* sept 2022;18(5 e-Suppl 2):100p.
22. Senum SR, Li YSM, Benson KA, Joli G, Olinger E, Lavu S, et al. Monoallelic IFT140 pathogenic variants are an important cause of the autosomal dominant polycystic kidney-spectrum phenotype. *Am J Hum Genet.* 6 janv 2022;109(1):136-156.
23. Besse W, Dong K, Choi J, Punia S, Fedeles SV, Choi M, et al. Isolated polycystic liver disease genes define effectors of polycystin-1 function. *J Clin Invest.* 1<sup>er</sup> sept 2017;127(9):1p.
24. Lemoine H, Raud L, Foulquier F, Sayer JA, Lambert B, Olinger E, et al. Monoallelic pathogenic ALG5 variants cause atypical polycystic kidney disease and interstitial fibrosis. *Am J Hum Genet.* 4 août 2022;109(8):1484-1499.
25. Cornec-Le Gall E, Olson RJ, Besse W, Heyer CM, Gainullin VG, Smith JM, et al. Monoallelic Mutations to DNAJB11 Cause Atypical Autosomal-Dominant Polycystic Kidney Disease. *Am J Hum Genet.* 3 mai 2018;102(5):832-844.
26. Porath B, Gainullin VG, Cornec-Le Gall E, Dillinger EK, Heyer CM, Hopp K, et al. Mutations in GANAB, Encoding the Glucosidase II $\alpha$  Subunit, Cause Autosomal-Dominant Polycystic Kidney and Liver Disease. *Am J Hum Genet.* 2 juin 2016;98(6):1193-1207.
27. Cornec-Le Gall E, Alam A, Perrone RD. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet Lond Engl.* 2 mars 2019;393(10174):919-935.
28. Pei Y, Obaji J, Dupuis A, Paterson AD, Magistroni R, Dicks E, et al. Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol.* janv 2009;20(1):205-212.
29. Hwang YH, Conklin J, Chan W, Roslin NM, Liu J, He N, et al. Refining Genotype-Phenotype Correlation in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* juin 2016;27(6):1861-1868.
30. Wilson GJ, Wood S, Patel C, Oliver K, John G, Ranganathan D, et al. DNAJB11-Related Atypical ADPKD in a Kidney Transplant Donor. *Kidney Int Rep.* août 2020;5(8):1363-1366.
31. Rule AD, Sasiwimonphan K, Lieske JC, Keddiss MT, Torres VE, Vrtiska TJ. Characteristics of renal cystic and solid lesions based on contrast-enhanced computed tomography of potential kidney donors. *Am J Kidney Dis.* mai 2012;59(5):611-618.
32. Kashtan CE. Alport Syndrome: Achieving Early Diagnosis and Treatment. *Am J Kidney Dis.* févr 2021;77(2):272-279.
33. Lemmink HH, Mochizuki T, van den Heuvel LP, Schröder CH, Barrientos A, Monnens LA, et al. Mutations in the type IV collagen alpha 3 (COL4A3) gene in autosomal recessive Alport syndrome. *Hum Mol Genet.* août 1994;3(8):1269-1273.
34. Fallerini C, Dosa L, Tita R, Del Prete D, Feriozzi S, Gai G, et al. Unbiased next generation sequencing analysis confirms the existence of autosomal dominant Alport syndrome in a relevant fraction of cases. *Clin Genet.* sept 2014;86(3):252-257.
35. Massella L, Rizzoni G, De Blasis R, Barsotti P, Faraggiana T, Renieri A, et al. De-novo COL4A5 gene mutations in Alport's syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 1994;9(10):1408-1411.
- 35a. Caliskan Y, Lentine KL. Approach to genetic testing to optimize the safety of living donor transplantation in Alport syndrome spectrum. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* sept 2022;37(9):1981-1994.
36. Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, Marchi MD, Rizzoni G, Renieri A, et al. X-linked Alport syndrome: natural history in 195 families and genotype-phenotype correlations in males. *J Am Soc Nephrol.* avr 2000;11(4):649-657.
37. Bekheirnia MR, Reed B, Gregory MC, McFann K, Shamsheer AA, Masoumi A, et al. Genotype-phenotype correlation in X-linked Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol.* mai 2010;21(5):876-883.
38. Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, De Marchi M, Rizzoni G, Renieri A, et al. X-linked Alport syndrome: natural history and genotype-phenotype correlations in girls and women belonging to 195 families: a « European Community Alport Syndrome Concerted Action » study. *J Am Soc Nephrol.* oct 2003;14(10):2603-2610.
39. Kashtan CE. Alport syndrom. Seattle (USA), GeneReviews®, 28 août 2011. 22p.
40. Caliskan Y, Lee B, Whelan A, Abualrub F, Lentine KL, Jittirat A. Evaluation of Genetic Kidney Diseases in Living Donor Kidney Transplantation: Towards Precision Genomic Medicine in Donor Risk Assessment. *Curr Transplant Rep.* juin 2022;9(2):127-142.
41. Storey H, Savige J, Sivakumar V, Abbs S, Flinter FA. COL4A3/COL4A4 mutations and features in individuals with autosomal recessive Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol.* déc 2013;24(12):1945-1954.
42. Heidet L, Arrondel C, Forestier L, Cohen-Solal L, Mollet G, Gutierrez B, et al. Structure of the human type IV collagen gene COL4A3 and mutations in autosomal Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol.* janv 2001;12(1):97-106.
- 42a. van der Loop FT, Heidet L, Timmer ED, van den Bosch BJ, Leinonen A, Antignac C, et al. Autosomal dominant Alport syndrome caused by a COL4A3 splice site mutation. *Kidney Int.* nov 2000;58(5):1870-5.
- 42b. Gibson J, Fieldhouse R, Chan MMY, Sadeghi-Alavijeh O, Burnett L, Izzi V, et al. Prevalence Estimates of Predicted Pathogenic COL4A3-COL4A5 Variants in a Population Sequencing Database and Their Implications for Alport Syndrome. *J Am Soc Nephrol JASN.* sept 2021;32(9):2273-90.
- 42c. Savige J & Harraka P. Pathogenic Variants in the Genes Affected in Alport Syndrome (COL4A3-COL4A5) and Their Association With Other Kidney Conditions: A Review. *Am J Kidney.* déc 2021;78(6):857-864.

43. Fakhouri F & Frémeaux-Bacchi V. Thrombotic microangiopathy in aHUS and beyond: clinical clues from complement genetics. *Nat Rev Nephrol.* août 2021;17(8):543-553.
44. Halimi JM, Al-Dakkak I, Anokhina K, Ardissino G, Licht C, Lim WH, et al. Clinical characteristics and outcomes of a patient population with atypical hemolytic uremic syndrome and malignant hypertension: analysis from the Global aHUS registry. *J Nephrol.* avril 2023;36(3):817-828.
45. Zuber J, Frimat M, Caillard S, Kamar N, Gatault P, Petitprez F, et al. Use of Highly Individualized Complement Blockade Has Revolutionized Clinical Outcomes after Kidney Transplantation and Renal Epidemiology of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *J Am Soc Nephrol.* déc 2019;30(12):2449-2463.
46. Zipfel PF, Wiech T, Stea ED, Skerka C. CFHR Gene Variations Provide Insights in the Pathogenesis of the Kidney Diseases Atypical Hemolytic Uremic Syndrome and C3 Glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol.* févr 2020;31(2):241-256.
47. Józsi M, Licht C, Strobel S, Zipfel SLH, Richter H, Heinen S, et al. Factor H autoantibodies in atypical hemolytic uremic syndrome correlate with CFHR1/CFHR3 deficiency. *Blood.* 1<sup>er</sup> févr 2008;111(3):1512-1514.
48. Kalantari S, Brezzi B, Bracciamà V, Barreca A, Nozza P, Vaisitti T, et al. Adult-onset CblC deficiency: a challenging diagnosis involving different adult clinical specialists. *Orphanet J Rare Dis.* 2 févr 2022;17(1):18p.
49. Lemoine M, Grangé S, Guerrot D. Atteintes rénales au cours du déficit en cobalamine C. *Nephrol Ther.* juil 2019;15(4):201-214.
50. Moalem S, Brouillard P, Kuypers D, Legius E, Harvey E, Taylor G, et al. Hypotrichosis-lymphedema-telangiectasia-renal defect associated with a truncating mutation in the SOX18 gene. *Clin Genet.* avr 2015;87(4):378-382.
51. Lemaire M, Frémeaux-Bacchi V, Schaefer F, Choi M, Tang WH, Le Quintrec M, et al. Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nat Genet.* mai 2013;45(5):531-536.
52. Cosio FG & Cattran DC. Recent advances in our understanding of recurrent primary glomerulonephritis after kidney transplantation. *Kidney Int.* févr 2017;91(2):304-314.
- 52a. Uffing A, Pérez-Sáez MJ, Mazzali M, Manfro RC, Bauer AC, de Sottomaior Drumond F, et al. Recurrence of FSGS after Kidney Transplantation in Adults. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* févr 2020;15(2):247-56.
53. Francis A, Trnka P, McTaggart SJ. Long-Term Outcome of Kidney Transplantation in Recipients with Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 7 nov 2016;11(11):2041-2046.
54. Holmberg C & Jalanko H. Congenital nephrotic syndrome and recurrence of proteinuria after renal transplantation. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* déc 2014;29(12):2309-2317.
55. Haute Autorité de Santé (HAS). Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) : Maladie de Fabry [En ligne]. HAS; 2021. 52p. Disponible: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/pnds\\_de\\_la\\_maladie\\_de\\_fabry\\_-\\_version\\_finale\\_-\\_20211115.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/pnds_de_la_maladie_de_fabry_-_version_finale_-_20211115.pdf)
56. Cochat P & Rumsby G. Primary hyperoxaluria. *N Engl J Med.* 15 août 2013;369(7):649-658.
57. Johansen KL, Chertow GM, Foley RN, Gilbertson DT, Herzog CA, Ishani A, et al. US Renal Data System 2020 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* avr 2021;77(4 Suppl 1):7-8.
58. Titze S, Schmid M, Köttgen A, Busch M, Floege J, Wanner C, et al. Disease burden and risk profile in referred patients with moderate chronic kidney disease: composition of the German Chronic Kidney Disease (GCKD) cohort. *Nephrol Dial Transplant.* mars 2015;30(3):441-451.
59. Lassalle M, Monnet E, Ayav C, Hogan J, Moranne O, Couchoud C, et al. 2017 Annual Report Digest of the Renal Epidemiology Information Network (REIN) registry. *Transpl Int.* sept 2019;32(9):892-902.
60. Claus LR, Snoek R, Knoers NVAM, van Eerde AM. Review of genetic testing in kidney disease patients: Diagnostic yield of single nucleotide variants and copy number variations evaluated across and within kidney phenotype groups. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* sept 2022;190(3):358-376.
61. Doreille A, Raymond L, Mesnard L. Diagnostic Utility of Exome Sequencing for Kidney Disease. *N Engl J Med.* 23 mai 2019;380(21):2079-2080.
62. Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé (Aviesan). France Médecine Génomique 2025 [En ligne]. Aviesan; 2016. Disponible: [https://www.gouvernement.fr/sites/default/files/document/document/2016/06/22.06.2016\\_remise\\_du\\_rapport\\_dyves\\_levy\\_-\\_france\\_medecine\\_genomique\\_2025.pdf](https://www.gouvernement.fr/sites/default/files/document/document/2016/06/22.06.2016_remise_du_rapport_dyves_levy_-_france_medecine_genomique_2025.pdf)
63. Groopman EE, Marasa M, Cameron-Christie S, Petrovski S, Aggarwal VS, Milo-Rasouly H, et al. Diagnostic Utility of Exome Sequencing for Kidney Disease. *N Engl J Med.* 10 janvier 2019;380(2):142-151.
64. Caliskan Y, Lee B, Whelan AM, Abualrub F, Lentine KL, Jittirat A. Evaluation of Genetic Kidney Diseases in Living Donor Kidney Transplantation: Towards Precision Genomic Medicine in Donor Risk Assessment. *Curr Transplant Rep.* juin 2022;9(2):127-142.
65. Mallett AJ. Which patients with CKD will benefit from genomic sequencing? Synthesizing progress to illuminate the future. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* nov 2022;31(6):541-547.
66. Nesbitt V, Pitceathly RDS, Turnbull DM, Taylor RW, Sweeney MG, Mudanohwo EE, et al. The UK MRC Mitochondrial Disease Patient Cohort Study: clinical phenotypes associated with the m.3243A>G mutation--implications for diagnosis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* août 2013;84(8):936-938.
67. Imasawa T, Hirano D, Nozu K, Kitamura H, Hattori M, Sugiyama H, et al. Clinicopathological Features of Mitochondrial Nephropathy. *Kidney Int Rep.* 11 janv 2022;7(3):580-590.
68. Loi n° 2021-1017 du 2 août 2021 relative à la bioéthique - Exposé des motifs - Dossiers législatifs. 3 août 2021.
69. Naik RP & Derebail VK. The spectrum of sickle hemoglobin-related nephropathy: from sickle cell disease to sickle trait. *Expert Rev Hematol.* déc 2017;10(12):1087-1094.

70. Austin H, Key NS, Benson JM, Lally C, Dowling NF, Whitsett C, et al. Sickle cell trait and the risk of venous thromboembolism among blacks. *Blood*. 1<sup>er</sup> août 2007;110(3):908-912.
71. Reese PP, Hoo AC, Magee CC. Screening for sickle trait among potential live kidney donors: policies and practices in US transplant centers. *Transpl Int*. avr 2008;21(4):328-331.
72. Young BA, Wilson JG, Reiner A, Kestenbaum B, Franceschini N, Bansal N, et al. APOL1, Sickle Cell Trait, and CKD in the Jackson Heart Study. *Kidney Med*. 15 juil 2021;3(6):962-973.
73. Cetin T, Oktenli C, Ozgurtas T, Yenicesu M, Sanisoglu SY, Oguz Y, et al. Renal tubular dysfunction in beta-thalassemia minor. *Am J Kidney Dis*. déc 2003;42(6):1164-1168.
74. Derebail VK, Nachman PH, Key NS, Ansedé H, Falk RJ, Kshirsagar AV. High prevalence of sickle cell trait in African Americans with ESRD. *J Am Soc Nephrol*. mars 2010;21(3):413-417.

## 5.4. Évaluation, gestion et prévention du risque néoplasique

Jacques Dantal, Sophie Caillard-Ohlman, Pierre Mongiat, Marc-Olivier Timsit, Carole Mathelin, Jaafar Bennouna, Antoine Thierry, Myriam Pastural, Céleste Lebbé, Françoise Borson-Chazot

### 5.4.1. Risque de transmission d'un cancer

La fréquence exacte des donneurs avec cancer ainsi que le taux de transmission des cancers ne sont pas rapportés de façon fiable, car les données proviennent essentiellement d'études de registres sans informations précises sur le type de la tumeur. Une des premières publications sur le sujet est issue du registre IPITTR (données collectées de façon déclarative entre 1965 et 2003, 124 donneurs, essentiellement décédés, avec antécédents connus de cancer ou de cancer découvert fortuitement au moment du prélèvement et 296 receveurs [14]). Celle-ci alarmait sur un taux de transmission global de 45 %. Le risque le plus important de transmission et de mortalité était observé pour le choriocarcinome (transmission de 93 %, avec une mortalité pour 64 % des receveurs) et le mélanome (transmission de 74 %, mortalité pour 56 % des receveurs). Les cancers rénaux étaient fréquemment transmis (61 %), mais associés à une plus faible mortalité (15 %). Les délais entre la transplantation et le diagnostic d'une transmission de cancer s'échelonnaient entre 2 jours et 38 mois (moyenne à 2 mois). La nature déclarative de ce registre est associée à un biais de surestimation du risque, comme cela a été montré ultérieurement, mais si cet événement reste rare, ses conséquences sont lourdes.

Par la suite, plusieurs études de registre, incluant tous les types de donneurs (décédé ou vivant, avec ou sans antécédent connu de cancer) en Angleterre [15], en Italie [16], en Espagne [17], en Allemagne [18], au Danemark [19] et aux États-Unis [1,20,21], ont rapporté un taux de cancers transmis après transplantation d'organe ou rénale de l'ordre de 0,03 à 0,06 %. Les donneurs à l'origine de ces transmissions n'avaient, en général, pas de diagnostic connu de cancer au moment du prélèvement. Une étude anglaise [22] portant sur les donneurs avec antécédent de cancer connu avant la greffe (n = 202 entre 1990 et 2008, représentant 1,1 % des donneurs, dont 74 % de tumeurs du système nerveux central) ne rapporte aucun cas de transmission, même pour des lésions (13,4 % des cas) qui, en dehors du système nerveux, étaient considérées comme non acceptables ou à très haut risque selon les recommandations en cours. De la même façon, il a été identifié entre 2000 et 2014, sur la base de données du registre américain SRTR (*Scientific Registry of Transplant Recipients*), 8 385 donneurs avec antécédent de cancer connu au moment de la transplantation (2,28 % des donneurs) [23]. Dans ce travail, sous réserve de nombreux biais, les survies du greffon et du patient n'étaient pas influencées par l'antécédent de cancer chez le donneur (la survie était même meilleure, comparée aux greffons issus de donneurs à critères élargis). Néanmoins, dans une étude de sous-groupe, les cancers génito-urinaires et gastro-intestinaux étaient associés à une diminution de la survie en transplantation rénale, toutes causes du patient et du greffon confondues. Une récente étude espagnole, réalisée entre 2013 et 2018, montre que 3,5 % des donneurs avaient un antécédent de cancer, responsable d'une transmission dans 2 % des cas, soit 6 cas pour 10 000 transplantations d'organes solides [24]. Une étude australienne réalisée entre 2004 et 2012 rapporte deux cas de transmission de cancer 2 et 3 ans après la transplantation sur une petite série de 21 donneurs vivants avec antécédent de cancer avant don (3 % des 737 donneurs vivants). Il s'agissait dans les 2 cas d'un cancer rénal diagnostiqué et excisé au moment du prélèvement [25]. Aux États-Unis, bien que rares, 22 cas de transmission prouvée ou probable de cancer au receveur ont été rapportés sur la période 2008-2013, représentant 69 % des maladies transmises par le greffon en cas de transplantation avec donneur vivant [26]. Cet événement ne représente sur la même période que 27 % des maladies transmises à partir d'un greffon de donneur décédé. Une étude similaire du même registre sur une période différente (2008-2017) ne rapporte plus que 4 cas prouvés de cancer transmis par des donneurs vivants (tous rénaux) [27]. Il est à signaler qu'aucune transmission de cancer du sein ou de la thyroïde n'a été rapportée.

Une revue systématique [28] regroupant 69 articles publiés entre 1980 et 2012, a permis de rapporter 104 cas de cancers transmis chez les transplantés rénaux. Le type de cancer le plus fréquemment transmis était d'origine rénale (n = 20, 19 %), suivi par le mélanome (n = 18, 17 %), puis des lymphomes (n = 15, 14 %) et

des cancers pulmonaires (n = 9, 9 %). Dans 17,3 % des cas, la greffe avait été réalisée à partir d'un donneur vivant (avec en particulier 8 cas de cancers du rein, 4 cas de sarcomes, tous non connus au moment de la transplantation). Le délai pour porter le diagnostic de transmission est variable, de quelques semaines à quelques années avec un pronostic sévère (moins de 50 % de survie à 2 ans) en cas de transmission de mélanome (donnée déjà décrite à partir du registre IPITTR ainsi que pour le choriocarcinome [14]) ou de cancer pulmonaire. Les receveurs ayant la moins mauvaise survie sont ceux auquel un cancer du rein a été transmis (survie supérieure à 70 % à 2 ans).

Nalesnik *et al.* ont proposé en 2011 [7] une table d'estimation du risque de transmission des cancers les plus couramment rencontrés (Tableau 5.10), associée à une aide à la décision en utilisation clinique (Tableau 5.11). Ce risque dépend du type de tumeur, mais aussi de son stade et de l'intervalle libre sans progression ou récurrence depuis la mise en place du traitement.

**Tableau 5.10 : Catégories de risque de transmission pour certains types de cancers [7]**

Risk category	Tumors
No significant risk	Benign tumors in which malignancy is excluded (see Table 3 and Supporting Table S4)
Minimal risk (<0.1% transmission)	Basal cell carcinoma, skin Squamous cell carcinoma, skin without metastases Carcinoma <i>in situ</i> , skin (nonmelanoma) <i>In situ</i> cervical carcinoma <i>In situ</i> vocal cord carcinoma Superficial (noninvasive) papillary carcinoma of bladder (T0N0M0 by TNM stage) (nonrenal transplant only) <sup>5</sup> Solitary papillary thyroid carcinoma, ≤0.5 cm Minimally invasive follicular carcinoma, thyroid, ≤ 1.0 cm (Resected) solitary renal cell carcinoma, ≤1.0 cm, well differentiated (Fuhrman 1–2) <sup>4</sup>
Low risk (0.1–1% transmission)	(Resected) solitary renal cell carcinoma, >1.0 cm ≤2.5 cm, well differentiated (Fuhrman 1–2) <sup>4</sup> Low grade CNS tumor (WHO grade I or II) Primary CNS mature teratoma Solitary papillary thyroid carcinoma, 0.5–2.0 cm Minimally invasive follicular carcinoma, thyroid, 1.0–2.0 cm History of treated non-CNS malignancy (≥5 years prior) with >99% probability of cure
Intermediate risk (1–10% transmission)	Breast carcinoma (stage 0 i.e. carcinoma <i>in situ</i> ) Colon carcinoma (stage 0 i.e. carcinoma <i>in situ</i> ) (Resected) solitary renal cell carcinoma T1b (4–7 cm) well differentiated (Fuhrman 1–2) stage I <sup>4,6</sup> History of treated non-CNS malignancy (≥5 years prior) with probability of cure between 90–99%
High risk (>10% transmission)	Malignant melanoma Breast carcinoma >stage 0 (active) <sup>2</sup> Colon carcinoma >stage 0 (active) <sup>2</sup> Choriocarcinoma CNS tumor (any) with ventriculoperitoneal or ventriculoatrial shunt, surgery (other than uncomplicated biopsy), irradiation or extra-CNS metastasis CNS Tumor WHO grade III or IV (see Supporting Table S3) <sup>7</sup> Leukemia or lymphoma History of melanoma, leukemia or lymphoma, small cell lung/neuroendocrine carcinoma Any other history of treated non-CNS malignancy either (a) insufficient follow-up to predict behavior, (b) considered incurable or (c) with probability of cure <90% Metastatic carcinoma Sarcoma Lung cancer (stages I–IV) <sup>6</sup> Renal cell carcinoma >7 cm or stage II–IV <sup>6</sup> Small cell/neuroendocrine carcinoma, any site of origin Active cancer not listed elsewhere <sup>3</sup>



**Tableau 5.11 : Catégories de risque de transmission pour certains types de cancers et aide à la décision pour une utilisation clinique [7]**

Risk category	Nominal	Frequency estimate (f) <sup>1</sup>	Recommended clinical use <sup>2</sup>	
0	No significant risk	No active malignant tumor or history of tumor found during evaluation	0%	Standard
1	Minimal	The literature suggests minimal risk of tumor transmission	0% < f ≤ 0.1%	Clinical judgment with informed consent <sup>3</sup>
2	Low	The literature suggests low grade risk of tumor transmission	0.1% < f ≤ 1%	Use in recipients at significant risk without transplant. Informed consent required <sup>3</sup>
3	Intermediate	The literature suggests significant risk of tumor transmission	1% < f ≤ 10%	Use of these donors is generally not recommended. On occasion, a lifesaving transplant may be acceptable in circumstances where recipient expected survival without transplantation is short (e.g. a few days or less). Informed consent required <sup>3</sup>
4	High	The literature suggests high risk of tumor transmission	> 10%	Use of these donors is discouraged except in rare and extreme circumstances. Informed consent required <sup>3</sup>
U	Unknown risk	Evaluation for risk factors is incomplete or no literature exists to assess risk	N/A	Use should be based on clinical judgment with informed consent <sup>3</sup>

#### 5.4.2. Dépistage néoplasique chez un candidat au don

Le bilan du donneur de rein doit être réalisé afin de réduire les risques de transmission d'un cancer et de permettre le diagnostic d'un cancer infraclinique existant au moment de la procédure de don. Plusieurs recommandations ont déjà été publiées à ce sujet [29–31]. D'autre part, le risque de développement d'un cancer *de novo* ou d'une récurrence de cancer chez un donneur vivant après le don doit être pris en compte au moment de la décision de prélèvement.

Sur la base de ces éléments, le bilan suivant est recommandé :

##### Anamnèse

- Recueillir les antécédents de cancer personnel et familial connus
- Rechercher les facteurs de risque : évaluation du tabagisme, exposition professionnelle (amiante)...
- Rechercher la présence de signes cliniques orientant vers une pathologie maligne : perte de poids récente, présence de troubles du transit et/ou de sang dans les selles...

##### Examen clinique

- Examen clinique complet (avec recherche d'adénopathies en particulier)
- Examen cutané (consultation de dermatologie obligatoire si le sujet est à haut risque : phototype clair, antécédents de coup de soleil, notamment dans l'enfance, exposition aux UV artificiels, nombre élevé de *nævus*, présence de *nævus* atypiques, antécédent personnel ou familial de mélanome, immunosuppression, antécédent de carcinome cutané)
- Examen gynécologique (en général fait par le médecin spécialiste référent de la patiente)
- Examen urologique (bourses et prostate ; en général fait par le chirurgien préleveur)

## Tests de dépistage

Le dépistage repose sur celui de la population générale en France. Des actualisations régulières prennent en compte les recommandations du Conseil de l'Union européenne [32] :

- Dépistage d'un cancer colorectal ou de lésions précancéreuses (polypes) selon les recommandations de la Haute Autorité de santé (HAS) en vigueur. Une consultation d'oncogénétique est recommandée en cas d'antécédents familiaux [33].
- Dépistage d'un cancer du sein selon les propositions de la Commission de sénologie du Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) : réalisation d'un bilan sénologique à partir de 40 ans. En cas d'antécédents familiaux de cancer du sein et/ou de l'ovaire, une consultation d'oncogénétique est recommandée [34,35].
- Dépistage d'un cancer du col de l'utérus selon les recommandations de la HAS en vigueur [36].

**La réalisation d'autres examens complémentaires est aussi recommandée**, pour renforcer la protection des donneurs, mais aussi celle des receveurs dans le cadre d'une transplantation rénale à partir de donneur vivant :

- Dépistage du cancer de la prostate (selon les recommandations du comité de cancérologie de l'Association française d'urologie, actualisation 2022-2024) [37]. Aucune étude n'a établi selon les critères de l'OMS le bénéfice du dépistage organisé du cancer de la prostate pour l'état de santé de la population. La détection précoce s'effectue en deux étapes. La première repose sur le toucher rectal et le dosage du PSA (antigène prostatique spécifique) total, ainsi que la recherche d'antécédents familiaux et les origines ethniques. En fonction du risque de cancer significatif évalué à cette première étape, l'évaluation du risque individuel sera éventuellement complétée. En cas de risque jugé faible, le rythme de surveillance sera prévu. En cas de risque jugé élevé, une évaluation plus complète du risque individuel par un calculateur de risque (nomogrammes), le calcul de la densité du PSA, et/ou une IRM multiparamétrique pourra être proposée. La détection précoce se fait, de façon consensuelle, à 50 ans pour la population générale. En cas d'origine Africaine ou Afro-Caribéenne l'initiation peut se faire à 40 ou 45 ans. Pour les hommes ayant des antécédents familiaux de cancer de la prostate, on recommande habituellement une initiation à 40 ou 45 ans, mais on peut discuter une détection plus précoce, 10 ans avant le cas le plus jeune diagnostiqué dans la famille. Récemment, van Poppel *et al.* ont proposé un arbre décisionnel, basé sur un avis d'experts, pour adapter le rythme de la détection précoce au risque individuel. Le seuil de 3 ng/ml est retenu dans cet arbre décisionnel pour enclencher une stratification du risque. En cas de risque élevé, une IRM est demandée. En cas de risque faible, un suivi clinique est suffisant. En cas de PSA < 1 ng/ml, un contrôle à 5 ans est demandé.
- Dépistage du cancer du poumon. Jusqu'à ce jour, il n'existe pas en France de dépistage organisé du cancer du poumon. Néanmoins, les données récentes montrent que le dépistage par scanner à faible dose chez les personnes fortement exposées au tabac conduit à une réduction de la mortalité spécifique, ce qui a encouragé la mise en place d'expérimentations en vie réelle (programme pilote de l'Institut national du cancer – INCa). L'Intergroupe francophone de cancérologie thoracique (IFCT) et la Société de pneumologie de langue française (SPLF) recommandent la réalisation d'un examen tomodensitométrique thoracique à faible dose à partir de 50 ans chez les fumeurs actuels ou sevrés depuis moins de 10 ans et ayant fumé plus de 15 cigarettes par jour pendant 25 ans ou plus de 10 cigarettes par jour pendant plus de 30 ans [38]. Des examens stomatologique et ORL à la recherche de lésions néoplasiques sont recommandés pour la même population. Début 2022, la HAS recommande un programme pilote pour le dépistage du cancer du poumon, avant d'envisager le déploiement à large échelle ([www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).
- Dépistage du mélanome. Étant donné la gravité du mélanome en soi et en particulier en cas de transmission au receveur, un examen du revêtement cutané par un dermatologue est recommandé [39].
- Dépistage du cancer du rein et autres. La réalisation systématique du scanner abdomino-pelvien dans le cadre de l'évaluation de l'anatomie rénale pré-don sert d'examen de dépistage d'une tumeur intra-abdominale et urologique en particulier.
- Dépistage d'une gammapathie monoclonale. Il est facilement réalisable par l'électrophorèse des protéines sériques et un dosage des chaînes légères libres, à partir de 50 ans.

### 5.4.3. Antécédent de cancer connu avant don

En cas d'antécédent de cancer traité, le risque de récurrence pour un donneur est *a priori* équivalent à celui de la population générale. Il existe très peu de données sur l'incidence des cancers post-don par rapport à la population générale. Un travail [40] rapporte une diminution de l'incidence des cancers dans les premières années post-don par rapport à la population générale. L'impact du screening réalisé en pré-don est mis en avant avec, à plus long terme, une incidence globale rejoignant celle de la population générale. Ce travail alerte curieusement sur une incidence plus élevée de carcinomes prostatiques après don, non expliquée par un dépistage plus fréquent, et sur certains cas de diagnostic précoce de cancers post-don (mélanome, utérus). Ces données restent très fragiles, mais ne pourront être confirmées (ou non) que si la survenue de cancers post-don est déclarée de façon systématique dans les registres de suivi des donneurs et que les tumeurs apparaissant chez le receveur dans la première année de transplantation soient déclarées et considérées comme possiblement transmises par le donneur. Dans le cas d'un donneur potentiel avec un antécédent de cancer traité, les principales données à recueillir sont : Quel était le type de tumeur, son stade, l'intervalle libre sans maladie ? Est-ce une tumeur associée à un risque élevé de récurrence tardive ? Le donneur a-t-il reçu un traitement curatif complet et quelle est sa survie sans récurrence attendue à moyen et long terme (5 et 10 ans) ? Il est par ailleurs souhaitable que ces donneurs ne nécessitent plus, au moment du don, de réaliser des imageries fréquentes avec injection de produits de contraste (crainte que le suivi post-don ne puisse être optimal en raison des risques de ces injections sur la fonction rénale). Les dernières recommandations internationales, les recommandations KDIGO (*Kidney Disease – Improving Global Outcomes*) de 2017 [29], proposent d'accepter les donneurs avec un antécédent de cancer connu s'ils présentent à la fois, pour le receveur, un faible risque de transmission (< 1 % selon les connaissances disponibles en transplantation) et, pour le donneur, un faible risque de récurrence à long terme (< 1 %, selon les résultats actualisés disponibles en oncologie). Il est donc nécessaire de valider la possibilité de don en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) pré-greffe avec le médecin oncologue du donneur (ou le référent oncologue du centre de transplantation).

D'autre part, le donneur doit accepter que les données sur son antécédent néoplasique soient communiquées au receveur et le receveur doit être informé des risques et des bénéfices avant d'accepter la poursuite du projet de don et de greffe dans cette circonstance.

En général, une tumeur maligne active est une contre-indication au don [1], à l'exception des cancers cutanés de bas grade et de certains cancers du rein pouvant être complètement réséqués au moment du don. Il est admis de contre-indiquer le don en cas de cancer avec un fort potentiel de récurrence tardive. Dans les autres cas, le don est possible si le cancer est considéré en rémission après traitement et qu'une période appropriée entre la fin du traitement et le don s'est écoulée. Les recommandations [7,8,29] se basent essentiellement sur les études rapportant le risque de transmission au receveur par catégorie de cancer et probabilité de guérison. Les recommandations KDIGO [29] stratifient le risque de transmission par les donneurs vivants et décédés en :

- Absence de risque significatif : tumeurs bénignes. Néanmoins, certaines tumeurs bénignes ont un potentiel de transformation qui doit être considéré dans la décision et l'information des patients (Tableau 5.12).
- Risque minime (taux de transmission de 0 à 0,1 % par organe transplanté) : tumeurs cutanées à l'exclusion des mélanomes, carcinome de la thyroïde folliculaire ou papillaire de petite taille et carcinome rénal unique inférieur à 1 cm.
- Faible risque (taux de transmission de 0,1 à 1 % par organe transplanté) : carcinome rénal unique de taille entre 1 et 2,5 cm, tumeur du système nerveux central (SNC) de bas grade, tératome mature du SNC, carcinome thyroïdien papillaire unique de taille comprise entre 0,5 à 2 cm ou folliculaire non (ou minimal) invasif et antécédent de cancer traité depuis plus de 5 ans avec une probabilité de guérison supérieure à 99 %.
- Risque intermédiaire (taux de transmission de 1 à 10 % par organe transplanté) : cancer *in situ* du sein et du côlon, carcinome rénal réséqué de taille comprise entre 4 et 7 cm, un antécédent de cancer traité depuis plus de 5 ans avec une probabilité de rémission entre 90 et 99 %.
- Risque élevé (taux de transmission supérieur à 10 %) : mélanomes, leucémies et lymphomes, tumeurs neuroendocrines, cancers du côlon, du poumon et du sein stade I ou plus, choriocarcinomes, toute tumeur

du SNC avec dérivation péritonéale ou atriale, carcinome rénal de taille supérieure à 7 cm et toute tumeur traitée pour laquelle la probabilité de guérison est inférieure à 90 %, cancer métastatique ou non cité précédemment.

- **Risque non déterminé** : autres, manque d'information...

Il est recommandé que les trois premières catégories (sans risque significatif, à risque minime et à risque faible) puissent être acceptées pour un don, au cas par cas, après consentement éclairé du donneur et du receveur.

**Tableau 5.12 : Réserves pour certaines tumeurs bénignes [7]**

Organ/Site	Tumor	Potential associated malignancy	Comments
Soft tissue, vessels, nerves, blood vessels	Paraganglioma	Malignant paraganglioma	Variable malignant change, estimated up to 50% in abdominal tumors. Histology not an absolute indicator of benign versus malignant
Thyroid and parathyroid	Follicular adenoma	Follicular carcinoma	May be difficult to exclude follicular carcinoma
Salivary gland	Pleomorphic adenoma	Adenocarcinoma	
Heart and pericardium*	Atrial myxoma		Literature suggests that donor hearts containing myxoma either not be used or used only under special circumstances
Liver and Biliary	Mesothelioma of AV node	Malignant mesothelioma	
	Hepatocellular adenoma	Hepatocellular carcinoma	Subtypes have variable risk of transformation into hepatocellular carcinoma
Gastrointestinal tract	Von Meyenburg complex (VMC) (biliary hamartoma)	Cholangiocarcinoma	Multiple VMC may rarely occur with cholangiocarcinoma.
	Adenoma	Adenocarcinoma	
Kidney and urinary tract	Adrenal heterotopias	None	May be confused with renal carcinoma when it occurs on renal capsule
	Angiomyolipoma	May rarely coexist with other renal cell neoplasms (reported in native and allograft kidneys)	
	Bladder paraganglioma	Malignant paraganglioma	Malignant variants estimate <7%. Histology not an absolute indicator of benign versus malignant
	Oncocytoma	May rarely contain or coexist with renal cell carcinoma	Oncocytoma should be resected prior to implantation, RCC, esp. chromophobic type, should be excluded
Adrenal	Pheochromocytoma	Malignant pheochromocytoma	Malignancy estimated at 4–22% Case report of capsular invasion, 2 year posttransplant disease-free follow-up (27)

#### 5.4.3.1. **Cancers urologiques : prostate, rein, vessie, testicule**

##### **Carcinomes prostatiques**

Le cancer de la prostate représente le premier cancer de l'homme (près d'un tiers des nouveaux cancers masculins, plus de 50 000 nouveaux cas par an). Les facteurs de risque identifiés sont des facteurs héréditaires, environnementaux et nutritionnels.

Le score de Gleason et le groupe correspondant selon la classification ISUP (*International Society of Urological Pathology*) 2014, associés au stade clinique [41,42] (annexe 5.4.1) sont les meilleurs prédicteurs de la récurrence clinique et de la survie globale. Ainsi, les cancers de la prostate sont classés par groupe à risque, chacun présentant des différences significatives en termes de résultats (tableau 1 et 2 en annexe 5.4.1).

Pour le groupe identifié à faible risque, les recommandations françaises et internationales préconisent la surveillance active comme option thérapeutique de référence [43,44].

Étant donné l'incidence accrue du cancer de la prostate avec l'âge (l'âge moyen de découverte est 68 ans) et le profil d'âge croissant des donneurs décédés, il est certain que des organes provenant de donneurs atteints d'un cancer de la prostate non diagnostiqué ont été greffés. Sánchez-Chapado *et al.* [45] ont évalué le cancer de la prostate dans une série consécutive de glandes prostatiques collectées *post mortem* de 162 hommes décédés à la suite d'un traumatisme. Ils ont signalé un cancer de la prostate chez 23,8 % des individus âgés

de 50 à 59 ans, 31,7 % de ceux âgés de 60 à 69 et 33,3 % de ceux âgés de 70 à 79 ans. Yin *et al.* [46] ont trouvé des adénocarcinomes de la prostate chez 12 % (41/340) de donneurs d'organes présumés sains sur une période de 13 ans, avec une fréquence similaire selon l'âge (23,4 % pour les 50-59 ans, 34,7 % pour les 60-69 ans, 45,5 % pour les 70-81 ans).

Différentes études de suivi de donneurs atteints de cancers de la prostate ont été rapportées sans aucune transmission post-greffe. Un rapport réalisé en 2019 en Italie, couvrant la période 2006 à 2015, a décrit 112 (26,5 %) donneurs décédés atteints de cancer de la prostate sur 422 donneurs présentant une malignité [47]. Aucune transmission n'a été signalée à partir de tumeurs connues antérieurement après une durée moyenne de suivi des receveurs de 4,5 ans (taux de retour de 97 %). Le DTAC de l'OPTN (*Disease Transmission Advisory Committee - Organ Procurement & Transplantation Network*) a signalé cinq cas d'adénocarcinome de la prostate de donneurs prouvés par autopsie, sans preuve de transmission [48]. Une revue de Doerfler *et al.* [49] a documenté 120 transplantations d'organes provenant de donneurs ayant un cancer de la prostate confirmé, sans preuve de transmission de la maladie. Alors que la plupart des donneurs atteints d'un cancer de la prostate ont une maladie de faible grade de Gleason, avec un risque de transmission minimale, au moins 3 cas de transmission du cancer de la prostate issus de donneurs décédés ont été publiés après transplantation cardiaque (cancer métastatique chez le donneur) [50], hépatique [51] et rénale [52].

Il est recommandé de ne pas exclure du don de rein, en recourant à un avis urologique au cas par cas, un candidat potentiel avec :

- un diagnostic récent de cancer de la prostate ;
- un cancer de la prostate non traité en surveillance active ;
- de manière générale tout antécédent de cancer de la prostate.

Le don de rein chez un donneur vivant peut être autorisé dans les cas de cancer de la prostate limité ou après un traitement jugé efficace.

### **Carcinomes rénaux**

La chirurgie de préservation des néphrons est une approche curative établie pour le traitement oncologique du carcinome rénal de petite taille, inférieure ou égale à 4 cm (pT1a) dans la population non transplantée [53,54], avec des taux de survie spécifiques au cancer comparables à la néphrectomie radicale [55]. La découverte fortuite d'une masse rénale dans le cadre d'examen pré-don de rein doit être caractérisée et prise en charge de façon similaire à la population générale en dehors du contexte du don. Néanmoins, la possibilité d'une néphrectomie totale avec exérèse de la lésion avant transplantation peut être discutée dans certaines situations et après information du donneur et du receveur sur les bénéfices et risques de cette procédure pour chacun.

Depuis le premier cas, en 1982, d'utilisation pour transplantation rénale d'un greffon après résection d'une lésion tumorale [56], plusieurs rapports font état de bons résultats de l'utilisation de ces « *restored kidney transplants* » lorsque le cancer, réséqué au moment du prélèvement, est de petite taille (pT1a, ≤ 4 cm), solitaire, bien différencié (grade I-II de Fuhrman) et avec des marges d'exérèse saines [7,15,17,57–59]. Un programme réalisé en Australie chez des patients ayant accepté la proposition d'une néphrectomie radicale pour carcinome rénal et d'un don de rein altruiste (soulevant certaines discussions éthiques) a permis de transplanter 28 patients (ayant accepté les conditions du greffon) sélectionnés sur des critères d'âge (supérieur à 60 ans) ou en raison de difficultés de maintien en dialyse. La majorité des carcinomes étaient des carcinomes à cellules claires, mais il a aussi été trouvé : 3 tubulo-papillaires, 1 oncocytome et 4 lésions bénignes. La taille moyenne de la tumeur était de 2,6 ± 0,7 cm, avec des marges d'exérèse saines. Aucune récurrence (cancer transmis ou cancer dérivé) n'a été observée avec un suivi moyen de 7 ans [60].

Dans une revue systématique de 2019, Hevia *et al.* [61] ont rapporté 88 reins atteints de carcinome rénal qui avaient subi une résection avant la transplantation, dont 51 carcinomes à cellules claires, 8 papillaires et 3 chromophobes ; dans 26 cas, le type histologique n'a pas été précisé. La majorité des donneurs (86 %) dans cette revue étaient des donneurs vivants. La taille moyenne des tumeurs était de 2 cm et le grade de Fuhrman était majoritairement (93 % des cas) de I ou II. Avec une durée de suivi moyenne de 40 mois, une seule récurrence du cancer a été signalée, à distance du site de résection de la lésion initiale, à 9 ans.

En 2019, Pavlakis *et al.* [62] ont examiné tous les cas de carcinomes rénaux du donneur signalés au DTAC de l'OPTN entre 2008 et 2016. Sur les 21 cas où la tumeur a été réséquée avant la transplantation, 6 l'ont été

chez des donneurs vivants. La plupart étaient de grade Fuhrman I ou II, l'une de grade III, et toutes étaient de taille inférieure ou égale à 2,1 cm (pT1a ; médiane 0,75 cm). Les types des tumeurs déclarées se répartissaient en 14 carcinomes à cellules claires, 7 papillaires et 1 carcinome combiné à cellules claires/papillaire. Aucune récurrence n'a été signalée.

Si l'utilisation de ce type de greffon est acceptée, la taille de la lésion reste un élément discuté. Une revue de la littérature faite par le DTAC de l'OPTN/UNOS [7] permettait de conclure que les carcinomes rénaux solitaires bien différenciés (Fuhrman grade I ou II) de moins de 1 cm et complètement réséqués avant la transplantation étaient associés à un risque résiduel minime de transmission (< 0,1 %), tandis que ceux de 1 à 2,5 cm présentaient un risque faible (de 0,1 à 1 %). Au-delà de 2,5 cm l'utilisation des greffons n'était pas recommandée. La *British Transplantation Society* (BTS) recommande que le prélèvement d'un rein porteur d'une tumeur de découverte fortuite inférieure à 4 cm puisse être discuté au cas par cas. Il n'y a pas de données permettant d'utiliser en toute sécurité des reins avec des tumeurs réséquées de plus de 4 cm. Par ailleurs, il est important de signaler que les carcinomes rénaux peuvent être multifocaux et ont une incidence de bilatéralité dans 2 à 5 % des cas [63,64], et ceci de façon non synchrone. Cela est particulièrement le cas pour des patients ayant un carcinome papillaire et/ou des antécédents familiaux de carcinome rénal (5 à 8 % des cancers rénaux [65]). Dans ces cas, le prélèvement pour un don doit être écarté. La décision partagée d'un prélèvement doit être discutée dans l'intérêt du donneur potentiel avec toutes les autres options thérapeutiques (néphrectomie partielle, radiothérapie stéréotaxique ablative, cryothérapie). Le receveur doit être informé des risques de récurrence.

Ainsi, l'évaluation histologique de la masse rénale doit être effectuée dans un premier temps par biopsie sous guidage échographique ou scanographique afin de déterminer son type histologique (90 % de concordance biopsie/pièce opératoire [50,53]) et son grade (86 % de concordance pour les tumeurs < 4 cm [66][53]). En fonction des résultats le traitement de la tumeur sera décidé ainsi que l'acceptation d'une néphrectomie totale avec tumorectomie dans le cadre d'un don. L'adéquation de la marge de résection ne sera obtenue par définition que lors de l'examen extemporané après exérèse de la lésion.

Les lésions bénignes (résidu surrénalien, angiomyolipome) ainsi que les carcinomes rénaux à cellules claires, de grade I et II, seront acceptées. L'histologie doit effectivement préciser le grade ISUP (qui remplace le grade de Fuhrman). Les tumeurs oncocytaires sont particulièrement problématiques, même lors d'une évaluation histologique standard, car elles nécessitent une immunohistochimie pour être typées [66]. La morphologie sarcomatoïde ou rhabdoïde peut se produire dans différents types de carcinome rénal et confère un pronostic plus défavorable. Cette composante, lorsqu'elle est présente, est considérée comme un grade 4 de la classification ISUP [66]. La présence de caractéristiques rhabdoïdes ou sarcomatoïdes contre-indique donc l'utilisation d'organes provenant de tels donneurs. Le don de rein est non recommandé pour des donneurs potentiels présentant une lésion de type tubulo-papillaires (groupe hétérogène mais plus fréquemment multifocal, voire bilatéral).

La découverte fortuite d'un carcinome rénal localisé, solitaire et de petite taille (< 1 cm, stade T1a) chez un candidat potentiel au don de rein n'exclut pas la greffe du rein portant la lésion tumorale si, après analyse histologique (biopsie percutanée) :

- la lésion est bénigne (adénome...) ou s'il s'agit d'un carcinome à cellules claires et de grade OMS/ISUP 1/2 (grade I/II de Fuhrman) sans caractéristique sarcomatoïde ou rhabdoïde ;
- la résection de la tumeur est complète au moment du prélèvement, avec des marges d'exérèse passant en tissu sain.

Lorsque la lésion a une taille comprise entre 1 et 4 cm et des caractéristiques histologiques favorables, une analyse de la balance bénéfiques/risques doit être menée au cas par cas.

En cas de lésion kystique, la biopsie percutanée n'est pas indiquée en l'absence de contingent solide. Seront acceptées les kystes de catégorie Bosniak I et II (absence de proposition de suivi systématique dans la population générale) jusqu'à IIF inclus (proposition d'une surveillance pendant 5 ans pour juger de l'évolution de la lésion dans la population générale) avec une exérèse et un examen extemporané préimplantation confirmant l'absence de lésion tumorale et/ou son exérèse en passant en zone saine.

Contrairement aux cas rapportés de carcinomes rénaux réséqués au moment du don, il existe peu de rapports sur les donneurs ayant des antécédents de cancer du rein [67]. Pour des tumeurs localisées, le risque de récurrence augmente avec la taille de la tumeur (> 4 cm en particulier), son grade, sa multifocalité et la présence

d'une marge d'exérèse positive [68]. La majorité des récurrences surviennent dans les 5 ans (95 %) [69] mais la survenue de métastases tardives (> 10 ans) est, bien que rare, classique [70], même pour des carcinomes pT1a [71].

### **Angiomyolipome (AML)**

L'angiomyolipome est une tumeur en général bénigne (1 à 3 % des tumeurs du rein). Sa composition histologique est faite de trois contingents, graisseux, musculaire lisse et vasculaire, présents dans des proportions variables. Le diagnostic radiologique est généralement facile. Ce type de lésion rénale est retrouvé de façon sporadique (lésion de petite taille, solitaire, unilatérale) ou s'inscrit dans le cadre de certains syndromes de maladies rares (sclérose tubéreuse de Bourneville, lymphangioliomyomatose) mais dans ces cas, l'atteinte est souvent plus marquée (lésions de grande taille, lésions symptomatiques) et bilatérale [72]. Les lésions sporadiques inférieures à 4 cm sont simplement surveillées [73]. Au-dessus de cette taille il est recommandé d'intervenir (néphrectomie radicale ou partielle, embolisation artérielle sélective, cryoablation et/ou par radiofréquence) car la probabilité de progresser en taille est plus forte et les complications hémorragiques plus fréquentes. Néanmoins, cette notion de seuil pour recommander un traitement spécifique reste discutée et plusieurs critères ont été proposés en plus de la taille, comme le taux de croissance, l'âge et les préférences du patient. L'étude de l'évolution naturelle des petites lésions sporadiques montre une stabilité de taille des lésions à moyen et long terme [74].

Le premier cas d'utilisation d'un greffon avec AML réséqué au moment du prélèvement remonte à 1993 [75]. Une revue de la littérature récente rapporte 16 cas de transplantation avec un greffon porteur d'un AML [76]. La taille de l'AML était comprise entre 0,4 et 7 cm et la majorité des lésions ont été réséquées au moment du prélèvement (82 %) sans entraîner de complications particulières dans le suivi des receveurs. Les lésions non réséquées sont restées stables sans transformation maligne. Il a été suggéré qu'un AML de petite taille (< 1 cm), difficile à réséquer, puisse être laissé en place et la transplantation effectuée en réalisant une surveillance active tous les 2 ans [77]. La présence d'AML bilatéraux doit faire rejeter le projet de don. Par ailleurs, un rein porteur d'un AML de petite taille (< 1 cm) peut être laissé en place chez le donneur s'il ne s'agit pas d'une femme en âge de procréer, car il existe un risque important d'augmentation de taille et de complication hémorragique pendant la grossesse [78].

### **Carcinomes urothéliaux**

Les dons après antécédent de cancer de la vessie ou de cancer urothélial ne sont pas rapportés et ne peuvent pas être recommandés, car la maladie est souvent plurifocale et le risque de récurrence important. Même si le risque de récurrence et de progression est faible pour les lésions n'infiltrant pas le muscle (TVNIM – tumeurs de la vessie d'infiltrant pas le muscle) de bas grade, unifocales [79,80], la majorité des cas rapportés de carcinomes urothéliaux du greffon correspondent à des tumeurs dérivées du donneur et non directement transmises par le greffon [81–83]. Un seul cas de tumeur urothéliale de bas grade pouvant être considérée comme transmise a été publié, tumeur responsable d'une obstruction précoce à J80 [84].

### **Tumeurs testiculaires**

Le rapport du registre de l'UNOS pour la période de 1994 à 1996 [20] fait état de 2 greffes de rein provenant d'un donneur dont le cancer du testicule avait été traité au cours des cinq années précédentes, sans récurrence. Aucun autre détail n'est donné. Dans une publication de suivi du même registre couvrant la période 2000-2005, 28 greffes ont été rapportées à partir de donneurs atteints de cancer du testicule, dont 14 greffes de rein, 9 de foie, 3 de cœur et 2 de poumon [21]. La plupart des donneurs n'avaient plus de cancer depuis plus de 10 ans et un seul avait été traité depuis moins de 5 ans.

Presque tous les hommes non transplantés atteints de cancers testiculaires de stade I (maladie confinée au testicule) sont finalement guéris, mais la prise en charge clinique peut impliquer une orchidectomie et une surveillance, avec un traitement de la rechute plutôt qu'une chimiothérapie prophylactique. Environ 15 % des patients atteints d'un séminome de stade I et 20 % des cancers du testicule non séminomateux connaissent une rechute [85,86]. Les marqueurs tumoraux alpha-fœtoprotéine (AFP) et bêta-gonadotrophine chorionique humaine (βHCG) sont utilisés pour évaluer l'état de la maladie. Les donneurs potentiels au stade de la surveillance doivent être évalués et considérés avec soin.



Étant donné la bonne réponse au traitement des tumeurs testiculaires, il est possible d'accepter un donneur potentiel avec un antécédent de cancer du testicule de stade I en réponse complète au traitement (marqueurs négatifs) avec un recul de 5 ans.

Pour les autres stades, il faut être plus réservé et supposer un risque de transmission plus élevé, le risque diminuera avec la durée sans récurrence. D'autre part, il est souhaitable de préserver au maximum la fonction rénale de ces donneurs car ils ont souvent été exposés à des chimiothérapies potentiellement néphrotoxiques (ou peuvent l'être en cas de récurrence).

#### **5.4.3.2. Incidentalome surrénalien**

La découverte d'une masse surrénalienne lors d'un examen systématique est rare (rapportée jusqu'à 4-5 % des donneurs) [87]. De plus, la tumeur n'est qu'exceptionnellement maligne (si non fonctionnelle et de petite taille < 4 cm) et peut être retirée lors du prélèvement [88]. La probabilité qu'un incidentalome surrénalien soit malin est inférieure à 5 % [86,87] et les lésions les plus fréquentes sont des adénomes surrénaliens (75 % des cas) ou des myélolipomes (6 %). La taille de la lésion est classiquement associée au risque de malignité (moins de 2 % si taille < 4 cm), mais sa valeur prédictive a été revue à la baisse [89]. C'est un faisceau d'arguments qui oriente le diagnostic : sécrétion hormonale ou non et caractéristiques tomodensitométriques (un tissu homogène de faible densité < 10 UH et un *wash out* rapide du produit de contraste sont des éléments en faveur d'une lésion bénigne). La biopsie percutanée n'a pas d'indication pour les incidentalomes de petite taille [90].

Le dossier d'incidentalome doit être discuté en RCP et/ou avec le centre de référence COMETE des cancers de la surrénale ([www.surrenales.com](http://www.surrenales.com)).

La plupart des incidentalomes surrénaliens sont des adénomes non sécrétants dont la bénignité peut être affirmée sur un scanner surrénalien dédié.

Un adénome surrénalien sécrétant doit être opéré avant don de rein sans période de latence pour le don du rein si le score de Weiss est inférieur ou égal à 2 [91].

Les autres tumeurs (> 3 cm ou de nature intermédiaire) doivent être discutées en RCP.

#### **5.4.3.3. Cancers du sein**

Des généralités sur le cancer du sein ainsi que différentes classifications sont données en annexe 5.4.2 (page 172).

Les données du registre IPITTR ont montré une transmission du cancer du sein de l'ordre de 29 % pour des lésions invasives [14], même après un délai de plus de 5 ans. La notion de dormance prolongée et de possibles métastases tardives [85] et plus tard de la présence de cellules circulantes même pour des stades IA [92] ont fait classer ces situations à haut risque de transmission pour le receveur. Seules étaient acceptées les donneuses avec un antécédent de carcinome *in situ* ou après une longue période de rémission [14]. Ainsi, dans la série de l'UNOS de 1994 à 1996 [20], 38 donneuses ont été prélevées permettant de réaliser 26 transplantations rénales. Aucun cas de transmission n'a été rapporté (avec 15,8 % des diagnostics de cancer datant de moins de 5 ans). Les mêmes résultats ont été rapportés en transplantation hépatique (10 transplantations, 60 % des donneuses avec un cancer depuis plus de 10 ans, aucune transmission) [93]. Très peu de cas de transmission de cancer du sein ont été déclarés [28,94]. Une publication attire l'attention sur le sujet [2] rapportant la transmission de diagnostic tardif (entre 16 mois et 6 ans) d'un cancer du sein aux 4 receveurs de la même donneuse sans aucun antécédent connu.

#### **Les carcinomes canauxaux *in situ* (CCIS), les carcinomes papillaires *in situ* et les carcinomes papillaires encapsulés**

Le risque de décéder d'un CCIS est très faible. À titre d'exemple, dans l'étude hollandaise de van Maaren *et al.* [95], qui incluait 12 256 patientes traitées pour un CCIS, dont 1 509 (12,3 %) étaient de grade I, 3 675 (30,0 %) de grade II, 6 064 (49,5 %) de grade III et 1 008 (8,2 %) de grade inconnu, 179 (1,5 %) décès liés au cancer du sein ont été observés au cours d'un suivi médian de 7,8 ans. Parmi ces décès, 10 patientes avaient un CCIS de grade I, 46 de grade II, 95 de grade III et 28 de grade inconnu.



Au vu de ces faibles risques de décès par cancer du sein (< 2 %), la Commission de sénologie du CNGOF ne contre-indique pas comme donneuses d'organes, les patientes antérieurement traitées pour un CCIS de bas grade, grade intermédiaire ou haut grade, associé ou non à une maladie de Paget mamelonnaire ou celles traitées pour un carcinome papillaire *in situ* ou papillaire encapsulé. Les greffes peuvent être acceptées sans qu'aucun recul ne soit nécessaire.

### **Les carcinomes canaux micro-invasifs**

La même recommandation que celle préconisée pour les CCIS s'applique.

### **Les carcinomes infiltrants**

**La présence d'un cancer du sein évolutif** chez une donneuse, quel que soit le stade (local, loco-régional ou métastatique), constitue une contre-indication pour le don d'organes.

Au vu des hauts risques de transmission de cellules cancéreuses, la Commission de sénologie du CNGOF contre-indique comme donneuses d'organes, les patientes ayant un cancer évolutif, quel que soit leur stade.

**En cas d'antécédent de carcinome canalaire infiltrant (CCI) du sein traité**, la plus grande vigilance s'impose avant d'accepter un don d'organe, pour différentes raisons. D'une part, quelques publications ont rapporté des cas de transmission d'un cancer du sein chez des receveurs de rein, poumon, foie... [1,14,18], avec parfois décès du receveur. Par ailleurs, la dormance des cellules tumorales est un phénomène bien connu dans le cancer du sein. Les cellules tumorales se propagent vers des sites distants assez tôt au cours de la progression du cancer. Elles peuvent rester dormantes et cliniquement indétectables pendant de nombreuses années après le traitement du cancer du sein. De plus, dans le cancer du sein, les métastases se manifestent généralement de manière asynchrone bien après le traitement de la tumeur primitive. Certains cancers du sein métastasent rapidement, dans les 2 à 3 premières années (c'est le cas des CCI de phénotype triple négatif ou de type basal), d'autres plus tardivement. Par conséquent, il est nécessaire d'attendre un certain nombre d'années (variable selon le type de cancer) pour autoriser un prélèvement d'organe chez une patiente antérieurement traitée pour un cancer du sein. De manière générale, il faut s'assurer que la chirurgie carcinologique a été complète, que le recul est de plus de 5 ans après la chirurgie initiale et que le stade initial soit 1a, 1b ou 2a (*cf.* les stades UICC en annexe). Dans ce cas-là, le risque de transmission est estimé faible ou intermédiaire. En cas de récurrence locale, le temps de la rémission débute à partir de la rechute. Les stades 2b, 3a et 3b sont considérés comme à haut risque de transmission. Les stades 4 constituent une contre-indication absolue.

Au vu des faibles risques de transmission de cellules cancéreuses, la Commission de sénologie du CNGOF ne contre-indique pas comme donneuses d'organes, les patientes traitées il y a plus de 5 ans pour un CCI de stade 1a, 1b et 2a, avec un bilan de réévaluation récent (moins d'un an) et normal. Un scanner thoraco-abdomino-pelvien (TAP) est impératif avant la décision. Les aires mammaires et ganglionnaires doivent également être analysées sur le scanner TAP.

**En cas d'antécédent de carcinome lobulaire infiltrant (CLI)**, la plus grande vigilance s'impose avant d'accepter un don d'organe car ils peuvent métastaser plus de 10 ans après le traitement initial et leur suivi par imagerie peut être complexe. Au vu de ces risques de transmission tardive de cellules cancéreuses, la Commission de sénologie du CNGOF propose un avis collégial en cas de CLI, même si ce dernier a été traité il y a plus de 5 ans, avec un bilan de réévaluation récent et normal.

En cas d'antécédent de cancer de variété histologique de bon pronostic (exemples : cancer tubuleux, sécrétoire...), la Commission de sénologie du CNGOF propose un avis favorable même si ce dernier a été traité il y a moins de 5 ans, avec un bilan de réévaluation récent et normal.

### **Cancer du sein chez l'homme**

En cas d'antécédent de cancer du sein chez l'homme, la Commission de sénologie du CNGOF propose un avis collégial si ce dernier a été traité pour un stade 1a ou 1b ou 2a il y a plus de 5 ans, avec un bilan de réévaluation récent et normal. Les autres situations sont des contre-indications au prélèvement d'organe.

### **Antécédent familial de cancer du sein**

L'antécédent familial éloigné de cancer du sein (cas sporadique dans la famille, 2<sup>e</sup> degré), sans mutation génétique identifiée, ne constitue pas pour la Commission de sénologie du CNGOF un critère d'exclusion d'une donneuse. En revanche, en cas de haut risque familial ou si une mutation délétère d'un gène de susceptibilité au cancer du sein est identifiée, la Commission de sénologie du CNGOF propose un avis d'experts avec la présence d'oncogénéticiens.

En l'absence de données génétiques, en plus du scanner TAP normal, de l'absence d'élévation importante de l'antigène tumoral 15-3 (CA 15-3) et de l'examen clinique normal des seins et des aires ganglionnaires, un avis d'expert peut être proposé.

### **Les situations avec dosage du CA 15-3 élevé (> 30 mU/ml)**

Si le dosage est possible ou connu, une valeur très élevée du CA 15-3 peut témoigner de la présence de métastases occultes ou non. En cas de valeur élevée de CA 15-3, la Commission de sénologie du CNGOF propose un avis d'experts (après scanner TAP).

#### **5.4.3.4. Cancers du poumon**

Les cas de transmission de cancer du poumon ont été surtout rapportés anciennement. Le registre IPITTR [14] montrait qu'il existait un fort risque de transmission (41 %) et de mortalité (32 %) en cas de transplantation rénale réalisée à partir de donneurs ayant un antécédent ou un carcinome pulmonaire au moment du prélèvement. Cette situation a donc été fortement déconseillée et les cas les plus récents sont issus d'observations où il n'y a pas eu de diagnostic de cancer pulmonaire chez le donneur, dans le passé ou au moment du prélèvement [96–98]. Plusieurs revues de la littérature montrent que cette situation est rare (8 [28] et 13 [16] cas recensés, soit 5,6 à 10 % des cancers transmis). Le délai moyen de diagnostic est de 13 mois avec à ce moment une fréquente dissémination métastatique (61 %). Le pronostic est sombre, car la survie des receveurs est de 19 % à 5 ans [16]. À signaler un cas de transmission d'un carcinome à petites cellules pulmonaire à partir d'un donneur vivant. Le diagnostic du cancer a été fait chez le donneur 10 mois après la transplantation et chez le receveur 32 mois après la greffe, au stade métastatique associé à un syndrome de Cushing [98].

En fonction des tables de survie des patients et de la survie sans récurrence [99,100], peuvent être pris en considération, et discutés en RCP, les donneurs ayant présenté un antécédent d'adénocarcinome micro-invasif T1aN0 avec un recul de plus de 5 ans. La guérison est même considérée par certains pour un carcinome pulmonaire non à petites cellules de grade IA indemne d'envahissement vasculaire sur l'examen de la pièce d'exérèse [101].

Par ailleurs, il existe deux fois plus de risque de développer un deuxième cancer après avoir présenté un cancer pulmonaire de stade IA en comparaison avec la population générale [102].

#### **5.4.3.5. Cancers de l'appareil digestif**

Les cancers colorectaux arrivent au troisième rang des cancers déclarés transmis par la transplantation d'organe dans les premières publications du registre IPITTR [14]. Bien que le cancer colorectal soit fréquent dans la population générale, très peu de cas de transmission ont par la suite été retrouvés. Une revue de la littérature collige 5 cas publiés après transplantation rénale [16].

En fonction des tables de survie des patients et de la survie sans récurrence, peuvent être pris en considération les donneurs ayant présenté un antécédent de carcinome de l'estomac, du côlon ou du rectum classé T1N0M0 ou T2 ou T3, N0M0 avec un recul de plus de 5 ans.

### 5.4.3.6. **Cancers cutanés : mélanomes et autres carcinomes**

#### **Carcinomes cutanés hors mélanome**

Les antécédents de carcinome basocellulaire ne sont pas une contre-indication au don, ainsi que ceux de carcinome épidermoïde cutané (non muqueux) sans facteur de gravité [103] entièrement réséqué. La base UNOS contient 776 transplantations d'organes solides (dont 383 transplantations rénales) réalisées avec des donneurs ayant un antécédent de carcinome cutané (basocellulaire ou épidermoïde) sans aucune transmission de ces types de cancer [21]. À l'opposé, le carcinome de Merkel est une tumeur beaucoup plus agressive et cet antécédent doit être considéré comme incompatible avec un don d'organe. Les antécédents de carcinome annexiel seront discutés au cas par cas. Un antécédent de sarcome de Kaposi est considéré comme une contre-indication au don. Les sarcomes à malignité locale à type de dermatofibrosarcome ou de léiomyosarcome sus-aponévrotique peuvent être proposés pour une discussion au cas par cas en RCP, mais les autres formes de sarcome plus systémiques doivent être récusées (angiosarcomes par exemple).

#### **Mélanome**

Le cas du mélanome est très particulier avec la description de sa transmission aux receveurs d'organes solides après une période de dormance très longue possiblement réactivée par l'immunosuppression (16 ans avant, Breslow 2,6 mm [104,105]). Le mélanome représente 17 % des tumeurs transmises après transplantation d'organes solides. Le registre IPITTR (déclaration volontaire [14,106]) rapporte plus de 250 cas d'organes transplantés à partir de donneurs avec un antécédent de cancer : 13 donneurs avaient un antécédent de mélanome (malheureusement sans information sur le stade) sans lésion diagnostiquée au moment du prélèvement et ont permis de transplanter 28 receveurs. La transmission du mélanome a été diagnostiquée chez 21 receveurs (75 %), dont 13 décéderont d'une dissémination métastatique (62 %). Le délai diagnostique moyen était de 10,5 mois (2,5 à 42 mois). Les survivants avaient tous bénéficié d'une transplantectomie et d'un arrêt du traitement immunosuppresseur. Les donneurs étaient essentiellement des donneurs décédés dans un contexte d'accident vasculaire hémorragique pouvant masquer un mélanome de stade IV présent au moment du prélèvement. Ces données sont à nuancer avec celles issues du registre de l'UNOS [21], où une seule transmission de mélanome (32 ans après le diagnostic) est rapportée (transplantation monopolmonaire) pour 140 transplantations d'organes solides (72 transplantations rénales) réalisées à partir de donneurs décédés ayant un antécédent connu de mélanome (incluant des stades de mélanome *in situ*).

La découverte d'un mélanome au moment des examens pré-don doit contre-indiquer le don car la dissémination de cellules tumorales se fait très précocement dans l'évolution de la maladie. Les donneurs avec antécédents de mélanome *in situ* sont acceptés. Les autres mélanomes doivent être considérés à haut risque de transmission en raison de la dormance possible à long terme de cellules tumorales. Les donneurs avec une lésion ayant un Breslow < 0,5 mm [107], sans dissémination ganglionnaire et diagnostiquée il y a plus de 5 ans peuvent être envisagés après obtention des données précises dermatologiques (anatomopathologie, *staging* et traitement) et en concertation oncodermatologique.

Les recommandations américaines pour la population générale ne plaident pas en faveur d'un screening dermatologique particulier (1d) mais un examen dermatologique doit être réalisé pour tout donneur potentiel en particulier si ce dernier est à haut risque (phototype clair, antécédents de coup de soleil, notamment dans l'enfance, exposition aux UV artificiels, nombre élevé de nævi, présence de nævi atypiques, antécédent personnel ou familial de mélanome, immunosuppression, antécédent de carcinome cutané) ([www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)). Les comptes rendus d'examens anatomopathologiques doivent être revus avec attention, voire une relecture demandée, pour les mélanomes de moins de 1 mm (beaucoup de mélanomes fins peuvent être sur-diagnostiqués) [108].

#### **Sarcome de Kaposi**

Il faut être très réservé face à un projet de don chez un donneur potentiel ayant un antécédent de maladie de Kaposi, à la fois pour le risque de transmission de l'infection par HHV8 (toute transplantation ne pouvant être envisagée que chez un receveur lui-même séropositif pour l'infection par HHV8) et pour risque de récurrence ou d'apparition d'autres manifestations immunohématologiques plus rares (lymphoproliférations, maladie de Castelman...) chez le donneur. Il n'existe aucune donnée dans la littérature pour bâtir des recommandations. Il ne peut être que suggéré d'exclure d'emblée d'un projet de don un patient ayant présenté une maladie de

Kaposi récente (< 2 ans) et/ou avec atteinte multiple et/ou extradermatologique et/ou ayant nécessité un recours à un traitement systémique, ainsi qu'un patient gardant une PCR HHV8 positive. Les autres situations, exceptionnelles, doivent être discutées au cas par cas avec les médecins (infectiologue et dermatologue) référents du patient.

#### **5.4.3.7. Cancers de la thyroïde**

Bien que l'on comprenne mieux la génétique et le pronostic du cancer différencié de la thyroïde (cancer folliculaire ou papillaire) [109,110], sa pertinence pour la transplantation n'est pas claire. L'invasion vasculaire à l'examen histologique est associée à la propagation métastatique et, inversement, les petites tumeurs confinées à la thyroïde sans invasion vasculaire ou capsulaire ont tendance à se comporter de manière bénigne. Les cancers thyroïdiens non différenciés, tels que le carcinome médullaire et le carcinome anaplasique, se comportent de manière beaucoup plus agressive et contre-indiquent le don d'organes.

Tous les nodules palpables de la thyroïde ne sont pas des cancers et dans le rapport de dépistage italien d'Emilia-Romagna, sur 15 donneurs potentiels présentant des nodules thyroïdiens, seuls deux étaient des cancers de la thyroïde et aucun d'entre eux n'est devenu donneur d'organes [111]. Dans un suivi italien, cinq donneurs potentiels sur 7 608 (0,07 %) ont été exclus parce qu'un cancer de la thyroïde a été détecté [112].

Penn [113] a décrit le seul cas de transmission avérée d'un cancer de la thyroïde, la tumeur étant confinée au rein au moment de la néphrectomie. La nature de la tumeur et l'issue ne sont pas décrites. Dans le rapport 2011 de l'OPTN sur les transmissions potentielles de malignité entre 2005 et 2009, 7 donneurs décédés ont été cités avec une transmission possible, mais non confirmée, d'un cancer de la thyroïde [15]. Le même rapport de la base de données pour 2013 a noté 6 autres transmissions possibles de cancer de la thyroïde [114]. En revanche, Fiaschetti *et al.* [115] ont signalé que 3 donneurs atteints d'un cancer de la thyroïde non spécifié avaient donné à 5 receveurs sans qu'il y ait eu de transmission, et Benko *et al.* [93] ont signalé 2 donneurs de foie atteints d'un cancer de la thyroïde, tous 2 avec un intervalle sans tumeur de plus de 5 ans, sans transmission. Un rapport de 2019 en Italie couvrant la période de 2006 à 2015 a noté 28 donneurs avec cancer de la thyroïde, sans aucune transmission [47].

Les précédentes recommandations formulées [7,9,18,116,117] étaient fondées sur l'aspect histologique, la taille et le grade des cancers de la thyroïde.

Les recommandations formulées par la Société européenne d'oncologie médicale (*European Society for Medical Oncology* – ESMO) [118] en 2019 ou encore l'ATA (*American Thyroid Association*) [119] en 2015 ont défini un score de risque de récurrence des cancers thyroïdiens selon des résultats de l'évaluation post-thérapeutique. Ces classifications tiennent peu compte des dimensions de la tumeur et beaucoup plus des critères histologiques et d'extension ganglionnaire (annexe 5.4.3).

Le recours à un avis expert en RCP permet de préciser le score de risque et l'éligibilité au don de rein. On peut retenir :

- En dehors des cancers anaplasiques dont le pronostic est mauvais, les cancers thyroïdiens ont globalement une survie excellente, de 95 % à 10 ans.
- Un antécédent de cancer thyroïdien, même à haut risque, en rémission depuis plus de 5 ans n'est pas une contre-indication au don.
- Le don sera autorisé sans restriction en cas d'antécédent de microcarcinome thyroïdien (< 10 mm).
- En cas de cancer de souche vésiculaire (papillaire, folliculaire, peu différencié) à risque intermédiaire ou élevé ou de cancer médullaire traité depuis moins de 5 ans ou en maladie persistante, la possibilité de don devra être validée en RCP.

#### **5.4.3.8. Gammopathies monoclonales**

La prévalence des gammopathies monoclonales de signification indéterminée (GMSI) augmente avec l'âge dans la population générale, touchant environ 3 % des individus après 50 ans [120]. Elles se définissent selon l'*International Myeloma Working Group* (IMWG) par un pic monoclonal sérique d'Ig < 30 g/l associé à une

plasmocytose médullaire < 10 % et l'absence de critères CRAB (hypercalcémie, insuffisance rénale, anémie, lésions osseuses lytiques) [121].

Poser le diagnostic de GMSI chez un potentiel donneur vivant de rein est important, compte tenu du risque de transformation maligne, notamment vers un myélome multiple, pouvant aller de 2 % à 46 % à 5 ans [122] selon les facteurs de risque [123]. De plus, la littérature fait état de quelques observations de myélome multiple diagnostiqué chez le receveur à distance de la transplantation, avec pour origine des plasmocytes tumoraux du donneur. Ces cas de myélome ont été diagnostiqués de 18 mois à 7 ans post-greffe [124–127]. Cependant, compte tenu de la prévalence des GMSI dans la population générale et de la faible incidence du myélome multiple après transplantation chez les patients greffés rénaux recevant un greffon d'un donneur décédé, le risque d'évolution vers une hémopathie maligne chez les receveurs d'un greffon de donneur vivant avec GMSI est très faible.

En présence d'un pic d'allure monoclonale à l'électrophorèse des protéines sériques chez un donneur potentiel de rein âgé de moins de 50 ans, la balance bénéfique/risque n'est pas en faveur de la poursuite de la procédure, compte tenu de l'espérance de vie du donneur et des risques d'évolution vers une hémopathie maligne (voir Figure 5.11 page 166).

Chez le potentiel donneur de plus de 50 ans, informé du risque possible d'évolution vers une hémopathie maligne et désirant poursuivre la procédure, le bilan biologique sera complété par :

- une Immunofixation des protéines sériques afin de confirmer la gammopathie monoclonale et de déterminer l'isotype de l'immunoglobuline : IgG ou IgA ou IgM ;
- un dosage des chaînes légères libres sériques, à réaliser en milieu hospitalier (pour remboursement) ;
- une protéinurie des 24h (ou ratio protéinurie/créatininurie), avec électrophorèse des protéines urinaires.

Les données de la littérature montrent que l'isotype de l'immunoglobuline monoclonale, son taux élevé ainsi qu'un rapport kappa/lambda anormal sont des facteurs prédictifs de progression vers une hémopathie maligne [128,129].

Aussi la balance bénéfique/risque n'est pas en faveur de la poursuite de la procédure en présence de :

- un pic significatif, défini par un dosage sérique d'IgG > 10 g/l ou d'IgA ou IgM > 5 g/l
- ou
- un rapport kappa/lambda anormal dans le sérum, défini par un rapport < 0,26 ou > 1,65.

Des signes clinico-biologiques évocateurs de gammopathie monoclonale de signification rénale ou clinique (neuropathie, signes d'insuffisance cardiaque, purpura, macroglossie, hypotension orthostatique, protéinurie supérieure à 0,5 g/24h, dosage du NT-proBNP et de la troponine) seront recherchés pour ne pas méconnaître une amylose AL.

En présence de résultats en faveur d'une GMSI avec un pic de faible taille (IgG < 10g/l, ou IgA ou IgM < 5 g/l), la procédure de don peut se poursuivre en réalisant :

- un myélogramme (avec recherche de mutation MYD88 si pic IgM)
- en cas de pic IgM, un scanner thoraco-abdomino-pelvien à la recherche d'hépatosplénomégalie et/ou d'adénopathies profondes et un bilan d'hémostase complet (TCK, TP, fibrinogène, antigène et activité du facteur von Willebrand)
- en cas de pic IgG ou IgA, un scanner osseux corps entier faible dose et un TEP scan et un bilan d'hémostase complet (TCK, TP, fibrinogène, antigène et activité du facteur von Willebrand)

La balance bénéfique/risque n'est pas en faveur de la poursuite de la procédure de don en présence de :

- une plasmocytose médullaire > 5 % ;
- au moins une lésion lytique osseuse ;
- une anomalie significative de l'hémostase.

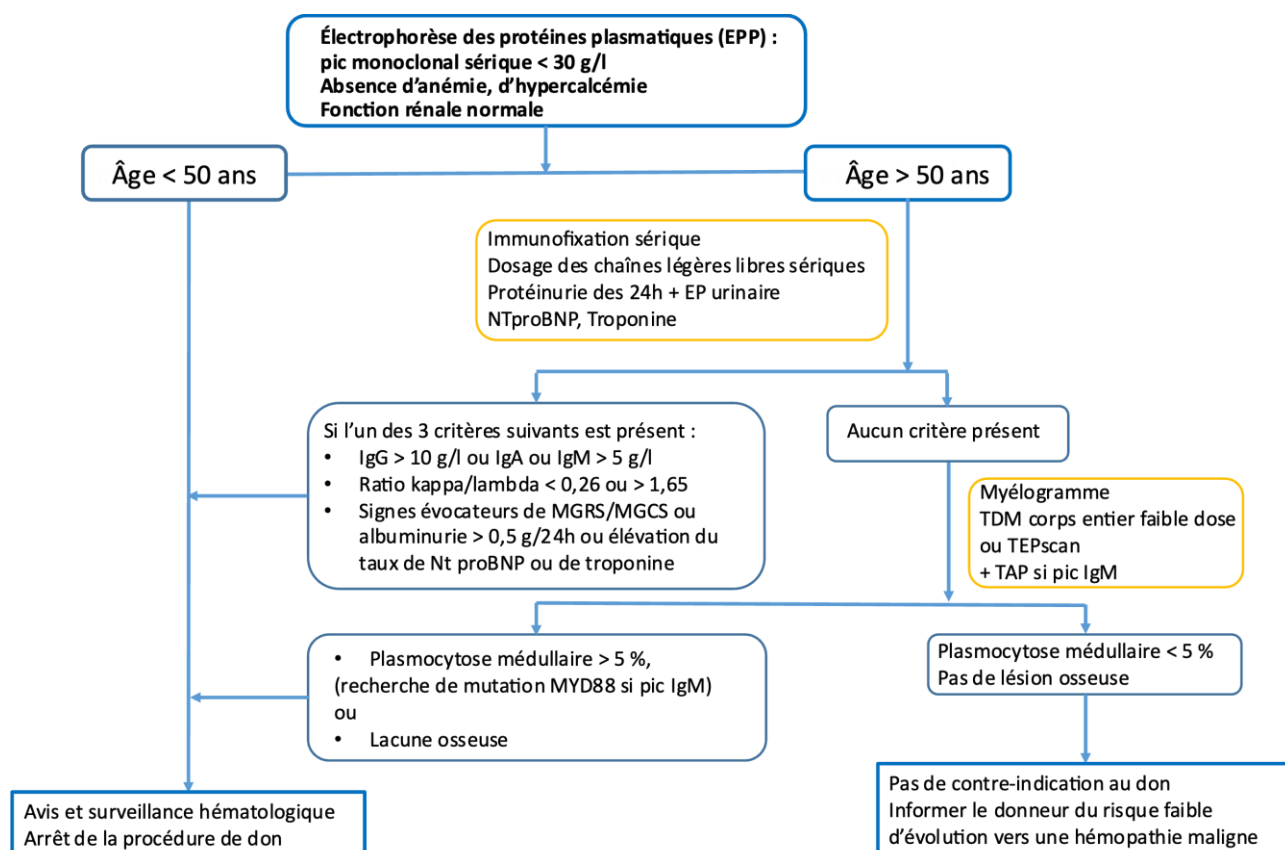
**Avant le don**, le futur receveur sera informé du risque très faible de développer à distance de la greffe une hémopathie maligne transmise par les cellules (lympho)plasmocytaires du donneur.

**Après le don**, le donneur sera à nouveau informé du risque faible mais non nul d'évolution vers une hémopathie maligne et de l'importance d'un suivi clinico-biologique, comportant au minimum une électrophorèse des protéines sériques annuelle.

Gammopathies monoclonales de signification indéterminée

Une GMSI ne contre-indique pas le don chez un potentiel donneur de plus de 50 ans, à faible risque de progression vers une hémopathie maligne, informé de ce risque d'évolution et désirant poursuivre la procédure.

Le futur receveur sera informé du risque très faible de développer à distance de la greffe une hémopathie maligne transmise par les cellules lymphoplasmocytaires du donneur.



**Figure 5.11 : Logigramme à suivre devant la découverte d'une gammopathie monoclonale au cours du bilan pré-don**

## Références

1. Myron Kauffman H, McBride MA, Cherikh WS, Spain PC, Marks WH, Roza AM. Transplant tumor registry: donor related malignancies. *Transplantation*. 15 août 2002;74(3):358-362.
2. Matser YAH, Terpstra ML, Nadalin S, Nossent GD, de Boer J, van Bommel BC, et al. Transmission of breast cancer by a single multiorgan donor to 4 transplant recipients. *Am J Transplant*. juil 2018;18(7):1810-1814.
3. VanderWalde AM & Hurria A. Second malignancies among elderly survivors of cancer. *The Oncologist*. nov 2011;16(11):1572-1581.
4. Donin N, Filson C, Drakaki A, Tan HJ, Castillo A, Kwan L, et al. Risk of second primary malignancies among cancer survivors in the United States, 1992 through 2008. *Cancer*. oct 2016;122(19):3075-3086.
5. Schaapveld M, Aleman BMP, van Eggermond AM, Janus CPM, Krol ADG, van der Maazen RWM, et al. Second Cancer Risk Up to 40 Years after Treatment for Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 24 déc 2015;373(26):2499-2511.
6. Deutsch M, Land SR, Begovic M, Cecchini R, Wolmark N. An association between postoperative radiotherapy for primary breast cancer in 11 National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) studies and the subsequent appearance of pleural mesothelioma. *Am J Clin Oncol*. juil 2007;30(3):294-296.

7. Nalesnik MA, Woodle ES, Dimaio JM, Vasudev B, Teperman LW, Covington S, et al. Donor-transmitted malignancies in organ transplantation: assessment of clinical risk. *Am J Transplant.* juin 2011;11(6):1140-1147.
8. Lim WH, Au E, Krishnan A, Wong G. Assessment of kidney transplant suitability for patients with prior cancers: is it time for a rethink? *Transpl Int.* déc 2019;32(12):1223-1240.
9. Advisory Committee on the Safety of Blood, Tissues and Organs (SaBTO). Transplantation of organs from donors with a history of cancer [En ligne]. GOV.UK. 2020. 14p. Disponible: <https://www.gov.uk/government/publications/transplantation-of-organs-from-donors-with-a-history-of-cancer>
10. Delmonico F & Council of the Transplantation Society. A Report of the Amsterdam Forum On the Care of the Live Kidney Donor: Data and Medical Guidelines. *Transplantation.* 27 mars 2005;79(6 Suppl):53-66.
11. British Transplantation Society (BTS) & The Renal Association. Guidelines for Living Donor Kidney Transplantation. 4th Edition [en ligne]. BTS; mars 2018. 295p. Disponible : [https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2018/07/FINAL\\_LDKT-guidelines\\_June-2018.pdf](https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2018/07/FINAL_LDKT-guidelines_June-2018.pdf)
12. Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN). Organ Procurement and Transplantation Network Policies [en ligne]. OPTN; 13 juillet 2023. 352p. Disponible: [https://optn.transplant.hrsa.gov/media/eavh5bf3/optn\\_policies.pdf#nameddest=Policy\\_14](https://optn.transplant.hrsa.gov/media/eavh5bf3/optn_policies.pdf#nameddest=Policy_14)
13. Kälble T, Lucan M, Nicita G, Sells R, Burgos Revilla FJ, Wiesel M, et al. EAU guidelines on renal transplantation. *Eur Urol.* févr 2005;47(2):156-166.
14. Buell JF, Beebe TM, Trofe J, Gross TG, Alloway RR, Hanaway MJ, et al. Donor transmitted malignancies. *Ann Transplant.* 2004;9(1):53-56.
15. Desai R, Collett D, Watson CJ, Johnson P, Evans T, Neuberger J. Cancer transmission from organ donors- unavoidable but low risk. *Transplantation.* 27 déc 2012;94(12):1200-1207.
16. Eccher A, Girolami I, Motter JD, Marletta S, Gambaro G, Momo REN, et al. Donor-transmitted cancer in kidney transplant recipients: a systematic review. *J Nephrol.* déc 2020;33(6):1321-132.
17. Garrido G & Matesanz R. The Spanish National Transplant Organization (ONT) tumor registry. *Transplantation.* 27 avr 2008;85(8 Suppl):61-63.
18. Moench K, Breidenbach T, Fischer-Fröhlich CL, Barreiros AP, Kirste G, Samuel U. 6-Year Survey of Organ Donors with Malignancies in Germany. *Transplantation.* 27 nov 2012;94(10 Suppl):1p.
19. Birkeland SA & Storm HH. Risk for tumor and other disease transmission by transplantation: a population-based study of unrecognized malignancies and other diseases in organ donors. *Transplantation.* 27 nov 2002;74(10):1409-1413.
20. Kauffman HM, McBride MA, Delmonico FL. First report of the United Network for Organ Sharing Transplant Tumor Registry: donors with a history of cancer. *Transplantation.* 27 déc 2000;70(12):1747-1751.
21. Kauffman HM, Cherikh WS, McBride MA, Cheng Y, Hanto DW. Deceased donors with a past history of malignancy: an organ procurement and transplantation network/united network for organ sharing update. *Transplantation.* 27 juil 2007;84(2):272-274.
22. Desai R, Collett D, Watson CJE, Johnson P, Evans T, Neuberger J. Estimated risk of cancer transmission from organ donor to graft recipient in a national transplantation registry. *Br J Surg.* juin 2014;101(7):768-774.
23. Huang S, Tang Y, Zhu Z, Yang J, Zhang Z, Wang L, et al. Outcomes of Organ Transplantation from Donors with a Cancer History. *Med Sci Monit.* 18 févr 2018;24:997-1007.
24. Mahillo B, Martín S, Molano E, Navarro A, Castro P, Pont T, et al. Malignancies in Deceased Organ Donors: The Spanish Experience. *Transplantation.* 1<sup>er</sup> sept 2022;106(9):1814-1823.
25. Hedley JA, Vajdic CM, Wyld M, Waller KMJ, Kelly PJ, De La Mata NL, et al. Cancer transmissions and non-transmissions from solid organ transplantation in an Australian cohort of deceased and living organ donors. *Transpl Int.* sept 2021;34(9):1667-1679.
26. Kirchner VA, T Liu P, Pruett TL. Infection and Cancer Screening in Potential Living Donors: Best Practices to Protect the Donor and Recipient. *Curr Transplant Rep.* 1<sup>er</sup> mars 2015;2(1):35-43.
27. Kaul DR, Vece G, Blumberg E, La Hoz RM, Ison MG, Green M, et al. Ten years of donor-derived disease: A report of the disease transmission advisory committee. *Am J Transplant.* févr 2021;21(2):689-702.
28. Xiao D, Craig JC, Chapman JR, Dominguez-Gil B, Tong A, Wong G. Donor cancer transmission in kidney transplantation: a systematic review. *Am J Transplant.* oct 2013;13(10):2645-2652.
29. Lentine KL, Kasiske BL, Levey AS, Adams PL, Alberú J, Bakr MA, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors. *Transplantation.* août 2017;101(8S Suppl 1):1-109.
30. Tong A, Chapman JR, Wong G, de Bruijn J, Craig JC. Screening and follow-up of living kidney donors: a systematic review of clinical practice guidelines. *Transplantation.* 15 nov 2011;92(9):962-972.
31. Andrews PA & Burnapp L. British Transplantation Society / Renal Association UK Guidelines for Living Donor Kidney Transplantation 2018: Summary of Updated Guidance. *Transplantation.* juil 2018;102(7):1p.
32. Conseil de l'Union Européenne. Recommandation du Conseil du 9 décembre 2022 sur le renforcement de la prévention par la détection précoce: une nouvelle approche de l'Union européenne en matière de dépistage du cancer remplaçant la recommandation 2003/878/CE du Conseil - Adoption. 13 déc 2022.
33. Haute Autorité de Santé (HAS). Cancer colorectal : modalités de dépistage et de prévention chez les sujets à risque élevé et très élevé - Fiche Mémo [En ligne]. HAS; 2017.6p. Disponible: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir71/fiche\\_memo\\_ccr.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir71/fiche_memo_ccr.pdf)
34. Haute Autorité de Santé (HAS). Dépistage et prévention du cancer du sein [En ligne]. HAS; févr 2015.90p. Disponible: [https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-04/refces\\_k\\_du\\_sein\\_vf.pdf](https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-04/refces_k_du_sein_vf.pdf)

35. Haute Autorité de Santé (HAS). Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage - Synthèse [En ligne]. HAS; févr 2014. 34p. Disponible: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-05/depistage\\_du\\_cancer\\_du\\_sein\\_chez\\_les\\_femmes\\_a\\_haut\\_risque\\_synthese\\_vf.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-05/depistage_du_cancer_du_sein_chez_les_femmes_a_haut_risque_synthese_vf.pdf)
36. Haute Autorité de Santé (HAS). Évaluation de la recherche des papillomavirus humains (HPV) en dépistage primaire des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus et de la place du double immuno-marquage p16/Ki67 - Synthèse [En ligne]. HAS; juil 2019. 4p. Disponible: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-07/synthese\\_hpv.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-07/synthese_hpv.pdf)
37. Ploussard G, Fiard G, Barret E, Brureau L, Créhange G, Dariane C, et al. Recommandations du comité de cancérologie de l'Association Française d'Urologie - actualisation 2022-2024 : cancer de la prostate - diagnostic et prise en charge de la maladie localisée. *Prog En Urol.* nov 2022;32(15):1275-1372.
38. Couraud S, Ferretti G, Milleron B, Cortot A, Girard N, Gounant V, et al. Recommandations de l'Intergroupe francophone de cancérologie thoracique, de la Société de pneumologie de langue française, et de la Société d'imagerie thoracique sur le dépistage du cancer bronchopulmonaire par tomodensitométrie à faible dose d'irradiation. *Rev Mal Respir.* mars 2021;38(3):310-325.
39. Haute Autorité de Santé (HAS). Actualisation de la revue de la littérature d'une recommandation en santé publique sur la « Détection précoce du mélanome cutané » - Synthèse [En ligne]. HAS; juil 2012. 8p. Disponible: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-01/synthese\\_de\\_la\\_recommandation\\_actualisation\\_de\\_la\\_revue\\_de\\_la\\_litterature\\_dune\\_recommandation\\_en\\_sante\\_publique\\_sur\\_la\\_detection\\_precoce\\_du\\_melanome\\_cutane.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-01/synthese_de_la_recommandation_actualisation_de_la_revue_de_la_litterature_dune_recommandation_en_sante_publique_sur_la_detection_precoce_du_melanome_cutane.pdf)
40. Lentine KL, Vijayan A, Xiao H, Schnitzler MA, Davis CL, Garg AX, et al. Cancer diagnoses after living kidney donation: linking U.S. Registry data and administrative claims. *Transplantation.* 27 juil 2012;94(2):139-144.
41. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA.* 16 sept 1998;280(11):969-974.
42. Hernandez DJ, Nielsen ME, Han M, Partin AW. Contemporary evaluation of the D'Amico risk classification of prostate cancer. *Urology.* nov 2007;70(5):931-935.
43. Culty T, Goujon A, Defortescu G, Bessede T, Kleinclauss F, Boissier R, et al. Recommandations françaises du comité de transplantation de l'Association française d'urologie (CTAFU): cancer de la prostate localisé chez le patient transplanté rénal ou en attente de transplantation. *Prog Urol.* janv 2021;31(1):4-17.
44. Rozet F, Hennequin C, Beauval JB, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont-Hankard G, et al. Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU – Actualisation 2018–2020 : cancer de la prostate. *Prog Urol.* nov 2018;28(12 Suppl):79-130.
45. Sánchez-Chapado M, Olmedilla G, Cabeza M, Donat E, Ruiz A. Prevalence of prostate cancer and prostatic intraepithelial neoplasia in Caucasian Mediterranean males: an autopsy study. *The Prostate.* 15 févr 2003;54(3):238-247.
46. Yin M, Bastacky S, Chandran U, Becich MJ, Dhir R. Prevalence of incidental prostate cancer in the general population: a study of healthy organ donors. *J Urol.* mars 2008;179(3):892-895.
47. Eccher A, Lombardini L, Girolami I, Puoti F, Zaza G, Gambaro G, et al. How safe are organs from deceased donors with neoplasia? The results of the Italian Transplantation Network. *J Nephrol.* avr 2019;32(2):323-330.
48. Ison MG & Nalesnik MA. An update on donor-derived disease transmission in organ transplantation. *Am J Transplant.* juin 2011;11(6):1123-1130.
49. Doerfler A, Tillou X, Le Gal S, Desmots A, Orczyk C, Bensadoun H. Prostate cancer in deceased organ donors: a review. *Transplant Rev.* janv 2014;28(1):1-5.
50. Loh E, Couch FJ, Hendricksen C, Farid L, Kelly PF, Acker MA, et al. Development of donor-derived prostate cancer in a recipient following orthotopic heart transplantation. *JAMA.* 8 janv 1997;277(2):133-137.
51. Sánchez-Montes C, Aguilera V, Prieto M, García-Campos M, Artés J, Pons-Beltrán V, et al. Periesophageal Lymph Node Metastasis of Prostate Adenocarcinoma From Liver Transplant Donor. *Am J Gastroenterol.* mars 2019;114(3).
52. Gunlusoy B, Arslan M, Selek E, Sayhan HS, Minareci S, Cicek S. A case report: renal metastasis of prostate cancer. *Int Urol Nephrol.* 2004;36(4):555-557.
53. Bensalah K, Bigot P, Albiges L, Bernhard JC, Bodin T, Boissier R, et al. Recommandations françaises du Comité de cancérologie de l'AFU - actualisation 2020-2022: prise en charge du cancer du rein. *Prog Urol.* nov 2020;30(12 Suppl):2-51.
54. Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, Bedke J, Capitanio U, Dabestani S, et al. European Association of Urology Guidelines on Renal cell carcinoma : The 2022 update. *Eur Urol.* oct 2022;82(4):399-410.
55. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, Matveev V, Bono A, Borkowski A, et al. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol.* avr 2011;59(4):543-552.
56. Stubenbord W, Cheigh J, Riggio R. Kidney transplantation immediately following excision of a malignant tumor from the donor kidney: a case report with long-term follow-up. *Transplant Proc.* déc 1982;14(4):775-776.
57. Penn I. Primary kidney tumors before and after renal transplantation. *Transplantation.* 27 févr 1995;59(4):480-485.
58. Brook NR, Gibbons N, Johnson DW, Nicol DL. Outcomes of transplants from patients with small renal tumours, live unrelated donors and dialysis wait-listed patients. *Transpl Int.* mai 2010;23(5):476-483.
59. Sener A, Uberoi V, Bartlett ST, Kramer AC, Phelan MW. Living-donor renal transplantation of grafts with incidental renal masses after ex-vivo partial nephrectomy. *BJU Int.* déc 2009;104(11):1655-1660.



60. He B, Ng ZQ, Mou L, Delriviere L, Jaques B, Tuke J, et al. Long-term outcome of kidney transplant by using restored kidney grafts after tumour ex vivo excision - a prospective study. *Transpl Int.* oct 2020;33(10):1253-1261.
61. Hevia V, Hassan Zakri R, Fraser Taylor C, Bruins HM, Boissier R, Lledo E, et al. Effectiveness and Harms of Using Kidneys with Small Renal Tumors from Deceased or Living Donors as a Source of Renal Transplantation: A Systematic Review. *Eur Urol Focus.* mai 2019;5(3):508-517.
62. Pavlakis M, Michaels MG, Tlusty S, Turgeon N, Vece G, Wolfe C, et al. Renal cell carcinoma suspected at time of organ donation 2008-2016: A report of the OPTN ad hoc Disease Transmission Advisory Committee Registry. *Clin Transplant.* juil 2019;33(7):6p.
63. Antonelli A, Cozzoli A, Zani D, Zanotelli T, Nicolai M, Cunico SC, et al. The follow-up management of non-metastatic renal cell carcinoma: definition of a surveillance protocol. *BJU Int.* févr 2007;99(2):296-300.
64. Grimaldi G, Reuter V, Russo P. Bilateral non-familial renal cell carcinoma. *Ann Surg Oncol.* sept 1998;5(6):548-552.
65. Ball MW & Shuch BM. Inherited kidney cancer syndromes. *Curr Opin Urol.* juil 2019;29(4):334-343.
66. Warren AY & Harrison D. WHO/ISUP classification, grading and pathological staging of renal cell carcinoma: standards and controversies. *World J Urol.* déc 2018;36(12):1913-1926.
67. Au E, Wong G, Chapman JR. Cancer in kidney transplant recipients. *Nat Rev Nephrol.* août 2018;14(8):508-520.
68. Bernhard JC, Pantuck AJ, Wallerand H, Crepel M, Ferrière JM, Bellec L, et al. Predictive factors for ipsilateral recurrence after nephron-sparing surgery in renal cell carcinoma. *Eur Urol.* juin 2010;57(6):1080-1086.
69. Gires B, Khene ZE, Bigot P, Alimi Q, Peyronnet B, Verhoest G, et al. Impact of routine imaging in the diagnosis of recurrence for patients with localized and locally advanced renal tumor treated with nephrectomy. *World J Urol.* déc 2019;37(12):2727-2736.
70. Kim SP, Weight CJ, Leibovich BC, Thompson RH, Costello BA, Chevillie JC, et al. Outcomes and clinicopathologic variables associated with late recurrence after nephrectomy for localized renal cell carcinoma. *Urology.* nov 2011;78(5):1101-1106.
71. Sountoulides P, Metaxa L, Asouhidou I, Stavropoulos M, Calleary J. Very low risk T1a renal cell carcinoma presenting with pathological fracture caused by a solitary metastases to the contralateral arm. *Urologia.* mai 2022;89(2):307-310.
72. Seyam RM, Bissada NK, Kattan SA, Mokhtar AA, Aslam M, Fahmy WE, et al. Changing trends in presentation, diagnosis and management of renal angiomyolipoma: comparison of sporadic and tuberous sclerosis complex-associated forms. *Urology.* nov 2008;72(5):1077-1082.
73. Zeid M, Sayedin H, Nabi N, Abdelrahman M, Jacob PT, Alhadi B, et al. Active Surveillance for Renal Angiomyolipoma Less Than 4 Centimeters: A Systematic Review of Cohort Studies. *Cureus.* févr 2022;14(2):9p.
74. De Luca S, Terrone C, Rossetti SR. Management of renal angiomyolipoma: a report of 53 cases. *BJU Int.* févr 1999;83(3):215-218.
75. Bissada NK, Bissada SA, Fitts CT, Rajagopalan PR, Nelson R. Renal transplantation from living related donor after excision of angiomyolipoma of the donor kidney. *J Urol.* juil 1993;150(1):174-175.
76. Anton DG, Kovvuru K, Kanduri SR, Aeddula NR, Bathini T, Thongprayoon C, et al. Use and outcomes of kidneys from donors with renal angiomyolipoma: A systematic review. *Urol Ann.* janv-mars 2021;13(1):67-72.
77. Fritsche L, Budde K, Rogalla P, Türk I, Neumayer HH, Loening SA. Successful living related kidney transplantation despite renal angiomyolipoma in situ. *J Urol.* août 1999;162(2):480-481.
78. Preece P, Mees B, Norris B, Christie M, Wagner T, Dundee P. Surgical management of haemorrhaging renal angiomyolipoma in pregnancy. *Int J Surg Case Rep.* 2015;7C:89-92.
79. Sylvester RJ, van der Meijden APM, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux C, Denis L, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol.* mars 2006;49(3):466-465; discussion 475-477.
80. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, Unda M, Martinez-Piñeiro L, Gonzalez M, et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. *J Urol.* nov 2009;182(5):2195-2203.
81. Müller DC, Rämö M, Naegele K, Ribi S, Wetterauer C, Perrina V, et al. Donor-derived, metastatic urothelial cancer after kidney transplantation associated with a potentially oncogenic BK polyomavirus. *J Pathol.* mars 2018;244(3):265-270.
82. Chen JM, Kenneth Haines G, Lam W, Reddy A, Mehrotra M, Houldsworth J, et al. Urothelial carcinoma of the graft kidney with molecular analyses: a rare case report. *Diagn Pathol.* 14 juin 2021;16(1):7p.
83. Michel Ortega RM, Wolff DJ, Schandl CA, Drabkin HA. Urothelial carcinoma of donor origin in a kidney transplant patient. *J Immunother Cancer.* oct 2016;4:4p.
84. Huurman V a. L, Baranski AG, Groeneveld JHM, Keizer KM, Schaapherder AFM. Transfer of ureteral carcinoma in a transplanted kidney presenting by early stenosis of the proximal ureter. *Clin Transplant.* nov-déc 2008;22(6):847-850.
85. Kollmannsberger C, Tandstad T, Bedard PL, Cohn-Cedermark G, Chung PW, Jewett MA, et al. Patterns of relapse in patients with clinical stage I testicular cancer managed with active surveillance. *J Clin Oncol.* janv 2015;33(1):51-57.
86. Mortensen MS, Lauritsen J, Gundgaard MG, Agerbæk M, Holm NV, Christensen IJ, et al. A nationwide cohort study of stage I seminoma patients followed on a surveillance program. *Eur Urol.* déc 2014;66(6):1172-1178.
87. Grossman A, Koren R, Tirosh A, Michowiz R, Shohat Z, Rahamimov R, et al. Prevalence and clinical characteristics of adrenal incidentalomas in potential kidney donors. *Endocr Res.* mai 2016;41(2):98-102.
88. Arpali E, Aslan A, Scalea J, Karatas C, Akinci S, Altinel M, et al. Living Kidney Donors With Adrenal Incidentalomas: Are They Appropriate Donors? *Urology.* janv 2016;87:100-105.

89. Kahramangil B, Kose E, Remer EM, Reynolds JP, Stein R, Rini B, et al. A Modern Assessment of Cancer Risk in Adrenal Incidentalomas: Analysis of 2219 Patients. *Ann Surg.* 1<sup>er</sup> janv 2022;275(1):238-244.
90. Savoie PH, Murez T, Fléchon A, Rocher L, Ferretti L, Morel-Journal N, et al. Recommandations françaises du Comité de cancérologie de l'AFU: actualisation 2020-2022: bilan de malignité d'un incidentalome surrénalien. *Prog Urol.* nov 2020;30(12 Suppl):331-352.
91. Fassnacht M, Dekkers O, Else T, Baudin E, Berruti A, de Krijger R, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol.* 1<sup>er</sup>oct 2018;179(4):1-46.
92. Franken B, de Groot MR, Mastboom WJB, Vermes I, van der Palen J, Tibbe AGJ, et al. Circulating tumor cells, disease recurrence and survival in newly diagnosed breast cancer. *Breast Cancer Res.* 22 oct 2012;14(5):8p.
93. Benkö T, Hoyer DP, Saner FH, Treckmann JW, Paul A, Radunz S. Liver Transplantation From Donors With a History of Malignancy: A Single-Center Experience. *Transplant Direct.* nov 2017;3(11):5p.
94. Cooper JM, Samueli B, Mazor E, Kian W, Goldvaser H, Ben-Arie G. Molecularly Confirmed Female Donor-Transmitted Lobular Breast Cancer to Male following Renal Transplantation. *Pathobiology.* janv 2023;90(1):63-68.
95. van Maaren MC, Lagendijk M, Tilanus-Linthorst MMA, de Munck L, Pijnappel RM, Schmidt MK, et al. Breast cancer-related deaths according to grade in ductal carcinoma in situ: A Dutch population-based study on patients diagnosed between 1999 and 2012. *Eur J Cancer.* sept 2018;101:134-142.
96. Göbel H, Gloy J, Neumann J, Wiech T, Pisarski P, Böhm J. Donor-derived small cell lung carcinoma in a transplanted kidney. *Transplantation.* 27 sept 2007;84(6):800-802.
97. Bodvarsson S, Burlingham W, Kusaka S, Hafez GR, Becker BN, Pintar T, et al. Donor-derived small cell lung carcinoma in a kidney transplant recipient. *Cancer.* 1<sup>er</sup> nov 2001;92(9):2429-2434.
98. Winter TC, Keller PR, Lee FT, Pozniak MA. Donor-derived malignancy: transmission of small-cell lung cancer via renal transplantation. *J Ultrasound Med.* mai 2001;20(5):559-562.
99. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* janv 2016;11(1):39-51.
100. Chansky K, Sculier JP, Crowley JJ, Giroux D, Van Meerbeeck J, Goldstraw P, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project: prognostic factors and pathologic TNM stage in surgically managed non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* juil 2009;4(7):792-801.
101. Maeda R, Yoshida J, Ishii G, Aokage K, Hishida T, Nishimura M, et al. Long-term outcome and late recurrence in patients with completely resected stage IA non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* août 2010;5(8):1246-50.
102. Khanal A, Lashari BH, Kruthiventi S, Arjyal L, Bista A, Rimal P, et al. The risk of second primary malignancy in patients with stage Ia non-small cell lung cancer: a U.S. population-based study. *Acta Oncol.* févr 2018;57(2):239-243.
103. Keohane SG, Botting J, Budny PG, Dolan OM, Fife K, Harwood CA, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with cutaneous squamous cell carcinoma 2020. *Br J Dermatol.* mars 2021;184(3):401-414.
104. MacKie RM, Reid R, Junor B. Fatal melanoma transferred in a donated kidney 16 years after melanoma surgery. *N Engl J Med.* 6 févr 2003;348(6):567-568.
105. Strauss DC & Thomas JM. Transmission of donor melanoma by organ transplantation. *Lancet Oncol.* août 2010;11(8):790-796.
106. US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Ebell M, et al. Screening for Skin Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 26 juil 2016;316(4):429-435.
107. Werner-Klein M, Scheitler S, Hoffmann M, Hodak I, Dietz K, Lehnert P, et al. Genetic alterations driving metastatic colony formation are acquired outside of the primary tumour in melanoma. *Nat Commun.* 9 févr 2018;9(1):17p.
108. Welch HG, Mazer BL, Adamson AS. The Rapid Rise in Cutaneous Melanoma Diagnoses. *N Engl J Med.* 7 janv 2021;384(1):72-79.
109. Asa SL & Ezzat S. The epigenetic landscape of differentiated thyroid cancer. *Mol Cell Endocrinol.* 5 juil 2018;469:3-10.
110. Kim JG. Molecular pathogenesis and targeted therapies in well-differentiated thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab.* sept 2014;29(3):211-216.
111. Fiorentino M, D'Errico A, Corti B, Casanova S, Ridolfi L, Venturoli N, et al. A multiorgan donor cancer screening protocol: the Italian Emilia-Romagna region experience. *Transplantation.* 27 déc 2003;76(12):1695-1699.
112. Zucchini N, Fiorentino M, D'Errico Grigioni A, Rizzato L, Venettoni S, Nanni Costa A, et al. The Italian multiorgan donor cancer screening protocol: 2002-2005 experience. *Transplantation.* 27 avr 2008;85(8 Suppl):57-60.
113. Penn I. Transmission of cancer from organ donors. *Ann Transplant.* 1997;2(4):7-12.
114. Green M, Covington S, Taranto S, Wolfe C, Bell W, Biggins SW, et al. Donor-derived transmission events in 2013: a report of the Organ Procurement Transplant Network Ad Hoc Disease Transmission Advisory Committee. *Transplantation.* févr 2015;99(2):282-287.
115. Fiaschetti P, Pretagostini R, Stabile D, Peritore D, Oliveti A, Gabbrielli F, et al. The use of neoplastic donors to increase the donor pool. *Transplant Proc.* sept 2012;44(7):1848-1850.
116. López-Navidad A & Caballero F. Extended criteria for organ acceptance. Strategies for achieving organ safety and for increasing organ pool. *Clin Transplant.* août 2003;17(4):308-324.

117. Adler JT, Yeh H, Barbesino G, Lubitz CC. Reassessing risks and benefits of living kidney donors with a history of thyroid cancer. *Clin Transplant*. nov 2017;31(11):4p.
118. Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. déc 2019;30(12):1856-1883.
119. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. janv 2016;26(1):1-133.
120. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, Dispenzieri A, Kurtin PJ, Hodnefield JM, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med*. 21 juin 2007;356(25):2582-2590.
121. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. nov 2014;15(12):538-548.
122. Pérez-Persona E, Vidriales MB, Mateo G, García-Sanz R, Mateos MV, de Coca AG, et al. New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. *Blood*. 1<sup>er</sup> oct 2007;110(7):2586-2592.
123. Mouhieddine TH, Weeks LD, Ghobrial IM. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 6 juin 2019;133(23):2484-2494.
124. Peri N, Kussick S, Bakthavatsalam R, Mitsumori L, Dighe M. Postrenal transplant non-EBV multiple myeloma of donor origin. *Am J Transplant*. févr 2006;6(2):419-422.
125. Grey M, Townsend N, Lappin D, Roberts I, Stanford R, Sheldon M, et al. IgA myeloma of donor origin arising 7 years after allogeneic renal transplant. *Br J Haematol*. mars 2000;108(3):592-594.
126. Felldin M, Ekberg J, Polanska-Tamborek D, Hansson U, Sender M, Rizell M, et al. Donor Monoclonal Gammopathy May Cause Lymphoproliferative Disorders in Solid Organ Transplant Recipients. *Am J Transplant*. sept 2016;16(9):2676-2683.
127. Fujiwara SI, Ikeda T, Morita K, Shinzato T, Ishikawa N, Nakamura N, et al. Multiple myeloma derived from a kidney transplant donor who also developed myeloma after kidney donation. *Am J Transplant*. août 2019;19(8):2374-2377.
128. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, Melton LJ, Bradwell AR, Clark RJ, et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 1<sup>er</sup> août 2005;106(3):812-817.
129. Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, Dispenzieri A, Kumar S, Cerhan JR, et al. Long-Term Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *N Engl J Med*. 18 janv 2018;378(3):241-249.
130. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol*. févr 2016;40(2):244-252.
131. WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Breast Tumours*. 5th edition. Vol.2. France: International Agency for research on Cancer (IARC); 2019. 205p.
132. Perou CM, Sørli T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 17 août 2000;406(6797):747-752.
133. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N Engl J Med*. 9 nov 2017;377(19):1836-1846.

## Annexes

### Annexe 5.4.1 : Cancer de la prostate

Tableau 1 : Détermination des groupes à risque d'un cancer de la prostate [41].

Groupe à risque	Stade clinique	Grade de Gleason	Dosage de PSA
Faible	T1c ou T2a	≤ 6	≤ 10 ng/ml
Intermédiaire	T2b	7	10 < PSA ≤ 20 ng/ml
Haut	T2c (et T3)	≥ 8	> 20 ng/ml

Tableau 2 : Correspondance entre la classification ISUP et le grade de Gleason [130]

Gleason	ISUP
≤ 6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8	4
9 ou 10	5

#### Classification ISUP

- Groupe 1 : ancien Gleason 3+3. Correspond à une tumeur bien différenciée
- Groupe 2 : ancien Gleason 3+4. Tumeur bien à moyennement différenciée.
- Groupe 3 : ancien Gleason 4+3. Tumeur moyennement différenciée
- Groupe 4 : ancien Gleason 4+4. Tumeur peu différenciée.
- Groupe 5 : anciens Gleason 9 ou 10, comprenant des cellules de grade 5, dites indifférenciées

### Annexe 5.4.2 : Cancer du sein : généralités et classifications

#### Incidence et mortalité du cancer du sein

Le cancer du sein est la tumeur maligne la plus fréquente chez les femmes dans le monde et son incidence augmente dans les pays à haut index de développement humain (IDH) selon l'OMS. On estime qu'en France, en 2018, le cancer du sein représente 28,1 % des nouveaux cas de cancer diagnostiqués chez la femme tous âges confondus et la moyenne d'âge de survenue est 63 ans. En France, 20 % des cancers du sein surviennent avant 50 ans, 59 % entre 50 et 74 ans et 21 % à partir de 75 ans. Le cancer du sein est actuellement le cancer le plus pourvoyeur de décès chez la femme avec 17,1 % des décès par cancer en France en 2018. La survie nette (en excluant les autres causes de décès) est de 85 % à 5 ans et 76 % à 10 ans. (*Institut National du cancer 2021. Quelques chiffres - Cancer du sein : [www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)*).

#### Diagnostic et classifications du cancer du sein

Le diagnostic de cancer du sein est fait par le pathologiste lors de l'analyse histologique d'un prélèvement tissulaire. La première étape est le diagnostic de malignité, comportant le caractère *in situ* ou infiltrant de la prolifération, sa taille, le grade, le sous-type histologique, la présence d'angio-invasions, etc. En théorie, seuls les cancers infiltrants présentent des risques de dissémination à distance. Dans une deuxième étape, grâce à des marquages immunohistochimiques, le pathologiste détermine les caractéristiques moléculaires (l'expression des récepteurs hormonaux, d'HER2, l'index de prolifération Ki67) des cancers infiltrants. Ces éléments permettent d'établir la séquence thérapeutique et le pronostic des cancers infiltrants. L'expression

des récepteurs aux estrogènes et à la progestérone constitue un élément de bon pronostic. À l'inverse, un KI67 élevé (> 30 %) est associé à un pronostic plus défavorable.

Il existe une grande variété de sous-types histologiques du cancer du sein, soulignant la grande hétérogénéité de cette pathologie. Le carcinome canalaire *in situ* (CCIS), également appelé *Ductal In situ Neoplasia* (DIN), est considéré comme une lésion précancéreuse. Le carcinome lobulaire *in situ* (ou *Lobular In situ Neoplasia*, LIN) est une lésion bénigne qui n'est plus considérée comme précancéreuse, mais comme un facteur de risque de développer un cancer du sein.

La classification ancienne des tumeurs du sein par l'OMS décrit 22 différents sous-types histologiques résumés dans le tableau ci-dessous. La nouvelle classification de l'OMS est morphologique. Toutefois, ces sous-types correspondent à différents groupes moléculaires différents, avec des pronostics spécifiques.

### Ancienne classification des sous-types du cancer du sein selon l'OMS

---

#### Carcinome infiltrant de type non spécifique

---

##### Sous-types spéciaux

- Carcinome lobulaire infiltrant
  - Carcinome tubuleux
  - Carcinome cribriforme infiltrant
  - Carcinome mucineux
  - Carcinome médullaire
  - Carcinome avec différenciation apocrine
  - Carcinome avec cellules en bague à chaton
  - Carcinome micropapillaire infiltrant
  - Carcinome métaplasique
  - Carcinome adénoïde kystique
- 

##### Sous-types rares

- Carcinome neuroendocrine
  - Carcinome sécrétant (juvénile)
  - Carcinome papillaire infiltrant
  - Carcinome à cellules acineuses
  - Carcinome mucoépidermoïde
  - Carcinome polymorphe
  - Carcinome oncocytaire
  - Carcinome à cellules riches en lipides
  - Carcinome à cellules claires (riches en glycogène)
  - Carcinome sébacé
  - Tumeurs de type annexes cutanées/glandes salivaires
-

## Nouvelle classification morphologique du cancer du sein selon l'OMS (5<sup>e</sup> édition, 2019) [131]

---

### Carcinome canalaire *in situ* (CCIS)

CCIS de bas grade nucléaire

CCIS de grade nucléaire intermédiaire

CCIS de haut grade nucléaire

---

Carcinome invasif du sein

Carcinome infiltrant de type non spécifique (NOS)

- avec aspect médullaire ou riche en TIL (TIL-rich IBC-NST)
  - avec une différenciation neuroendocrine
  - avec des cellules stromales géantes de type ostéoclaste
  - avec aspect pléomorphe
  - avec aspect de choriocarcinomeux
  - avec aspect mélanocytaire
  - avec aspect oncocytique
  - avec aspect à cellules riches en lipides
  - avec aspect à cellules claires (riches en glycogène)
  - avec aspect sébacé
- 

Carcinome lobulaire infiltrant

Carcinome tubuleux

Carcinome cribriforme infiltrant

Carcinome mucineux

Cystadénocarcinome mucineux

Carcinome avec différenciation apocrine

Carcinome micropapillaire infiltrant

Carcinome métaplasique

---

### Sous-types rares et de type glandes salivaires

Carcinome adénoïde kystique

Carcinome à cellules acineuses

Carcinome sécrétant (juvénile)

Carcinome mucoépidermoïde

Carcinome polymorphe

Carcinome à cellules hautes avec polarité inversée

---

### Néoplasmes neuroendocrines

Tumeur neuroendocrine (Grade 1, Grade 2)

Carcinome neuroendocrine

---

### Néoplasmes papillaires

Carcinome papillaire *in situ*

Carcinome papillaire encapsulé

Carcinome papillaire invasif

Carcinome papillaire solide (*in situ* et invasif)

---

Les deux principaux sous-types de carcinome mammaire infiltrant sont le carcinome canalaire infiltrant (CCI) non spécifique (NOS) et le carcinome lobulaire infiltrant (CLI). Les CCI NOS sont les plus fréquents, représentant de 60 % à 75 % des cas selon les études. Il s'agit d'un groupe hétérogène d'un point de vue morphologique et pronostic.

Les CLI sont les deuxièmes sous-types plus fréquents, avec une incidence de 10 % à 15 % selon les séries publiées. Leur caractéristique évolutive est leur risque de dissémination métastatique tardive.

La classification moléculaire des cancers infiltrants permet aussi d'affiner la détermination du pronostic.

**Classification moléculaire des cancers du sein selon Perou *et al.* [132]  
adaptée lors de la conférence de St Gallen**

Sous-type moléculaire		Caractéristiques immunohistochimiques
Luminal A (50 %)	Luminal A-like	RE positif HER2 négatif Ki67 bas RP élevé Signature moléculaire à <b>bas risque</b>
Luminal B (15 %)	Luminal B-like (HER2-négatif)	RE positif HER2 négatif Ki67 élevé ou RP bas Signature moléculaire à <b>haut risque</b>
	Luminal B-like (HER2-positif)	RE positif HER2 positif Tout Ki67 et tout RP
Surexpression HER2 (15 %)	HER2-positif (non luminal)	HER2 positif RE et RP négatifs
	Triple-négatif	HER2, RE et RP négatifs Signature moléculaire à <b>haut risque</b>
Basal-like (20 %)	Triple-négatif	HER2, RE et RP négatifs Signature moléculaire à <b>haut risque</b>

### Exemple de pronostic

Étude de 62 923 patientes ayant moins de 75 ans traitées par hormonothérapie pour un cancer infiltrant RH+ pendant 5 ans (T0-2 N0-3).

Risque de métastases à 20 ans :

- **T1N0** : 13 % (bas grade 10 %, grade intermédiaire 13 %, haut grade 17 %)
- **T1N1** : 20 %
- **T1N2** : 34 %
- **T2N0** : 19 %
- **T2N1** : 26 %
- **T2N3** : 41 %

De manière intéressante, les auteurs ont montré l'importance de la taille tumorale, de l'atteinte ganglionnaire et du grade. En revanche, le KI67 n'est qu'un facteur indépendant modéré [133].

### Stade TNM

La classification TNM est l'outil de stadification des cancers solides le plus utilisé et le plus pratique. Cette classification est établie sous l'égide de l'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC) et sa dernière version (8<sup>e</sup>) date de 2017. Elle est composée de 3 éléments : **T** pour « *tumor* », **N** pour « *nodes* » et **M** pour « *metastasis* ». Trois préfixes précisent le stade en fonction des différentes thérapeutiques : **c** pour « clinique (avant chirurgie) » ; **p** pour « pathologique (après chirurgie) » ; **y** pour « après chimiothérapie néoadjuvante » ; **yp** pour « après chimiothérapie néoadjuvante puis chirurgie ».

#### Stade T de la classification TNM

Tx	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
T0	Pas de signe de tumeur primitive
Tis	Carcinome <i>in situ</i>
Tis (DCIS)	Carcinome canalaire <i>in situ</i>
Tis (Paget)	Maladie de Paget du mamelon sans carcinome invasif associé et/ou carcinome <i>in situ</i> dans le parenchyme mammaire sous-jacent
T1	Tumeur ≤ 20 mm dans sa plus grande dimension
T1mi	Micro-invasion ≤ 1 mm dans sa plus grande dimension
T1a	Tumeur > 1 mm et ≤ 5 mm dans sa plus grande dimension

T1b	Tumeur > 5 mm et ≤ 10 mm dans sa plus grande dimension
T1c	Tumeur > 10 mm et ≤ 20 mm dans sa plus grande dimension
T2	Tumeur > 2 cm et ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension
T3	Tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension
T4	Tumeur de toute taille avec :
T4a	Extension à la paroi thoracique (invasion du muscle pectoral exclue)
T4b	Œdème cutané y compris la « peau d'orange », ou ulcération cutanée du sein, ou nodules de perméation cutanés limités au même sein
T4c	À la fois 4a et 4b
T4d	Carcinome inflammatoire

### Stade cN de la classification TNM

cN0	<b>Absence</b> de signe d'envahissement ganglionnaire régional
cN1	Ganglions axillaires de niveau I et II homolatéraux <b>mobiles</b>
cN2	Métastases dans un ou plusieurs ganglions axillaires de niveau I et II homolatéraux fixé(s) ou confluents ou dans un ou plusieurs ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement détectables en l'absence de métastase ganglionnaire axillaire cliniquement évidente
cN2a	Métastases dans un ou plusieurs ganglion(s) axillaire(s) <b>fixé(s)</b> entre eux (confluents) ou à d'autres structures
cN2b	Métastases cliniquement détectables uniquement dans les ganglions <b>mammaires internes</b> , et en l'absence de métastase ganglionnaire axillaire cliniquement décelable
cN3	Métastases dans les ganglions sous-claviculaires homolatéraux (niveau III) avec ou sans envahissement ganglionnaire axillaire (niveau I, II) ou métastase ganglionnaire mammaire interne homolatérale cliniquement détectable en présence de métastase axillaire (niveau I, II) cliniquement évidente ; ou métastases ganglionnaires sous-claviculaires homolatérales avec ou sans envahissement ganglionnaire axillaire ou mammaire interne
cN3a	Métastase(s) ganglionnaire(s) <b>sous-claviculaire(s)</b> (niveau III)
cN3b	Métastases ganglionnaires mammaires internes et axillaires (cN2a+cN2b)
cN3c	Métastase(s) ganglionnaire(s) <b>sus-claviculaire(s)</b>

### Stade M de la classification TNM

Mx	Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
M0	Absence de métastase à distance
cM0(i+)	Présence de micrométastases (< 0,2 mm) Présence de cellules tumorales en biopsie liquide (CTC/DTC) Patient asymptomatique et bilan clinique + radiologique négatif
cM1	Métastase à distance (clinique/radiologique) Pulmonaire PULM Osseuse OSS Hépatique HEP Surrénalienne ADR Cérébrale BRA Autres OTH Médullaire MAR Pleurale PLE Péritonéale PER Cutanée SKI Lymphatiques (ganglions) LYM

### Stade UICC

La classification de l'Union internationale contre le cancer (UICC) propose une classification basée sur le TNM qui traduit de manière plus simple le stade évolutif du cancer. Le tableau suivant résume la classification UICC du cancer du sein.



### Classification UICC du cancer du sein

Stade 0	Tis		In situ
Stade I a	T1	N0	Stade précoce
Stade I b	T0-T1	N1mi	
Stade II a	T0-T1	N1 (< 3 N+)	Localement avancé
	T2	N0	
Stade II b	T2	N1	
	T3	N0	
Stade III a	T3	N1	Métastatique
	Tout N2 (4-9 N+)		
Stade III b	Tout T4		
Stade III c	Tout N3 (>ou = 10 N+)		
Stade IV	Tout M1		

### Annexe 5.4.3 : Cancer de la thyroïde

#### Score de risque de récurrence des cancers thyroïdiens différenciés issu notamment des dernières recommandations de l'ESMO en 2019

Faible risque de récurrence		
	Tous les critères	Risque récurrence
<b>Papillaire</b>	Pas d'extension extrathyroïdienne R0 N0 ou N1 < 5 métastases < 2 mm M0 Pas d'invasion vasculaire Pas d'histologie agressive BRAFV600E uniquement si < 1 cm	1-6 %
<b>Vésiculaire</b>	Intrathyroïdien Invasion capsulaire Invasion vasculaire minimale (< 4 foyers)	2-3 %
Risque intermédiaire de récurrence		
	1 critère parmi	Risque récurrence
<b>Papillaire</b>	Invasion microscopique tissu périthyroïdien Symptômes BRAFV600E uniquement si < 4 cm Histologie agressive Invasion vasculaire MicroCP multifocal avec extension extrathyroïdienne BRAFV6003 N1 clinique ou > 5 N+ (< 3 cm) Métastase ganglionnaire fixant l'iode	3-8 % 9 % 10 % 15 % 15-30 % 20 % 20 %
<b>Vésiculaire</b>	N1 clinique ou > 5 N+ (< 3 cm) Métastase ganglionnaire fixant l'iode	20 %
Haut risque de récurrence		
	1 critère parmi	Risque récurrence
<b>Papillaire</b>	Extension extrathyroïdienne macroscopique N1 > 3 cm Extension extraganglionnaire BRAFV600E + TERT Tg postopératoire évoquant des métastases à distance R1 M+	30-40 % 30 % 40 % > 40 % 100 % 100 % 100 %
<b>Vésiculaire</b>	Invasion vasculaire extensive (> 4 foyers) Tg postopératoire évoquant des métastases à distance R1 M+	30-55 % 100 % 100 % 100 %

## 5.5. Aspects chirurgicaux (CTAFU)

Extrait des Recommandations françaises du Comité de transplantation de l'Association française d'urologie (CTAFU) : néphrectomie pour don de rein.

Julien Branchereau, Thomas Prudhomme, Thomas Bessedé, Gregory Verhoest, Romain Boissier, Thibaut Culty, Xavier Matillon, Guillaume Defortescu, Frederico Sallusto, Jean-Etienne Terrier, Sarah Drouin, Georges Karam, Lionel Badet, Marc-Olivier Timsit

### 5.5.1. Évaluation de l'anatomie des reins

La tomodensitométrie abdomino-pelvienne multibarrettes aux 4 temps (sans injection de produit de contraste, au temps artériel, au temps parenchymateux et au temps excrétoire tardif) est l'examen de référence pré-don. Cet examen permet une évaluation précise de la vascularisation rénale artérielle et veineuse sur les coupes transversales sources [1,2], mais également une estimation de la fonction relative de chaque rein par évaluation volumétrique [3–8]. En cas de vascularisation modale des deux reins, sans différence relative de fonction ni anomalie urologique, le rein gauche doit être prélevé afin d'avoir une veine plus longue. Cependant, le choix de la latéralité du rein à prélever doit avoir pour objectifs de ne pas prélever le rein le plus fonctionnel en cas d'asymétrie, de favoriser une transplantation rénale la plus simple possible sur le plan technique en cas de variations anatomiques et de minimiser les complications à court et à long terme chez le donneur. Ce choix se fait aussi en fonction des conditions d'implantation chez le receveur.

Les artères rénales multiples ou les reins présentant des anomalies anatomiques ne constituent pas une contre-indication absolue au don. Une attention particulière doit également être portée sur une division artérielle précoce ne permettant pas forcément de conserver une marge de sécurité nécessaire et imposant ainsi une section au-delà de cette bifurcation. Les décisions doivent être adaptées au cas par cas lors de l'évaluation chirurgicale.

### 5.5.2. Les différentes techniques chirurgicales

Les techniques chirurgicales mini-invasives de néphrectomie pour don de rein les plus classiques sont la coelioscopie pure, ou avec assistance manuelle, ou monotrocart et la coelioscopie robot-assistée [9–30]. Les voies d'abord mini-invasives sont soit laparoscopique transpéritonéale, soit lomboscopique. Le risque de conversion doit être mentionné au cours de la consultation préopératoire. Les techniques chirurgicales de néphrectomie mini-invasives ont pour avantages une récupération plus rapide, une hospitalisation plus courte et une diminution des douleurs pour le donneur [18,30]. Ces techniques mini-invasives doivent être proposées à la place d'une voie incisionnelle ouverte, telle que la lombotomie, qui doit être réservée aux situations complexes. L'incision d'extraction peut se faire par une petite incision inguinale, une voie de Pfannenstiel, une incision sous-ombilicale ou une voie transvaginale [31]. L'objectif est de pouvoir procéder à l'extraction du rein le plus rapidement possible, pour minimiser la durée d'ischémie chaude.

Les techniques de ligature vasculaire artérielle et veineuse [32] se doivent de pouvoir assurer la sécurité du donneur, qui est une priorité absolue. L'utilisation de clips Hem-o-loks® (Teleflex, Wayne, PA, États-Unis) n'est pas recommandée comme moyen unique de ligature par leur fabricant dans le contexte d'une néphrectomie pour don de rein [32,33]. Il s'agit d'une décision du fabricant qui repose sur le risque de complication hémorragique lors du contrôle de l'artère rénale, compte tenu de la survenue de 3 décès entre 2001 et 2005. L'AFSSAPS et l'Agence de la biomédecine, après consultation de l'AFU, ont émis en avril 2007, la recommandation d'utiliser au moins deux clips Hem-o-loks® et d'y associer un troisième moyen de ligature laissé au choix de l'opérateur [34]. Cette recommandation a été réitérée en 2008 et diffusée par l'ANSM

compte tenu de la survenue, en France, d'un accident hémorragique grave sans décès. L'utilisation de tels clips de façon routinière pour les néphrectomies totales dans le monde ne conduit pas à contre-indiquer leur utilisation pour le contrôle de l'artère à distance de l'aorte (néphrectomie droite) ou pour le contrôle d'artères accessoires. En revanche, l'utilisation de pinces d'agrafage vasculaire pour le contrôle de l'artère rénale ne fait l'objet d'aucune mise en garde particulière dans le cadre de la néphrectomie pour don de rein.

## Références

1. Lewis GR, Mulcahy K, Brook NR, Veitch PS, Nicholson ML. A prospective study of the predictive power of spiral computed tomographic angiography for defining renal vascular anatomy before live-donor nephrectomy. *BJU Int.* nov 2004;94(7):1077-1081.
2. Arévalo Pérez J, Gragera Torres F, Marín Toribio A, Koren Fernández L, Hayoun C, Daimiel Naranjo I. Angio CT assessment of anatomical variants in renal vasculature: its importance in the living donor. *Insights Imaging.* avr 2013;4(2):199-211.
3. Siedek F, Haneder S, Dörner J, Morelli JN, Chon SH, Maintz D, et al. Estimation of split renal function using different volumetric methods: inter- and intraindividual comparison between MRI and CT. *Abdom Radiol.* avr 2019;44(4):1481-1492.
4. Gardan E, Jacquemont L, Perret C, Heudes PM, Gourraud PA, Hourmant M, et al. Renal cortical volume: High correlation with pre- and post-operative renal function in living kidney donors. *Eur J Radiol.* févr 2018;99:118-123.
5. Mitsui Y, Sadahira T, Araki M, Wada K, Tanimoto R, Ariyoshi Y, et al. The assessment of renal cortex and parenchymal volume using automated CT volumetry for predicting renal function after donor nephrectomy. *Clin Exp Nephrol.* avr 2018;22(2):453-458.
6. Yanishi M, Kinoshita H, Yoshida T, Takayasu K, Yoshida K, Kawa G, et al. Comparison of Renal Scintigraphy and Computed Tomographic Renal Volumetry for Determining Split Renal Function and Estimating Post-Transplant Renal Function. *Transplant Proc.* nov 2015;47(9):2700-2702.
7. Weinberger S, Baeder M, Scheurig-Muenkler C, Steffen IG, Magheli A, Miller K, et al. Optimizing scintigraphic evaluation of split renal function in living kidney donors using the geometric mean method: a preliminary retrospective study. *J Nephrol.* juin 2016;29(3):435-441.
8. Patankar K, Low RST, Blakeway D, Ferrari P. Comparison of computer tomographic volumetry *versus* nuclear split renal function to determine residual renal function after living kidney donation. *Acta Radiol.* juil 2014;55(6):753-760.
9. Shahbazov R, Maluf D, Azari F, Hakim D, Martin O, Dicocco P, et al. Laparoscopic *Versus* Finger-Assisted Open Donor Nephrectomy Technique: A Possible Safe Alternative. *Exp Clin Transplant.* oct 2020;18(5):585-590.
10. LaMattina JC, Alvarez-Casas J, Lu I, Powell JM, Sultan S, Phelan MW, et al. Robotic-assisted single-port donor nephrectomy using the da Vinci single-site platform. *J Surg Res.* févr 2018;222:34-38.
11. Janki S, Klop KWJ, Hagen SM, Terkivatan T, Betjes MGH, Tran TCK, et al. Robotic surgery rapidly and successfully implemented in a high volume laparoscopic center on living kidney donation. *Int J Med Robot.* juin 2017;13(2).
12. Giacomoni A, Di Sandro S, Lauterio A, Concone G, Buscemi V, Rossetti O, et al. Robotic nephrectomy for living donation: surgical technique and literature systematic review. *Am J Surg.* juin 2016;211(6):1135-1142.
13. Rajab A & Pelletier RP. The safety of hand-assisted laparoscopic living donor nephrectomy: the Ohio State University experience with 1500 cases. *Clin Transplant.* mars 2015;29(3):204-210.
14. Thomson DA, Muller E, Kahn D. Laparoscopic kidney donation - giving in the best way possible. *S Afr J Surg.* juin 2014;52(2):34-35.
15. Attawettayanon W, Prasit S, Sangkum P, Patcharatrakul S, Jirasiritham S, Khongcharoensombat W. Single port laparoscopic donor nephrectomy: first case report in Ramathibodi Hospital. *J Med Assoc Thai.* févr 2014;97(2):250-254.
16. Lucas SM, Liaw A, Mhapsekar R, Yelfimov D, Goggins WC, Powelson JA, et al. Comparison of donor, and early and late recipient outcomes following hand assisted and laparoscopic donor nephrectomy. *J Urol.* févr 2013;189(2):618-622.
17. Piro L & Langer RM. Laparoscopic donor nephrectomy techniques. *Curr Opin Organ Transplant.* août 2012;17(4):401-405.
18. Wilson CH, Sanni A, Rix DA, Soomro NA. Laparoscopic *versus* open nephrectomy for live kidney donors. *Cochrane Database Syst Rev.* 9 nov 2011;(11).
19. Shirodkar SP, Gorin MA, Sageshima J, Bird VG, Martinez JM, Zarak A, et al. Technical modification for laparoscopic donor nephrectomy to minimize testicular pain: a complication with significant morbidity. *Am J Transplant.* mai 2011;11(5):1031-1034.
20. Chien CH, Wang HH, Chiang YJ, Chu SH, Liu HE, Liu KL. Quality of life after laparoscopic donor nephrectomy. *Transplant Proc.* avr 2010;42(3):696-698.
21. Dols LFC, Kok NFM, Terkivatan T, Tran TCK, d'Ancona FCH, Langenhuijsen JF, et al. Hand-assisted retroperitoneoscopic *versus* standard laparoscopic donor nephrectomy: HARP-trial. *BMC Surg.* mars 2010;10:5p.
22. Dols LF, Kok NF, Ijzermans JN. Surgical aspects of live kidney donation. *Front Biosci.* janv 2009;14(12):4746-4757.

23. Kokkinos C, Nanidis T, Antcliffe D, Darzi AW, Tekkis P, Papalois V. Comparison of laparoscopic *versus* hand-assisted live donor nephrectomy. *Transplantation*. janv 2007;83(1):41-47.
24. Deger S, Giessing M, Roigas J, Wille AH, Lein M, Schönberger B, et al. Laparoscopic donor nephrectomy. *Minim Invasive Ther Allied Technol*. 2005;14(2):57-61.
25. Davis CL & Delmonico FL. Living-donor kidney transplantation: a review of the current practices for the live donor. *J Am Soc Nephrol*. juil 2005;16(7):2098-2110.
26. Alcaraz A, Rosales A, Palou J, Caffaratti J, Montlleó M, Segarra J, et al. Nefrectomía Laparoscópica De Donante Vivo Para Trasplante Renal. Los Dos Primeros Años De Experiencia. *Arch Esp Urol*. déc 2004;57(10):1091-1098.
27. Baron PW, Baldwin DD, Hadley HR, Ojogho ON, Ruckle HC, Concepcion W. Hand-assisted laparoscopic donor nephrectomy is safe and results in increased kidney donation. *Am Surg*. oct 2004;70(10):901-905.
28. Dasgupta P, Challacombe B, Compton F, Khan S. A systematic review of hand-assisted laparoscopic live donor nephrectomy. *Int J Clin Pract*. mai 2004;58(5):474-478.
29. Gershbein AB & Fuchs GJ. Hand-assisted and conventional laparoscopic live donor nephrectomy: a comparison of two contemporary techniques. *J Endourol*. sept 2002;16(7):509-513.
30. Branchereau J, Rigaud J, Normand G, Muller B, Lepage JY, Giral M, et al. Résultats et complications chirurgicales de la néphrectomie donneur vivant : lombotomie vs laparoscopie manuellement assistée. *Prog Urol*. juin 2009;19(6):389-394.
31. Timsit MO, Kleinclauss F, Mamzer Bruneel MF, Thuret R. Le donneur vivant de rein. *Prog Urol*. nov 2016;26(15):940-963.
32. McGregor TB, Patel P, Sener A, Chan G. Vascular control during laparoscopic kidney donation. *Can J Surg*. juin 2017;60(3):150-151.
33. Friedman AL, Peters TG, Jones KW, Boulware LE, Ratner LE. Fatal and nonfatal hemorrhagic complications of living kidney donation. *Ann Surg*. janv 2006;243(1):126-130.
34. Timsit MO, Barrou B, Rouach Y, Terrier N, Haffner J, Legendre C, et al. Polyglactin tie added to nonabsorbable polymer locking clips to control artery in laparoscopic living donor nephrectomy: better safe than sorry. *Transplant Proc*. déc 2009;41(10):4044-4046.

## 5.6. Aspects psychologiques et sociaux

Éléonore Daux, Florent Trape, Catherine Bonnefoy, Marie-Alice Macher, Myriam Pastural

### 5.6.1. L'entretien clinique

Si l'évaluation médico-chirurgicale est réalisée de manière approfondie et relativement systématisée dans tous les centres de transplantation rénale, il convient d'accorder une attention particulière à l'évaluation psychologique et sociale pré-don.

Les études ont montré que les donneurs présentent souvent des scores de qualité de vie plus élevés que les adultes en bonne santé appariés selon l'âge et que presque tous les donneurs déclarent qu'ils donneraient à nouveau [1–3]. Cependant, il existe de rares cas rapportés ayant développé des complications psychiatriques graves telles des suicides ou des troubles anxiodépressifs [4], souvent associés à des antécédents psychiatriques pré-don. De nombreux donneurs ont besoin de soutien dans l'année qui suit le don et un petit nombre a besoin d'un traitement transitoire pour la dépression ou l'anxiété [5]. Le don peut être une situation très stressante pour le donneur et sa famille et un soutien familial et social après le don est important [6]. Les facteurs de risque psychosociaux, en plus des facteurs médicaux, sont donc des considérations importantes lors de l'évaluation des donneurs potentiels.

Traditionnellement, l'évaluation psychosociale des donneurs vivants repose sur un entretien clinique visant à explorer les facteurs de stress psychosociaux pré-don et les troubles psychologiques/psychiatriques sous-jacents qui pourraient rendre le don à haut risque. En l'absence d'approche normalisée de l'évaluation psychosociale, le processus de sélection et d'approbation ou de contre-indication des donneurs potentiels peut varier d'un établissement à l'autre. Si les contre-indications pour motif psychosocial sont rares, l'évaluation est également essentielle pour anticiper les expériences négatives du don [7] et, ainsi, les prévenir.

Les motivations pour le don, les sentiments à l'égard du don et le niveau d'aisance avec la décision de donner influencent probablement l'expérience post-don. Les autres domaines à évaluer dans le cadre de l'évaluation psychosociale, qui sont associés à la résilience, comprennent l'adéquation et la stabilité du soutien disponible après le don (financier, familial et social), la santé comportementale et psychologique, le caractère approprié des attentes à l'égard du don et la relation donneur-receveur. La connaissance et la compréhension du don, l'autonomie du donneur et l'absence de coercition sont des aspects importants du consentement éclairé. Les obstacles au processus d'évaluation comprennent la gestion des impressions, les préjugés et les différences culturelles.

Il est recommandé de proposer de manière systématique au donneur potentiel de bénéficier d'au moins un entretien ou une consultation avec un psychologue ou un psychiatre associé à un service de transplantation. Il convient d'explicitier le cadre et le sens de cette rencontre où le donneur est reçu seul. Le donneur potentiel doit bénéficier d'un interprète professionnel en cas de barrière de la langue.

Il s'agira, pour le psychologue/psychiatre, d'évaluer dans le domaine du fonctionnement psychique :

- la compréhension des risques et des conséquences éventuelles du prélèvement ;
- la compréhension des modalités règlementaires, des gestes techniques et des aspects médicaux, des conséquences de la transplantation rénale ;
- les antécédents psychiatriques, de maladies psychiatriques non stabilisées ;
- l'addictologie (tabac, cannabis, opiacés, alcool...) ;
- la motivation, des attentes (bénéfices secondaires) et des enjeux personnels (conscients et inconscients) ;
- la nature du lien et de la relation du couple donneur-receveur ;
- la stabilité sociale (revenus, logement, soutien social/familial/amical) ;
- la pression financière ou affective.

En plus de l'évaluation, l'entretien avec un psychologue/psychiatre offre au donneur un espace de parole libre et de réflexion afin d'élaborer psychiquement les enjeux conscients et inconscients du don en référence à son histoire singulière.

Lors d'une consultation, l'approche consiste habituellement à :

- Détailler les éventuels antécédents psychiatriques, suivi en consultation, traitement psychotrope, geste suicidaire, et les mésusages de substances psychoactives, pouvant signer une vulnérabilité et, de ce fait, une instabilité thymique ou anxieuse potentielle après la chirurgie.
- Évaluer la situation matrimoniale actuelle, selon l'âge du donneur, la présence d'enfants, le fait que l'ensemble de la famille soit informé du projet, l'activité professionnelle s'il y en a eu une.
- Évaluer le statut cognitif si c'est nécessaire, cette évaluation pouvant éventuellement être accompagnée de la vérification auprès du patient de ce qu'il a compris des modalités de la greffe, et notamment de la chirurgie, qui le concernent.
- Il convient de repérer l'éventualité d'une maladie psychiatrique potentiellement source de déstabilisation. On recherche tout particulièrement les troubles dépressifs, les troubles bipolaires, les troubles anxieux (trouble phobique, trouble panique, anxiété généralisée, trouble obsessionnel-compulsif), les troubles de la personnalité, les troubles liés à des traumatismes ou à des facteurs de stress (trouble ou stress post-traumatique, trouble ou stress aigu, trouble de l'adaptation), les troubles du spectre de la schizophrénie et autres troubles psychotiques, les troubles liés à une substance et troubles addictifs, les troubles neurocognitifs [8].
- Évaluer le lien et la relation entre donneur et receveur, et rechercher toute relation d'emprise, de vulnérabilité, qu'elle soit d'ordre psychique ou culturel.
- Évaluer la prise de décision et la proposition, spontanée ou pas, de don de rein. Évaluer l'éventuelle évolution de cette position (continuité ou changement) au fil du temps et du parcours.
- Évaluer l'émergence d'éventuels symptômes anxieux, de troubles du sommeil, de préoccupations, de signes de stress, voire de tristesse ou de regret, liée par exemple à la prise trop rapide de décision. Plus globalement, évaluer une éventuelle symptomatologie actuelle, sur les plans thymique et anxieux, et rechercher les signes d'une éventuelle crise psychique et/ou crise suicidaire [9].
- Contribuer à évaluer, en concertation avec les membres de l'équipe pluridisciplinaire du centre de greffe, les éléments suivants : les stratégies d'adaptation ou de *coping*, les ressources personnelles repérées par le candidat donneur, les comportements de santé (adhésion aux soins).
- Permettre au candidat donneur d'exprimer ses éventuels questionnements/appréhensions/représentations en lien avec les différentes interventions pluridisciplinaires du parcours (néphrologie, chirurgie, anesthésie, coordination, dimension sociale...).
- Permettre au candidat donneur d'interroger sa décision de don, ses motivations conscientes et inconscientes, sa relation au receveur...

### 5.6.2. Le receveur pédiatrique

Dans le cas d'une transplantation rénale pédiatrique avec donneur vivant, il est nécessaire de proposer un entretien psychologique avec les parents et l'enfant, et un entretien avec l'enfant seul dès qu'il est en capacité de s'exprimer.

Au-delà du repérage d'un trouble du développement, d'élément psychopathologique patent, des facteurs de risques et/ou des facteurs de protection/résilience, l'objectif de ces entretiens est d'évaluer la dynamique familiale, les fragilités éventuelles et les risques potentiels sur l'équilibre familial. Le professionnel psychiatre/psychologue sera attentif à la qualité des liens entre parents et enfants, aux relations de dépendance qui pourraient provoquer des mouvements d'emprise sur l'enfant comme de rejet violent de sa part, en particulier à la période de l'adolescence.

Il s'agit également de favoriser l'expression des questionnements, des angoisses, et les oppositions de chacun à ce projet de don. Il est primordial de respecter les oppositions de chacun, parents (le donneur et l'autre parent) comme enfant.

Le projet de transplantation avec donneur vivant relève d'un choix et d'un processus d'appropriation qui nécessitent une temporalité longue. Le parent donneur, l'autre parent, comme l'enfant receveur ont besoin d'élaborer et mûrir le projet afin de le mener à bien ou d'y renoncer.

Un entretien formel dans le cours du bilan pré-transplantation est nécessaire, mais l'accompagnement psychologique de la famille et de l'enfant doit s'envisager sur toute la durée du processus, sans négliger la période post-transplantation au décours de laquelle peuvent apparaître des troubles, notamment anxieux et/ou thymiques, mais également des difficultés d'observance.

Cela permet de réduire les mouvements psychiques parentaux (de culpabilité, de réparation, etc.) et de favoriser l'expression subjective de tous.

Des concertations entre néphrologues-pédiatres, pédopsychiatres et psychologues, ainsi que des échanges avec l'équipe du service adulte, sont indispensables.

### 5.6.3. Les outils d'aide à l'évaluation

De nombreux outils d'évaluation ont été développés et, en 2013, une revue de la littérature retrouvait 7 guidelines, 6 consensus, et 21 protocoles ou programmes concernant l'évaluation psychosociale des donneurs vivants [10]. Depuis, plusieurs outils d'évaluation psychosociale normalisée et semi-structurée ont été élaborés à l'intention des psychiatres, psychologues, travailleurs sociaux et autres cliniciens participant au processus d'évaluation, afin de quantifier le degré d'adéquation psychosociale des candidats au don.

Aux États-Unis, l'outil d'évaluation des donneurs vivants, le LDAT (*Live Donor Assessment Tool*), comprend 29 éléments dans 9 domaines (Tableau 5.13) et est noté de telle sorte que des scores plus élevés indiquent une plus grande adéquation psychosociale au don [11].

Une association directe a été trouvée entre les scores LDAT et un indicateur de résultat psychosocial post-don [12]. Des scores LDAT plus faibles semblaient prédire le besoin d'une intervention psychosociale postopératoire. Cela peut permettre aux cliniciens d'identifier plus efficacement les personnes à risque psychosocial post-don et de modifier les plans de soins avant et après le don pour minimiser les risques. Cela peut être la délivrance d'informations supplémentaires sous une modalité plus adaptée, l'intervention d'un assistant social, un soutien psychologique du donneur et/ou de son entourage durant la période pré-don mais aussi péri- et postopératoire et à long terme...

En Europe, le groupe de travail ELPAT (*European Platform on the Ethical, Legal and Psychosocial Aspects of Organ Transplantation*) a également retenu 75 éléments de dépistage des risques psychosociaux aboutissant à une évaluation reposant sur 6 groupes d'items classés par ordre d'importance décroissante après consensus) [13].

1. Motivation et prise de décision
2. Ressources personnelles/vulnérabilité
3. Psychopathologie
4. Ressources sociales
5. Facteurs éthiques et juridiques
6. Traitement de l'information et du risque

D'autres équipes peuvent avoir recours à un *screening* par un questionnaire standardisé, afin d'orienter les candidats donneurs potentiellement à risque psychosocial vers une consultation de psychologue/psychiatre, à défaut de pouvoir en faire bénéficier l'ensemble des candidats (Figure 5.12) [14].



On peut rappeler les situations psychosociales qui contre-indiquent le don (jusqu'à leur résolution éventuelle), d'après la liste émise dans les recommandations internationales KDIGO (*Kidney Disease – Improving Global Outcomes*) 2017 [15] :

- Le souhait exprimé de ne pas faire de don ou une ambivalence marquée à l'égard du don.
- Preuve ou forte suspicion de pressions indues.
- Preuve ou forte suspicion d'un gain secondaire déraisonnable ou illégal (comme une transaction financière).
- Le non-respect des exigences du consentement éclairé. Cela comprend un candidat donneur qui, malgré les conseils, continue d'avoir des attentes irréalistes concernant l'expérience de don ou les résultats potentiels.
- Conditions psychiatriques qui peuvent être traitées pour améliorer la santé mentale avant le don et les chances d'une bonne évolution après le don.
- Antécédent ou utilisation actuelle de drogues.
- Un profil psychosocial qui prédit un niveau de risque post-don qui dépasse le seuil de risque acceptable d'un programme de transplantation. Un tel profil peut inclure un trouble lié à l'utilisation de drogues ou à l'absence du soutien psychosocial ou financier nécessaire.

Tous ces outils méritent une appropriation par l'équipe. Leur intérêt réside avant tout dans la reconnaissance des différents aspects psychosociaux qu'il convient d'évaluer de manière systématique.

**Tableau 5.13 : Domaines et éléments psychosociaux mesurés par l'outil LDAT**

<b>(A) Motivation pour le don (3 items)</b>
Item 1 : Motivations internes
Item 2 : Motivations externes
Item 3 : Caractère approprié des motivations
<b>(B) Connaissance du don (2 items)</b>
Item 4 : Connaissance du processus de don
Item 5 : Connaissance du diagnostic et du pronostic du receveur
<b>(C) Relation avec le receveur (1 item)</b>
Item 6 : Proximité avec le receveur
<b>(D) Soutien disponible pour le donneur (2 items)</b>
Item 7 : Acceptation par les autres de la décision du donneur.
Item 8 : Soutien disponible de la part d'un soignant
<b>(E) Sentiments concernant le don (5 items)</b>
Item 9 : Coercition
Item 10 : Anxiété/peur
Item 11 : Comportement d'indécision
Item 12 : Impulsivité
Item 13 : Ambivalence
<b>(F) Attentes après le don (3 items)</b>
Item 14 : Attentes physiques
Item 15 : Attentes psychosociales
Item 16 : Attentes post-transplantation pour le receveur
<b>(G) Stabilité dans la vie (6 items)</b>
Item 17 : Stabilité au début de la vie
Item 18 : Stabilité relationnelle actuelle
Item 19 : Stabilité de l'emploi actuel
Item 20 : Facteurs de stress externes actuels
Item 21 : Tolérance à la douleur
Item 22 : Sommeil
<b>(H) Problèmes psychiatriques (3 items)</b>
Item 23 : Antécédents de psychopathologie
Item 24 : Caractéristiques des troubles de la personnalité
Item 25 : Véracité <i>versus</i> comportement trompeur dans la présentation
<b>(I) Consommation d'alcool et de substances (4 items)</b>
Item 26 : Consommation/abus/dépendance à l'alcool
Item 27 : Consommation/abus/dépendance à une substance (à l'exception de la marijuana et de l'alcool)
Item 28 : Consommation/abus/dépendance à la marijuana
Item 29 : Consommation/abus/dépendance à la nicotine

**Tableau 5.14 : Conceptualisation du contenu de l'évaluation psychosociale des donneurs vivants : le score de l'ELPAT**

<b>1 : Motivation et prise de décision</b>
(1) Pression pour faire un don (coercition) (2) Conflits ou dépendances dans la relation donneur-bénéficiaire (3) Relation subordonnée (par exemple, employeur et employé) (4) Processus de prise de décision (comment la décision de faire un don a été prise) (5) Motivations/raisons du don (6) Ambivalence
<b>2 : Ressources personnelles</b>
(1) Capacité à prendre ses propres décisions/vulnérabilité aux réactions des autres (2) Attentes irréalistes (sur le processus, réaction des amis et famille, etc.) (3) Stratégies/mécanismes d'adaptation (4) Vulnérabilité à la coercition/pression
<b>3 : Psychopathologie</b>
(1) Troubles cognitifs (2) Troubles de la personnalité (par exemple : paranoïaque, <i>borderline</i> , narcissique) et/ou histoire de troubles de la personnalité (3) Troubles de l'humeur et/ou antécédents de troubles de l'humeur (4) Psychopathologie en général (schizophrénie, autres) (5) Troubles anxieux (6) Troubles psychiatriques et/ou antécédents de troubles psychiatriques
<b>4 : Ressources sociales</b>
(1) Avantage financier (2) Soutien social (3) Risques professionnels potentiels associés au don (4) Implications potentielles pour l'emploi actuel du donneur et son employabilité future (5) Capacité à supporter des périodes d'absence du travail ou d'un poste établi, y compris un temps de récupération prolongé non planifié
<b>5 : Facteurs éthiques et juridiques</b>
(1) Possibilité d'obtenir des bilans de santé après le don (par exemple, si le donneur vit dans un autre pays)
<b>6 : Information et traitement des risques</b>
(1) Capacité à prendre des décisions conscientes (2) Capacité à traiter les informations sur les risques, notamment sur la chirurgie (3) Compréhension/connaissance/sensibilisation/compréhension du processus (4) Problème de santé pendant et après le don (5) Compréhension du droit de reconsidérer la décision de don (6) Compétence pour donner un consentement éclairé au don (7) Attentes d'effet sur la relation avec le destinataire (8) Espérance de santé pour les receveurs (9) Compréhension, acceptation et respect du protocole spécifique du donneur



**Figure 5.12 : Outil de dépistage des facteurs de risques psychologiques et sociaux pour sélectionner les donneurs vivants nécessitant une évaluation plus approfondie, proposé par l'ELPAT**

## Références

1. Rudow DL, Chariton M, Sanchez C, Chang S, Serur D, Brown RS. Kidney and liver living donors: a comparison of experiences. *Prog Transplant*. juin 2005;15(2):185-191.
2. Kim-Schluger L, Florman SS, Schiano T, O'Rourke M, Gagliardi R, Drooker M, et al. Quality of life after lobectomy for adult liver transplantation. *Transplantation*. mai 2002;73(10):1593-1597.
3. Clemens KK, Thiessen-Philbrook H, Parikh CR, Yang RC, Karley ML, Boudville N, et al. Psychosocial health of living kidney donors: a systematic review. *Am J Transplant*. déc 2006;6(12):2965-2977.
4. Trotter J, Hill-Callahan M, Gillespie B, Nielsen C, Saab S, Shrestha R. Deaths due to psychiatric complications in right hepatic lobe donors for adult to adult living donor liver transplantation. *Hepatology*. oct 2005;42(1 Suppl).
5. Kita Y, Fukunishi I, Harihara Y, Hirata M, Kubota K, Takayama T, et al. Psychiatric disorders in living-related liver transplantation. *Transplant Proc*. fév 2001;33(1-2):1350-1351.
6. Iacoviello BM & Charney DS. Psychosocial facets of resilience: implications for preventing posttrauma psychopathology, treating trauma survivors, and enhancing community resilience. *Eur J Psychotraumatol*. oct 2014;5:10p.
7. Menjivar A, Torres X, Manyalich M, Fehrman-Ekholm I, Papachristou C, de Sousa-Amorim E, et al. Psychosocial risk factors for impaired health-related quality of life in living kidney donors: results from the ELIPSY prospective study. *Sci Rep*. déc 2020;10(1):13p.
8. American Psychiatric Association & DSM-5 Task Force. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™*. 5<sup>ème</sup> ed. American Psychiatric Publishing, 2013. 947p.

9. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES). Conférence de consensus. La crise suicidaire : reconnaître et prendre en charge. Texte des recommandations [En ligne]. ANAES, oct 2000. 31p. Disponible: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/suicilong.pdf>
10. Duerinckx N, Timmerman L, Van Gogh J, van Busschbach J, Ismail SY, Massey EK, et al. Predonation psychosocial evaluation of living kidney and liver donor candidates: a systematic literature review. *Transpl Int.* janv 2014;27(1):2-18.
11. Iacoviello BM, Shenoy A, Braoude J, Jennings T, Vaidya S, Brouwer J, et al. The live donor assessment tool: a psychosocial assessment tool for live organ donors. *Psychosomatics.* mai 2015;56(3):254-261.
12. Kook YWA, Shenoy A, Hunt J, Desrosiers F, Gordon-Elliott JS, Jowsey-Gregoire S, et al. Multicenter investigation of the reliability and validity of the live donor assessment tool as an enhancement to the psychosocial evaluation of living donors. *Am J Transplant.* avr 2019;19(4):1119-1128.
13. Ismail SY, Duerinckx N, van der Knoop MM, Timmerman L, Weimar W, Dobbels F, et al. Toward a Conceptualization of the Content of Psychosocial Screening in Living Organ Donors: An Ethical Legal Psychological Aspects of Transplantation Consensus. *Transplantation.* nov 2015;99(11):2413-2421.
14. Massey EK, Timmerman L, Ismail SY, Duerinckx N, Lopes A, Maple H, et al. The ELPAT living organ donor Psychosocial Assessment Tool (EPAT): from « what » to « how » of psychosocial screening - a pilot study. *Transpl Int.* janv 2018;31(1):56-70.
15. Lentine KL, Kasiske BL, Levey AS, Adams PL, Alberú J, Bakr MA, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors. *Transplantation.* août 2017;101(8S Suppl 1):1-109.

## 6. Prise en charge anesthésique

Paul Michel Mertes, Philippe Guerci, Emmanuel Weiss, Marie Sevestre, Pierre Albaladejo

### 6.1. Consultation d'anesthésie, évaluation du risque de thrombophilie

#### 6.1.1. Évaluation selon les recommandations de la SFAR et la SFC, et de l'ESC

La consultation d'anesthésie et l'évaluation du risque doivent être réalisés selon les recommandations de la Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR) [11] et la Société française de cardiologie (SFC) et de la Société européenne de cardiologie (*European society of cardiology* – ESC) : *Évaluation cardiovasculaire préopératoire du patient opéré en chirurgie non cardiaque* [12].

L'évaluation cardiovasculaire est particulièrement importante chez les donneurs les plus âgés ou à risque afin de détecter une contre-indication éventuelle, absolue ou relative. Un interrogatoire et un examen clinique minutieux sont conduits pour rechercher des facteurs de risque cardiovasculaire, notamment une hypertension artérielle. L'évaluation de la capacité fonctionnelle (méthode *Metabolic Equivalent of Task* – MET) permet de prédire le risque cardiovasculaire périopératoire [13] ; une préhabilitation peut être envisagée pour l'améliorer. Les examens complémentaires visant à déceler une éventuelle coronaropathie (test d'effort, coroscanner) sont prescrits en suivant les dernières recommandations pour l'évaluation et la prise en charge cardiovasculaires des patients opérés d'une chirurgie non cardiaque [12]. Cette évaluation globale doit être menée en collaboration avec un cardiologue afin d'évaluer le risque de complications périopératoires et les risques cardiovasculaires à long terme liés au don du rein.

#### 6.1.2. Risque de transfusion

La fréquence de transfusion périopératoire chez le donneur apparaît très limitée [10,14]. Le donneur doit être informé du risque potentiel de saignement et d'utilisation de sang et de produits sanguins, ainsi que des complications éventuelles de la transfusion [15]. Ce risque peut être réduit par la mise en œuvre d'un programme de gestion personnalisée du sang (*patient blood management*) [16], en particulier par le dépistage et la prise en charge préopératoire d'une éventuelle carence martiale tels que décrits dans la population générale des patients opérés [17]. L'information et la mise en œuvre des techniques d'épargne sanguine revêtent une importance particulière chez les donneurs ayant des convictions particulières qui peuvent les conduire à refuser la transfusion sanguine [18].

Il n'existe pas de recommandation spécifique concernant les seuils transfusionnels chez le donneur vivant mais, en l'absence d'antécédents particuliers, une stratégie restrictive peut probablement être appliquée conformément aux recommandations de la Haute Autorité de santé, en prenant en compte les facteurs de risque spécifiques du donneur et de sa tolérance clinique de l'anémie [19–21].

#### 6.1.3. Recherche de thrombophilie

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) existe sous 2 formes cliniques principales : la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP). Il s'agit d'une maladie fréquente dont l'incidence globale est plutôt en diminution. Elle se situe à 1,57 pour 1 000 habitants par an, essentiellement en raison d'une baisse de l'incidence de la TVP, alors que celle de l'EP reste stable [22]. Chaque année, environ 35 000 patients sont hospitalisés pour une EP et la mortalité globale hospitalière est de 5 % [23]. Le diagnostic,

l'évaluation du risque et le traitement impliquent de multiples intervenants issus de spécialités différentes et aux modes d'exercice variés.

Les facteurs de risque de MTEV sont multiples et liés d'une part au patient et d'autre part aux circonstances dans lesquelles il se trouve. Ainsi, permettent de calculer une probabilité clinique :

- l'âge ;
- les antécédents personnels ou familiaux de MTEV ;
- la présence d'un cancer ;
- certaines thrombophilies ;
- les circonstances de survenue de la MTEV.

Cette probabilité motive les examens complémentaires et leur confère une validité pour initier ou pas un traitement anticoagulant ou encore une prophylaxie antithrombotique [24].

Les facteurs de risque de la MTEV sont classés en majeurs ou mineurs et persistants ou transitoires. Les facteurs de risques majeurs sont :

- une chirurgie récente ;
- un contexte de grossesse ou de post-partum ou de traitement hormonal ;
- une réduction de mobilité associée à un traumatisme ou une fracture ;
- un cancer en cours de traitement ;
- certaines thrombophilies comme le déficit en antithrombine ou le syndrome des antiphospholipides ;
- les antécédents de TVP ou d'EP.

Si le risque de récurrence est significatif en cas d'exposition nouvelle à ces facteurs de risque, il l'est encore plus en cas d'absence de facteur de risque identifié. Il est donc légitime d'évaluer les antécédents thromboemboliques d'un donneur vivant, mais aussi de se poser la question de réaliser un bilan biologique à la recherche d'une thrombophilie avant le don.

Plusieurs questions se posent à propos des thrombophilies biologiques :

- Quelle est leur fréquence et leur rôle comme facteur de risque de thrombose ?
- Faut-il les dépister en cas d'antécédent familial connu ?

Les thrombophilies biologiques les plus fréquemment associées à un risque de MTEV sont :

- la mutation du gène codant pour le facteur V, dite mutation de Leiden ;
- la mutation du gène codant pour le facteur II (prothrombine) G20210A ;
- les déficits constitutionnels des protéines C et S et de l'antithrombine, intervenant dans les processus de coagulation.

**Tableau 6.1 : Incidence des thrombophilies biologiques et incidence de la MTEV associée (d'après Rosendaal [25])**

	% population générale	Incidence 10 pts/année	Risque de récurrence
Antithrombine	0,02	1,7	5-8
Protéine S	0,03	0,7	5-8
Protéine C	0,2	0,7	5-8
II 20210A - hétérozygote	2	0,11	2-4
V Leiden - hétérozygote	4,8	0,10	2-4

Le Tableau 6.1 montre que les thrombophilies biologiques les plus sévères sont les plus rares et que celles que l'on rencontre fréquemment comme la mutation de Leiden et la mutation de la prothrombine, surtout à l'état hétérozygote, sont associées à un risque de thrombose plutôt faible et à un risque de récurrence quasiment

nul. Le risque thromboembolique est moins bien connu pour les mutations combinées notamment les doubles hétérozygoties et les homozygoties du facteur V de Leiden et du facteur II.

Chaque découverte ou recherche d'une thrombophilie biologique doit être accompagnée d'un arbre généalogique comprenant les épisodes thromboemboliques familiaux afin d'évaluer au mieux la pénétrance des anomalies biologiques dans la famille et leur signification clinique (Tableau 6.2).

**Tableau 6.2 : Odds ratios en fonction du génotype de thrombophilie biologique (d'après Rosendaal [26])**

Génotype		OR
Aucune anomalie		1
Mutation 20210A	Hétérozygote	3-5
V Leiden	Hétérozygote	5-10
Protéine C ou S	Hétérozygote	5-10
Antithrombine	Hétérozygote	10-40
V Leiden + autre	Double hétérozygote	10-40
V Leiden	Homozygote	50-80
Protéine C-S	Double hétérozygote	> 100
Antithrombine	Homozygote	létal

Les thrombophilies sévères sont donc rares. Dans ce cas, une recherche familiale est nécessaire pour mieux typer l'anomalie et évaluer le risque de récurrence et le potentiel thromboembolique. Les anomalies plus fréquentes, en particulier les mutations hétérozygotes du facteur V et du facteur II ne sont pas associées à un risque de thrombose élevé de façon significative ni à un risque de récurrence plus important que celui de la population générale. Elles ne justifient donc pas de traitement anticoagulant prolongé [24,25]. Leur recherche n'est pas systématique, car bien souvent leur présence ne modifie pas la stratégie thérapeutique ou la prophylaxie.

Dès lors, les recommandations françaises [27] suggèrent de ne pas faire de recherche systématique de thrombophilie biologique lors d'un premier épisode de MTEV, en particulier lorsque cet épisode survient après 50 ans, que la thrombose veineuse soit provoquée ou non.

Il est suggéré de réaliser un bilan de thrombophilie constitutionnelle chez les patients avec un premier épisode de TVP proximale ou d'EP si :

- épisode non provoqué ;
- épisode avant l'âge de 50 ans ;
- épisode avec une histoire familiale de MTEV au premier degré ;
- épisodes récidivants ;
- thrombose veineuse non provoquée dans des sites atypiques.

Lorsque cette recherche est réalisée, il faut s'en tenir à la recherche de :

- déficits d'inhibiteurs de la coagulation : protéine C, S et antithrombine ;
- mutations de Leiden et du gène de la prothrombine.

L'interprétation de ces résultats doit être réalisée dans un centre expert.

**Avant le don**, un bilan à la recherche d'une thrombophilie permettrait-il de mieux évaluer le risque thromboembolique ? Il n'y a pas d'étude spécifique au don du vivant. L'analyse de la littérature montre :

- Il n'existe pas de corrélation entre la survenue de thrombose et l'existence d'une thrombophilie biologique modérée.
- Lorsqu'il existe une thrombophilie biologique sévère comme un déficit en antithrombine, celui-ci est habituellement connu dans la famille et l'enquête familiale montre des épisodes thromboemboliques significatifs.



- En cas de thrombophilie biologique sévère, il existe un risque de thrombose significatif en cas de chirurgie telle qu'une néphrectomie.
- En cas de MTEV dans un contexte provoqué (chirurgie, immobilisation, plâtre), le risque de récurrence est faible d'environ 1 à 3 % par an [28].
- En cas de MTEV dans un contexte de contraception oestro-progestative, le risque de récurrence est très faible et rejoint celui de la population générale si le traitement hormonal est interrompu [29].
- En cas de MTEV sans facteur de risque identifié, le risque de récurrence est de 10 % par an pendant 5 ans ce qui est important et justifie un traitement anticoagulant au long cours.
- La récurrence suit habituellement le phénotype initial, c'est-à-dire qu'en cas d'EP, la récurrence est également une EP dans 80 % des cas. Ceci a une importance, car la létalité d'une thrombose est très faible alors que celle d'une EP peut avoisiner les 10 %. Ceci conduit donc à moduler le risque de récurrence et donc le rôle de l'antécédent comme contre-indication à un don. Les patients qui ont présenté un événement unique sans facteur de risque identifié ont un risque de récurrence significatif.
- En cas d'EP, la létalité liée à une récurrence est significative : ces patients restent donc souvent sous anticoagulants. En cas de don, le bénéfice du traitement anticoagulant doit être mis à jour afin de permettre une interruption du traitement chez les patients qui ne nécessitent pas de traitement au long cours. Pour savoir si une interruption du traitement dans le cadre d'un don est possible après une EP, un avis en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) thrombose est souhaitable.

#### **6.1.4. Conseils de sevrage tabagique**

L'assouplissement des critères de sélection des donneurs vivants conduit à accepter des patients tabagiques [30], bien que le tabagisme soit associé à une augmentation du risque d'atteinte rénale à court et moyen terme chez le donneur vivant [31]. Le tabagisme est également un facteur de risque reconnu de complications générales et chirurgicales en lien avec un risque accru de mauvaise cicatrisation et d'infection du site opératoire [32].

L'intérêt de mettre en œuvre une action de soutien à l'arrêt de l'intoxication tabagique est encore renforcé par la constatation du maintien de l'arrêt de la consommation de tabac au cours du temps chez les donneurs ayant arrêté de fumer avant le don [33].

Les recommandations rédigées sous l'auspice de la SFAR et de l'Office français de prévention du tabagisme, actualisées par la SFAR en 2016 [34] doivent être mises en œuvre. Il y est recommandé d'offrir une prise en charge comportementale et la prescription d'une substitution nicotinique pour l'arrêt du tabac avant toute intervention chirurgicale programmée, indépendamment de la date de l'intervention. Ceci doit conduire tous les professionnels du parcours de soins à informer les fumeurs des effets positifs de l'arrêt du tabac et à leur proposer une prise en charge dédiée et un suivi personnalisé [34].

## **6.2. Prise en charge périopératoire du donneur**

Les unités doivent disposer d'un protocole écrit détaillant les points spécifiques à la prise en charge périopératoire des donneurs de rein et leur parcours périopératoire, dont l'évaluation périodique de la douleur au cours des premiers jours postopératoires et les techniques d'analgésie postopératoires. Ce protocole doit être revu régulièrement et mis à jour si nécessaire.

### **6.2.1. Prévention thromboembolique**

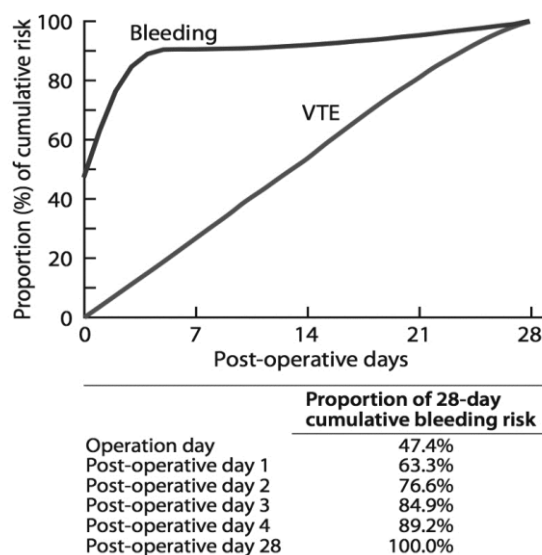
Dans les recommandations de la SFAR [11] (2011, réactualisation prévue en 2023), le risque thromboembolique veineux est évalué sur la base du risque thromboembolique lié à la chirurgie, associé au risque thromboembolique lié au patient [35] et la possibilité de mise en place d'un parcours optimisé de

réhabilitation améliorée après chirurgie (RAAC) [36]. Certains facteurs de risque majeurs tels que l'antécédent personnel d'évènement thromboembolique veineux, l'âge supérieur à 70 ans, l'obésité (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), une contraception orale oestrogénique, un traitement hormonal par voie orale de la ménopause ou un traitement par érythropoïétine (EPO) en préopératoire doivent systématiquement être recherchés.

L'Association européenne d'urologie (*European Association of Urology* – EAU) a fait des recommandations en 2022.

Considérant les données sur le risque cumulé au cours des quatre premières semaines postopératoires, environ 50 % des hémorragies majeures nécessitant une intervention (reprise chirurgicale ou embolisation) surviennent entre l'intervention et le lendemain matin et environ 90 % au cours des quatre premiers jours postopératoires. En revanche, le risque de MTEV est presque constant au cours de ces quatre premières semaines postopératoires (Figure 6.1). Les données issues des études sur les anticoagulants oraux permettent de recommander d'administrer la thromboprophylaxie le lendemain de l'intervention (diminution des complications hémorragiques sans augmentation de la MTEV).

Un début encore plus tardif de la thromboprophylaxie est discuté étant donné que plus le patient est éloigné de l'intervention chirurgicale, plus le bénéfice net de la prophylaxie est important (car les risques hémorragiques diminuent), alors que le risque de MTEV est tout aussi important au cours de la quatrième semaine suivant l'intervention chirurgicale qu'au cours de la première. La durée optimale de la prophylaxie pharmacologique est d'environ quatre semaines après l'opération.



**Figure 6.1 : Proportion de risque cumulé (%) de MTEV et de saignement majeur (reprise chirurgicale ou intervention de type embolisation) durant les 4 premières semaines postopératoires**

**Tableau 6.3 : Probabilité de MTEV selon les facteurs de risque**

Risque		Probabilité de MTEV
Risque faible	Absence de risque	1x
Risque intermédiaire/moyen	Un des facteurs de risque parmi : <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 75</math> ans</li> <li>• IMC <math>\geq 35</math></li> <li>• MTEV chez un parent du 1<sup>er</sup> degré (parent, fratrie ou enfant)</li> </ul>	2x
Risque élevé	Antécédent de MTEV ou Au moins 2 facteurs de risque	4x

**Tableau 6.4 : Résumé des recommandations concernant des procédures chirurgicales spécifiques hors cancérologie**

Procédure	Évènement	Risque de base pour 1 000 patients		Bénéfice net pour 1 000 patients avec une prophylaxie pharmacologique	Certitude de l'estimation	Niveau de recommandation	
						Prophylaxie pharmacologique	Prophylaxie mécanique
Néphrectomie par laparoscopie	MTEV	Faible	4,0	1,5	Faible	Peu élevé	
		Moyen	7,0	3,0	Faible	Contre	Contre
		Élevé	14	6,5	Faible	Peu élevé	
	Saignement nécessitant une réintervention		1,0		Faible		
Néphrectomie ouverte	MTEV	Faible	3,0	1,0	Très faible	Peu élevé	
		Moyen	7,0	3,0	Très faible	Contre	Contre
		Élevé	13	6,0	Très faible	Peu élevé	
	Saignement nécessitant une réintervention		1,0		Très faible		

Le risque lié à la chirurgie de néphrectomie par laparoscopie chez un donneur vivant à faible risque de MTEV est considéré comme faible.

En cas de néphrectomie par laparoscopie, après avis du Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP), il est recommandé :

- Aucune thromboprophylaxie médicamenteuse si le parcours est optimisé en termes de durée opératoire courte et déambulation précoce, chez un donneur à faible risque (absence de facteur de risque de MTEV).
- Une thromboprophylaxie médicamenteuse débutée le lendemain opératoire pour une durée de 7 jours dans les deux cas suivants :
  - le parcours n'est pas optimisé (en termes de durée opératoire, déambulation non précoce) ;
  - le donneur a un facteur de risque de MTEV.

Dans tous les cas, la déambulation précoce est recommandée. Il n'y a plus de place pour les contentions élastiques graduées comme option de thromboprophylaxie, quel que soit le risque thromboembolique du patient. La seule indication des contentions élastiques graduées dans un contexte périopératoire est la présence d'une insuffisance veineuse symptomatique. L'efficacité des compressions pneumatiques intermittentes est supérieure à celle des contentions élastiques graduées pour la réduction des événements thromboemboliques veineux. Ainsi, en cas de contre-indication à la thromboprophylaxie médicamenteuse, une prophylaxie par compressions pneumatiques intermittentes doit être utilisée.

Enfin, il est important de souligner l'importance des parcours de RAAC dans ce contexte, puisque pour un acte chirurgical donné, les patients ayant un temps opératoire plus long que la moyenne, ne déambulant pas dans les 24 premières heures ou ayant une hospitalisation plus longue que la moyenne ont un risque d'évènement thromboembolique veineux augmenté [36].

### 6.2.2. Antibioprophylaxie

Il existe peu d'études concernant l'antibioprophylaxie chez le donneur vivant de rein. Dans un récent essai randomisé réalisé en Angleterre et incluant 293 patients [37], l'administration d'une dose unique d'amoxicilline acide clavulanique a permis une réduction significative du taux d'infection postopératoire. Dans la quatrième édition des recommandations concernant la prise en charge des donneurs vivants de rein publiées par la *British Transplantation Society* [18], les auteurs observent qu'un grand nombre de centres réalisent une administration d'antibiotiques à titre prophylactique et considèrent que cette pratique devrait se généraliser.

Sur la base des recommandations du *Centers for Disease Control and Prevention* pour la prévention des infections du site opératoire publiées en 2017 [38], Edwards *et al.* [1] recommandent l'administration d'antibiotiques prophylactiques (par exemple 2 g de céfazoline) pour réduire le risque d'infections chirurgicales.

À ce jour, les recommandations formalisées d'experts pour l'antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle éditées par la SFAR en 2018 [39] ne recommandent pas la pratique d'une antibioprophylaxie systématique en peropératoire pour la néphrectomie (actualisation des recommandations de la SFAR prévue en 2023).

L'EAU recommande le traitement des bactériuries asymptomatiques avant une intervention en « contact avec l'urine » [40].

Les urines doivent être contrôlées stériles avant la néphrectomie [39].

### 6.2.3. Type d'anesthésie générale : anesthésie volatile *versus* intraveineuse totale

Le type d'anesthésie pour les donneurs vivants de rein reste débattu, notamment du fait de potentiels effets protecteurs des halogénés (sévoflurane en particulier) sur les lésions d'ischémie-reperfusion lors de l'explantation rénale. Deux essais randomisés ont exploré cette question avec des résultats contradictoires, mais leur puissance était probablement insuffisante. L'essai VAPOR-1 comparait 3 stratégies anesthésiques chez le couple donneur vivant-receveur [41]. Ainsi, 60 couples étaient randomisés en 3 groupes (n = 20x3). Dans le groupe PROP, donneur et receveur ont reçu du propofol, dans le groupe SEVO, donneur et receveur ont reçu du sévoflurane et dans le groupe PROSE, le donneur a reçu du propofol et le receveur du sévoflurane. L'objectif principal était l'analyse des biomarqueurs d'insuffisance rénale aigüe chez le receveur. Des niveaux plus élevés de *kidney injury molecule-1* (KIM-1) étaient observés dans le groupe SEVO [952,8 (IQR 311,8–1893,0) pg.mmol<sup>-1</sup>] comparé au groupe PROP [301,2 (202,0–504,7) pg.mmol<sup>-1</sup>], sans différence de débit de filtration glomérulaire. En revanche, dans une analyse *post hoc*, le taux de rejet était significativement plus important dans le groupe PROP que dans les groupes SEVO (p = 0,020) ou PROSE. Dans une autre étude randomisée comparant le propofol au sévoflurane pour la néphrectomie laparoscopique manuellement assistée chez 80 patients [42], l'anesthésie par propofol était suivie d'une meilleure qualité de réhabilitation, de déambulation, sans différence entre les mesures précoces de créatininémie. Il n'y a pas de suivi à long terme des greffons dans cette étude.

Ainsi, les données de la littérature ne permettent pas recommander une modalité d'anesthésie générale. L'étude VAPOR-2, qui compare l'anesthésie intraveineuse totale *versus* inhalatoire, devrait fournir une réponse plus robuste en incluant 488 donneurs.

### 6.2.4. Remplissage vasculaire et vasopresseurs

L'application d'une stratégie de remplissage vasculaire ciblée et guidée par un dispositif de monitoring hémodynamique permettant d'évaluer la réserve de précharge apparaît particulièrement importante afin de limiter les d'apports inappropriés (excessifs ou insuffisants) associés à une augmentation du risque de retard de fonction du greffon et de complications postopératoires chez le donneur vivant [43–45]. Cette approche hémodynamique individualisée du donneur doit inclure une optimisation de la pression artérielle moyenne

(PAM) et systolique (PAS) [46]. Une méta-analyse de 95 études (11 659 patients) hors donneur vivant [47] démontre que seule une stratégie hémodynamique combinant un remplissage vasculaire ciblé et une utilisation ciblée d'agents vasoactifs s'accompagne d'une diminution significative de la mortalité postopératoire.

Les recommandations récentes de la SFAR sur le choix du remplissage vasculaire en situation critique [48] soulignent le caractère potentiellement néfaste sur la survie et la fonction rénale de l'administration de hauts volumes de solutés riches en chlore. Elles préconisent l'utilisation d'un soluté cristalloïde balancé plutôt que du chlorure de sodium à 0,9 % afin de diminuer les événements indésirables rénaux. Certaines études réalisées dans le contexte de la transplantation rénale à partir de donneur vivant semblent confirmer l'impact délétère sur la fonction du greffon rénal. Certains travaux suggèrent que le choix du soluté de remplissage a également un impact sur la fonction du greffon et le risque de complication chez le donneur [49,50] bien que ces résultats soient inconstants [51,52]. Enfin, les colloïdes synthétiques n'ont plus leur place dans la prise en charge de ces patients. L'absence de bénéfice clinique lié à leur utilisation et certains signaux rapportés sur le risque de maladie rénale et sur les troubles de l'hémostase doivent faire préférer l'alternative proposée par les solutés cristalloïdes [53–57].

### 6.2.5. Techniques de protection du rein

Le mannitol et/ou le furosémide sont largement utilisés par différentes équipes sans que l'on puisse démontrer une efficacité (deux études contradictoires : [58,59]).

L'étude REPAIR (*REnal Protection Against Ischaemiae Reperfusion in transplantation*) [60] a examiné si le préconditionnement ischémique à distance (PCID) améliorerait la fonction rénale après une transplantation rénale issue de donneur vivant. Le PCID consistait en quatre gonflages de 5 minutes d'un brassard de mesure de pression artérielle (PA) sur le bras supérieur à 40 mmHg au-dessus de la PA systolique, séparés par des périodes de 5 minutes de dégonflage du brassard. Dans cet essai randomisé en double aveugle, 406 paires donneur-receveur de rein avec donneur vivant dans 15 centres de transplantation européens ont été analysées. Pour le bras fictif, le brassard était gonflé à 40 mmHg.

L'étude montre une amélioration prolongée du débit de filtration glomérulaire après un PCID précoce (juste avant l'induction de l'anesthésie) par rapport au groupe témoin, à 3 mois et 5 ans (différence moyenne ajustée : 4,71 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ([IC 1,54-7,89] ; p = 0,004). La mortalité et la perte du greffon étaient similaires entre les groupes.

### 6.2.6. Analgésie

La gestion de l'analgésie per- et postopératoire est largement dépendante de la voie d'abord chirurgicale et de la technique utilisée [61,62]. La dernière méta-analyse publiée par la Cochrane date de 2011 [63] et rapporte un bénéfice net de la voie mini-invasive. Dans une étude portant sur la qualité de vie du donneur vivant réalisée en 2011 par l'Agence de la biomédecine [64], près de 25 % des donneurs vivants présentaient des douleurs chroniques, chiffre difficilement acceptable. Dix-huit pourcents *versus* 30 % des patients présentaient des douleurs chroniques par voie laparoscopie et ouverte respectivement. À ce jour, la majorité des interventions sont réalisées par voie laparoscopique (~97 %) plus ou moins assistées par robot. Cependant, ce même rapport montre qu'il persiste près de 30 % des donneurs vivants présentant des douleurs chroniques. Le type de laparoscopie est également variable : laparoscopie standard avec Pfannenstiel (LDN), laparoscopie en site unique (LESS-DN), laparoscopie avec assistance manuelle (*hand-assisted*, HALDN), robot-assistée (RALDN), ce qui influe nécessairement sur la douleur postopératoire.

L'analyse des données d'un registre américain portant sur les prescriptions postopératoires d'opioïdes entre 2007 et 2015 chez les donneurs vivants de rein et a montré que parmi 23 565 donneurs, 36,6 % et 12,6 % recevaient des opiacés entre J0 et J14 et J183 à 365 respectivement [65]. La dépendance aux opiacés était corrélée, après ajustement, à une obésité (aOR : 1,38 IC95 % [1,24-1,53]), un niveau éducationnel moindre

(aOR : 1,31 [1,19-1,43]), un tabagisme actif (aOR : 1,45 [1,33 -1,58]), ainsi qu'à la survenue de complications liées à la néphrectomie (aOR : 1,29 [1,11-1,49]).

L'analgésie multimodale est la clé de voûte de la prise en charge de la douleur périopératoire du donneur vivant de rein. Lorsque la chirurgie ouverte était majoritaire, il existait un bénéfice large à l'anesthésie périmédullaire et à l'utilisation de kétamine et de la gabapentine. En chirurgie laparoscopique, le bénéfice de l'utilisation de certains médicaments est moins net, mais persiste. Dans les études rapportées, les cohortes de patients restent néanmoins de faible effectif. Ainsi, Myhre *et al.* [66], dans une étude portant sur 80 donneurs vivants en chirurgie laparoscopique, rapportaient une diminution significative de la consommation de morphine (29,0 mg [22,0-45,5] *versus* 41,8 [25,8-63,6]  $p = 0,04$ ) et de l'hyperalgésie à H+24, en faveur de l'administration de 300 mg de prégabaline. En revanche, il n'existait pas de différence en termes de score de douleur, ni de douleur chronique à 6 semaines, 6 et 12 mois postopératoires.

L'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) fait partie intégrante de la stratégie d'épargne morphinique. Il persiste une controverse quant à leur utilisation dans ce cadre, notamment en raison du risque supposé d'insuffisance rénale aiguë et du risque de saignement. Plusieurs études prospectives [64-67], dont deux randomisées [69,70], chez le donneur vivant confirment : (i) l'absence de surrisque d'insuffisance rénale aiguë périopératoire, (ii) l'absence de surrisque hémorragique, (iii) un bénéfice net en termes d'analgésie et d'épargne morphinique, (iv) une durée d'hospitalisation raccourcie s'intégrant dans la réhabilitation améliorée après chirurgie. Dans ces études, le ketorolac administré toutes les 6 heures était majoritairement employé. L'utilisation d'AINS doit être large en périopératoire du fait de sa balance bénéfice/risque très favorable.

La place de l'anesthésie locorégionale a été étudiée assez sommairement dans cette population. Ainsi, en cas de chirurgie ouverte, l'analgésie périmédullaire conserve un intérêt particulier, non retrouvé en laparoscopie. La rachianalgésie à la morphine a également été proposée dans ce cadre, avec des scores numériques de douleur et des consommations de morphine inférieures à la morphine en PCA (*Patient Controlled Analgesia*, analgésie contrôlée par le patient) seule à 72 heures (20 (9-33) mg *versus* 31 (21-49) mg) [71]. Actuellement, des blocs de parois sont proposés. Dans une étude incluant 46 donneurs, la réalisation d'un bloc abdominal transverse (TAP) à la bupivacaïne (0,5 %) a eu pour résultat une consommation significativement moindre de morphine à H+6 (2,4 [8,4] *versus* 21,2 [14,0] mg;  $p = 0,015$ ) ainsi qu'une douleur rapportée moindre à J+1 et J+2 (score, 19 [15] *versus* 37 [20];  $p = 0,003$  et 11 [10] *versus* 19 [13];  $p = 0,031$  respectivement) [72]. Ces résultats ont été confirmés dans un second essai randomisé [73]. Hutchins *et al.* [74] ont comparé l'utilisation de bupivacaïne liposomale *versus* bupivacaïne classique pour la réalisation d'un bloc TAP sous-costal. L'analgésie procurée était supérieure à 72 h avec moins de nausées et vomissements postopératoires et une durée de séjour plus courte dans le groupe ayant reçu la bupivacaïne liposomale. Certains auteurs ont rapporté une analgésie satisfaisante avec l'utilisation de bloc de l'érecteur du rachis échoguidé avec 20ml de bupivacaïne 0,5 % [75]. Dans une étude randomisée incluant 92 donneurs vivants bénéficiant d'une néphrectomie par laparoscopie, Gritsch *et al.* [76] ont comparé le bloc du carré des lombes avec de la bupivacaïne liposomale ( $n = 40$ ) à une prise en charge standard ( $n = 52$ ). Alors que les 2 groupes avaient des durées d'hospitalisation similaires, les patients du groupe bloc du carré des lombes consommaient moins de morphine à J+1. Dans une étude rétrospective comparant à une cohorte historique ( $n = 68$ ) une stratégie d'analgésie multimodale ( $n = 44$ ) comportant paracétamol, gabapentine et une association d'un TAP bloc et d'un bloc de la gaine du grand droit pour une néphrectomie laparoscopique, les auteurs mettaient en évidence une durée d'hospitalisation plus courte,  $1,8 \pm 0,7$  *versus*  $2,6 \pm 0,8$  jours ( $p < 0,001$ ), ainsi qu'une prescription morphinique moindre à J+60, 180 [150-188] *versus* 225 [150-300] ( $p < 0,001$ ) en équivalent morphinique en milligramme en faveur de la stratégie multimodale [77]. Enfin, l'infiltration continue d'anesthésiques locaux a été proposée au niveau de la cicatrice (Pfannenstiel ou sous-costale) [78-80]. Quel que soit l'anesthésique utilisé, l'administration continue avait pour résultat des scores de douleur et une consommation morphinique moindres que le placebo lorsqu'il était associé à une analgésie multimodale.

La prise en charge analgésique multimodale du donneur vivant est indispensable. Le patient doit pouvoir bénéficier de l'arsenal thérapeutique associant antalgiques de tout palier, administrés par voie systémique avec relais oral précoce, et techniques d'anesthésie locorégionale. Le bénéfice sur les douleurs chroniques reste discuté.

### 6.3. Réhabilitation améliorée après chirurgie : pré-, per- et postopératoire

Deux méta-analyses ont évalué l'intérêt de la mise en œuvre d'un programme de RAAC dans la néphrectomie chez le donneur vivant [6,81]. La première incluait 11 études correspondant à 813 donneurs vivants [6] et la seconde 14 études pour 1 377 patients inclus [81]. Globalement, ces deux études sont en faveur de la mise en place d'un programme de RAAC qui permettrait une réduction de la durée de séjour de l'ordre d'un jour sans augmenter le taux de réadmission [6,81], une réduction des complications peu sévères (Clavien-Dindo I-II) [6], une réduction de la consommation d'opiacés [6,81] et une amélioration de la qualité de vie des patients à un mois [6]. Cependant, ces études mettent en évidence une grande variabilité dans les protocoles, qui reprennent tout ou partie des actions mises en œuvre dans les protocoles utilisés en chirurgie digestive. La plupart de ces protocoles incluent une durée réduite du jeûne avec une charge glucidique préopératoire, des apports hydroélectrolytiques adaptés aux objectifs hémodynamiques, une stratégie d'épargne morphinique associée à la mise en œuvre de techniques d'anesthésie locorégionale [3,6,81–83].

### Références

1. Edwards G, Concepcion BP, Forbes RC. Perioperative Evaluation and Management of Living Donor Candidates. In: Lentine KL, Concepcion BP, Lerma EV. Living Kidney Donation: Best Practices in Evaluation, Care and Follow-up. Springer International Publishing; 2021. p. 219-231.
2. Lentine KL & Patel A. Risks and outcomes of living donation. *Adv Chronic Kidney Dis.* juil 2012;19(4):220-228.
3. Brown T, Magill F, Beckett N, Kanabar S, Monserez J, McDaid J, et al. Introduction of an enhanced recovery protocol into a laparoscopic living donor nephrectomy programme. *Ann R Coll Surg Engl.* mars 2020;102(3):204-208.
4. Dias BH, Rana AAM, Olakkengil SA, Russell CH, Coates PTH, Clayton PA, et al. Development and implementation of an enhanced recovery after surgery protocol for renal transplantation. *ANZ J Surg.* oct 2019;89(10):1319-1323.
5. O'Neill S, McGrogan D, Sweeney N, McDaid J, Beckett N, Magowan H, et al. Application of Enhanced Recovery After Surgery in Patients Undergoing Kidney Transplant: the Belfast Protocol. *Transplant Proc.* sept 2021;53(7):2204-2205.
6. Prionas A, Craddock C, Papalois V. Feasibility, Safety and Efficacy of Enhanced Recovery After Living Donor Nephrectomy: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Med.* janv 2021;10(1):20p.
7. Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA, Foster BJ, Kasiske BL, Kher V, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. *Transplantation.* avr 2020;104(4S1 Suppl 1):11-103.
8. Henderson ML, Hays R, Van Pilsum Rasmussen SE, Mandelbrot DA, Lentine KL, Maluf DG, et al. Living donor program crisis management plans: Current landscape and talking point recommendations. *Am J Transplant.* févr 2020;20(2):546-552.
9. Segev DL, Muzaale AD, Caffo BS, Mehta SH, Singer AL, Taranto SE, et al. Perioperative mortality and long term survival following live kidney donation. *JAMA.* 10 mars 2010;303(10):959-966.
10. Davis CL & Cooper M. The State of U.S. Living Kidney Donors. *Clin J Am Soc Nephrol.* oct 2010;5(10):1873-1880.
11. Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR) & Société française de cardiologie (SFC). Prise en charge du coronarien opéré en chirurgie non cardiaque. *Ann Fr Anesth Reanim.* juil 2011;30(7-8):5-29.
12. Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, Hall TS, Abdelhamid M, Barbato E, et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J.* nov 2022;43(39):3826-3924.
13. Reilly DF, McNeely MJ, Doerner D, Greenberg DL, Staiger TO, Geist MJ, et al. Self-reported exercise tolerance and the risk of serious perioperative complications. *Arch Intern Med.* oct 1999;159(18):2185-2192.
14. Pelegrin T, Champy CM, Gerbaud F, Miro-Padovani M, Grimbert P, Maignon MB, et al. Robotic-assisted laparoscopy living donor nephrectomy: Technique and results of a monocentric retrospective series. *Prog Urol.* juil 2022;32(8-9):567-576.
15. Société Française de Transfusion Sanguine (SFTS) & Société Française de Vigilance et Thérapeutique Transfusionnelle (SFVTT). Information et consentement du patient transfusé - Document de référence [En ligne]. SFTS, SFVTT; nov 2019. 15p. Disponible : [https://www.sfts.asso.fr/Media/document\\_de\\_reference\\_information\\_consentement\\_patient\\_transfusion\\_v25.11.2019\\_vdef.pdf](https://www.sfts.asso.fr/Media/document_de_reference_information_consentement_patient_transfusion_v25.11.2019_vdef.pdf)
16. Haute Autorité de Santé (HAS). Gestion du capital sanguin en pré, per et postopératoire et en obstétrique [En ligne]. HAS; juil 2022. 16p. Disponible: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-09/recommandations\\_pbm\\_mel.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-09/recommandations_pbm_mel.pdf)
17. Mueller MM, Van Remoortel H, Meybohm P, Aranko K, Aubron C, Burger R, et al. Patient Blood Management: Recommendations From the 2018 Frankfurt Consensus Conference. *JAMA.* mars 2019;321(10):983-997.
18. British Transplantation Society (BTS) & The Renal Association. Guidelines for Living Donor Kidney Transplantation. 4th Edition [En ligne]. BTS; mars 2018. 295p. Disponible : [https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2018/07/FINAL\\_LDKT-guidelines\\_June-2018.pdf](https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2018/07/FINAL_LDKT-guidelines_June-2018.pdf)

19. Carson JL, Stanworth SJ, Dennis JA, Trivella M, Roubinian N, Fergusson DA, et al. Transfusion thresholds for guiding red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* déc 2021;12(12):158p.
20. Haute Autorité de Santé (HAS) & Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications alternatives - Recommandations [En ligne]. HAS; nov 2014. 70p. Disponible : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-02/transfusion\\_de\\_globules\\_rouges\\_homologues\\_-\\_produits\\_indications\\_alternatives\\_-\\_recommandations.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-02/transfusion_de_globules_rouges_homologues_-_produits_indications_alternatives_-_recommandations.pdf)
21. Ricotta C, Cintonaro D, Pagano D, Bonsignore P, Piazza S, di Francesco F, et al. Enhanced Recovery after Implementation of Surgery Protocol in Living Kidney Donors: The ISMETT Experience. *Transplant Proc.* nov 2019;51(9):2910-2913.
22. Delluc A, Tromeur C, Le Ven F, Gouillou M, Paleiron N, Bressollette L, et al. Current incidence of venous thromboembolism and comparison with 1998: a community-based study in Western France. *Thromb Haemost.* 28 oct 2016;116(5):967-974.
23. Olié V, Fuhman C, Chin F, Lamarche-Vadel A, Scarabin PY, de Peretti C. Time trends in pulmonary embolism mortality in France, 2000-2010. *Thromb Res.* févr 2015;135(2):334-338.
24. Sanchez O, Benhamou Y, Bertoletti L, Constans J, Couturaud F, Delluc A, et al. Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte – Version longue. *Rev Mal Respir.* avr 2021;38(Suppl 1):1-6.
25. Rosendaal FR. Venous thrombosis: prevalence and interaction of risk factors. *Haemostasis.* déc 1999;29 (Suppl S1):1-9.
26. Rosendaal FR & Reitsma PH. Genetics of venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* juil 2009;7(Suppl 1):301-304.
27. Benhamou Y, Delluc A, Mauge L, Fischer AM, Sanchez O, pour le groupe de travail Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la MVTE. Quel bilan étiologique réaliser au décours d'une EP/TVP ?. *Rev Mal Respir.* avr 2021;38(Suppl 1):90-98.
28. Rodger MA, Scarvelis D, Kahn SR, Wells PS, Anderson DA, Chagnon I, et al. Long-term risk of venous thrombosis after stopping anticoagulants for a first unprovoked event: A multi-national cohort. *Thromb Res.* juil 2016;143:152-158.
29. Couturaud F, Sanchez O, Pernod G, Mismetti P, Jego P, Duhamel E, et al. Six Months vs Extended Oral Anticoagulation After a First Episode of Pulmonary Embolism: The PADIS-PE Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 7 juil 2015;314(1):31-40.
30. Plage H, Pielka P, Liefeldt L, Budde K, Ebbing J, Sugünes N, et al. Extended Criteria Donors in Living Kidney Transplantation Including Donor Age, Smoking, Hypertension and BMI. *Ther Clin Risk Manag.* août 2020;16:787-793.
31. Kauffman-Ortega C, Martínez-Delgado GH, Garza-Gangemi AM, Oropeza-Aguilar M, Gabilondo-Pliego B, Gabilondo-Navarro F, et al. Short- and Mid-Term Impact of Tobacco Smoking on Donor Renal Function Following Living Kidney Donation at a Tertiary Referral Hospital. *Rev Invest Clin.* avr 2021;73(4):238-244.
32. Pierre S, Rivera C, Le Maître B, Ruppert AM, Bouaziz H, Wirth N, et al. Guidelines on smoking management during the perioperative period. *Anaesth Crit Care Pain Med.* juin 2017;36(3):195-200.
33. Bugeja A, Shams I, Harris S, Clark EG, Burns KD, Sood MM, et al. Cannabis and Cigarette Use Before and After Living Kidney Donation. *Can J Kidney Health Dis.* févr 2021;8:1-9.
34. Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR), Pierre S, Rivera C, Le Maître B, Ruppert AM, Chaput B, et al. Recommandations sur la prise en charge du tabagisme en période périopératoire. *Anesth Reanim.* oct 2016;2(5):368-376.
35. Samama CM, Gafsou B, Jeandel T, Laporte S, Steib A, Marret E, et al. Prévention de la maladie thromboembolique veineuse postopératoire. Actualisation 2011. Texte court. *Ann Fr Anesth Reanim.* déc 2011;30(12):947-951.
36. Albaladejo P, Godier A, Mismetti P, Rouillet S, Steib A. Commentaires et propositions du Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) sur les recommandations de la Société européenne d'anesthésie : « European Guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis ». *Eur J Anaesthesiol.* 2018;35:77–83.
37. Ahmed Z, Uwechue R, Chandak P, van Dellen D, Barwell J, Heap S, et al. Prophylaxis of Wound Infections-antibiotics in Renal Donation (POWAR): A UK Multicentre Double Blind Placebo Controlled Randomised Trial. *Ann Surg.* juil 2020;272(1):65-71.
38. Berríos-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, Leas B, Stone EC, Kelz RR, et al. Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017. *JAMA Surg.* août 2017;152(8):784-791.
39. Martin C, Auboyer C, Boisson M, Dupont H, Gauzit R, Kitzis M, et al. Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle (patients adultes). Actualisation 2017. *Anesth Reanim.* nov 2019;5(6):544-566.
40. European Association of Urology (EAU). EAU Guidelines on Renal Transplantation [En ligne]. EAU; 2023.56 p. Disponible : <https://d56bochlunqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Renal-Transplantation-2023.pdf>
41. Nieuwenhuijs-Moeke GJ, Nieuwenhuijs VB, Seelen M a. J, Berger SP, van den Heuvel MC, Burgerhof JGM, et al. Propofol-based anaesthesia versus sevoflurane-based anaesthesia for living donor kidney transplantation: results of the VAPOR-1 randomized controlled trial. *Br J Anaesth.* mai 2017;118(5):720-732.
42. Han S, Park J, Hong SH, Lim S, Park YH, Chae MS. Comparison of the impact of propofol versus sevoflurane on early postoperative recovery in living donors after laparoscopic donor nephrectomy: a prospective randomized controlled study. *BMC Anesthesiol.* oct 2020;20(1):1-10.
43. Nieuwenhuijs-Moeke GJ, Huijink TM, Pol RA, El Mounni M, Burgerhof JG, Struys MM, et al. Intraoperative Fluid Restriction is Associated with Functional Delayed Graft Function in Living Donor Kidney Transplantation: A Retrospective Cohort Analysis. *J Clin Med.* oct 2019;8(10):1-14.



44. Williams AM, Kumar SS, Bhatti UF, Biesterveld BE, Kathawate RG, Sung RS, et al. The impact of intraoperative fluid management during laparoscopic donor nephrectomy on donor and recipient outcomes. *Clin Transplant*. juin 2019;33(6):1-9.
45. Srivastava D, Sahu S, Chandra A, Tiwari T, Kumar S, Singh PK. Effect of intraoperative transesophageal Doppler-guided fluid therapy versus central venous pressure-guided fluid therapy on renal allograft outcome in patients undergoing living donor renal transplant surgery: a comparative study. *J Anesth*. déc 2015;29(6):842-849.
46. Michelet D, Brasher C, Marsac L, Zanon N, Assefi M, Elghoneimi A, et al. Intraoperative hemodynamic factors predicting early postoperative renal function in pediatric kidney transplantation. *Paediatr Anaesth*. sept 2017;27(9):927-934.
47. Chong MA, Wang Y, Berbenetz NM, McConachie I. Does goal-directed haemodynamic and fluid therapy improve peri-operative outcomes?: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Anaesthesiol*. juil 2018;35(7):469-483.
48. Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR), Société française de médecine d'urgence (SFMU), Joannes Boyau O, Le Conte P, Bonnet MP, Cesareo E, et al. Choix du soluté pour le remplissage vasculaire en situation critique. *Anesth Reanim*. nov 2022;8(6):627-640.
49. Go J, Park SC, Yun SS, Ku J, Park J, Shim JW, et al. Exposure to Hyperchloremia Is Associated with Poor Early Recovery of Kidney Graft Function after Living-Donor Kidney Transplantation: A Propensity Score-Matching Analysis. *J Clin Med*. juil 2019;8(7):1-13.
50. Jung S, Kim J, Lee J, Choi SY, Joo HJ, Koo BN. Effects of the Type of Intraoperative Fluid in Living Donor Kidney Transplantation: A Single-Center Retrospective Cohort Study. *Yonsei Med J*. avr 2022;63(4):380-388.
51. O'Dair J, Evans L, Rigg KM, Shehata M. Routine use of renal-dose dopamine during living donor nephrectomy has no beneficial effect to either donor or recipient. *Transplant Proc*. mars 2005;37(2):637-639.
52. Bolte SL, Chin LT, Moon TD, D'Alessandro AM, Nakada SY, Becker YT, et al. Maintaining urine production and early allograft function during laparoscopic donor nephrectomy. *Urology*. oct 2006;68(4):747-750.
53. Kim SY, Huh KH, Lee JR, Kim SH, Jeong SH, Choi YS. Comparison of the effects of normal saline versus Plasmalyte on acid-base balance during living donor kidney transplantation using the Stewart and base excess methods. *Transplant Proc*. juil-août 2013;45(6):2191-2196.
54. Hadimioglu N, Saadawy I, Saglam T, Ertug Z, Dinckan A. The effect of different crystalloid solutions on acid-base balance and early kidney function after kidney transplantation. *Anesth Analg*. juil 2008;107(1):264-269.
55. O'Malley CMN, Frumento RJ, Hardy MA, Benvenisty AI, Brentjens TE, Mercer JS, et al. A randomized, double-blind comparison of lactated Ringer's solution and 0.9% NaCl during renal transplantation. *Anesth Analg*. mai 2005;100(5):1518-1524.
56. Khajavi MR, Etezadi F, Moharari RS, Imani F, Meysamie AP, Khashayar P, et al. Effects of normal saline vs. lactated ringer's during renal transplantation. *Ren Fail*. juil 2008;30(5):535-539.
57. Jahangir A, Sahra S, Niazi MRK, Siddiqui FS, Anwar MY, Jahangir A, et al. Comparison of normal saline solution with low-chloride solutions in renal transplants: a meta-analysis. *Kidney Res Clin Pract*. sept 2021;40(3):484-495.
58. Andrews PM, Cooper M, Verbese J, Ghasemian S, Rogalsky D, Moody P, et al. Mannitol infusion within 15 min of cross-clamp improves living donor kidney preservation. *Transplantation*. oct 2014;98(8):893-897.
59. Esfahani HS, Nooraei N, Asgary M, Hashemian MR. The effect of mannitol administration to kidney donor on short-term outcomes of kidney transplantation. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. nov 2014;25(6):1154-1159.
60. Veighey KV, Nicholas JM, Clayton T, Knight R, Robertson S, Dalton N, et al. Early remote ischaemic preconditioning leads to sustained improvement in allograft function after live donor kidney transplantation: long-term outcomes in the REal Protection Against Ischaemia-Reperfusion in transplantation (REPAIR) randomised trial. *Br J Anaesth*. nov 2019;123(5):584-591.
61. Takahashi K, Patel AK, Nagai S, Safwan M, Putschakayala KG, Kane WJ, et al. Perioperative Ketorolac Use: A Potential Risk Factor for Renal Dysfunction After Live-Donor Nephrectomy. *Ann Transplant*. 19 sept 2017;22:563-569.
62. Campsen J, Zhang C, Presson A, Goodale M, Pan G, Scutts S, et al. One-Year Post Hoc Analysis of Renal Function for Live Kidney Donors That Were Enrolled in an Enhanced Recovery After Surgery Pathway With Ketorolac. *Cureus*. 26 août 2020;12(8):9p.
63. Wilson CH, Sanni A, Rix DA, Soomro NA. Laparoscopic versus open nephrectomy for live kidney donors. *Cochrane Database Syst Rev*. nov 2011;11.
64. Agence de la biomédecine, CHU Nancy, Briançon S, Thuong M. Qualité de vie des donneurs vivants de rein. Etude QV DVR longitudinale. Tome 2 [En ligne]. Agence de la biomédecine; 31 déc 2014. 259p. Disponible : [https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport\\_final-qualitedeviedes\\_donneursvivantsderein.pdf](https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_final-qualitedeviedes_donneursvivantsderein.pdf)
65. Vest LS, Sarabu N, Korashy FM, Nguyen MT, Park M, Lam NN, et al. Prescription patterns of opioids and non-steroidal anti-inflammatory drugs in the first year after living kidney donation: An analysis of U.S. Registry and Pharmacy fill records. *Clin Transplant*. août 2020;34(8):1-13.
66. Myhre M, Romundstad L, Stubhaug A. Pregabalin reduces opioid consumption and hyperalgesia but not pain intensity after laparoscopic donor nephrectomy. *Acta Anaesthesiol Scand*. nov 2017;61(10):1314-1324.
67. Breda A, Bui MH, Liao JC, Schulam PG. Association of bowel rest and ketorolac analgesia with short hospital stay after laparoscopic donor nephrectomy. *Urology*. mai 2007;69(5):828-831.
68. Freedland SJ, Blanco-Yarosh M, Sun JC, Hale SJ, Elashoff DA, Litwin MS, et al. Ketorolac-based analgesia improves outcomes for living kidney donors. *Transplantation*. mars 2002;73(5):741-745.

69. Campsen J, Call T, Allen CM, Presson AP, Martinez E, Rofaiel G, et al. Prospective, double-blind, randomized clinical trial comparing an ERAS pathway with ketorolac and pregabalin versus standard of care plus placebo during live donor nephrectomy for kidney transplant. *Am J Transplant.* juin 2019;19(6):1777-1781.
70. Grimsby GM, Conley SP, Trentman TL, Castle EP, Andrews PE, Mihalik LA, et al. A double-blind randomized controlled trial of continuous intravenous Ketorolac vs placebo for adjuvant pain control after renal surgery. *Mayo Clin Proc.* nov 2012;87(11):1089-1097.
71. Kim HC, Bae JY, Kim TK, Jeon Y, Min JJ, Goo EK, et al. Efficacy of intrathecal morphine for postoperative pain management following open nephrectomy. *J Int Med Res.* févr 2016;44(1):42-53.
72. Hosgood SA, Thiyagarajan UM, Nicholson HFL, Jeyapalan I, Nicholson ML. Randomized clinical trial of transversus abdominis plane block versus placebo control in live-donor nephrectomy. *Transplantation.* sept 2012;94(5):520-525.
73. Güner Can M, Göz R, Berber İ, Kaspar Ç, Çakır Ü. Ultrasound/Laparoscopic Camera-Guided Transversus Abdominis Plane Block for Renal Transplant Donors: A Randomized Controlled Trial. *Ann Transplant.* juil 2015;20:418-423.
74. Hutchins JL, Keshava R, Blanco F, Dunn T, Hochhalter R. Ultrasound-guided subcostal transversus abdominis plane blocks with liposomal bupivacaine vs. non-liposomal bupivacaine for postoperative pain control after laparoscopic hand-assisted donor nephrectomy: a prospective randomised observer-blinded study. *Anaesthesia.* août 2016;71(8):930-937.
75. Luis-Navarro JC, Seda-Guzmán M, Luis-Moreno C, Chin KJ. Erector spinae plane block in abdominal surgery: Case series. *Indian J Anaesth.* juil 2018;62(7):549-554.
76. Gritsch HA, Osburn N, Grogan T, Fero KE, Partownavid P, Stockman J, et al. Randomized controlled trial of a quadratus lumborum block with liposomal bupivacaine for postoperative analgesia in laparoscopic donor nephrectomy. *Clin Transplant.* sept 2021;35(9):1-9.
77. Marti K, Rochon C, O'Sullivan DM, Ye X, Ebcioğlu Z, Kainkaryam PP, et al. Evaluation of a multimodal analgesic regimen on outcomes following laparoscopic living donor nephrectomy. *Clin Transplant.* août 2021;35(8):1-8.
78. Sorbello M, Paratore A, Morello G, Tindaro Sidoti M, Rinzivillo D, Molino C, et al. Wound levobupivacaine continuous infusion for postoperative analgesia in living kidney donors: case-control study. *Transplant Proc.* mai 2009;41(4):1128-1131.
79. Panaro F, Gheza F, Piardi T, Woehl Jaegle ML, Audet M, Cantù M, et al. Continuous infusion of local anesthesia after living donor nephrectomy: a comparative analysis. *Transplant Proc.* mai 2011;43(4):985-987.
80. Forastiere E, Sofra M, Giannarelli D, Fabrizi L, Simone G. Effectiveness of continuous wound infusion of 0.5% ropivacaine by On-Q pain relief system for postoperative pain management after open nephrectomy. *Br J Anaesth.* déc 2008;101(6):841-847.
81. Byrne MHV, Mehmood A, Summers DM, Hosgood SA, Nicholson ML. A systematic review of living kidney donor enhanced recovery after surgery. *Clin Transplant.* juil 2021;35(7):1-18.
82. Rege A, Leraas H, Vikraman D, Ravindra K, Brennan T, Miller T, et al. Could the Use of an Enhanced Recovery Protocol in Laparoscopic Donor Nephrectomy be an Incentive for Live Kidney Donation? *Cureus.* nov 2016;8(11):1-15.
83. Waits SA, Hilliard P, Sheetz KH, Sung RS, Englesbe MJ. Building the case for enhanced recovery protocols in living kidney donors. *Transplantation.* févr 2015;99(2):405-408.

## 7. Compatibilité donneur-receveur

Lionel Couzi, Renaud Snanoudj, Valérie Dubois, Gwendaline Guidicelli, Marie-Alice Macher, Olivier Thauinat, Jean-Luc Taupin

### 7.1. Systèmes moléculaires impliqués dans la compatibilité donneur-receveur

La compatibilité entre le donneur et le receveur fait intervenir plusieurs systèmes moléculaires[1].

#### 7.1.1. Antigènes des groupes sanguins

Les groupes sanguins ABO ont été découverts en 1900 par Karl Landsteiner. Il s'agit de trois oligosaccharides constituant les antigènes A, B et H (qui détermine le groupe O) [2].

Ces oligosaccharides sont exprimés dans le rein sur les cellules endothéliales des artérioles, des glomérules, des capillaires péri-tubulaires et des veines, et sur les cellules épithéliales du tube distal [3].

Des anticorps anti-A sont retrouvés chez les individus de groupe O et B, tandis que les anti-B sont retrouvés chez les individus de groupe O et A, en l'absence de toute exposition préalable à ces antigènes, conduisant à les qualifier de « naturels ». La synthèse de ces IgM, IgG et/ou IgA dépend en fait d'une réponse humorale T-indépendante (du fait de la nature biochimique de ces antigènes sucres) dirigée contre les polysaccharides de la membrane cellulaire des bacilles commensaux de la flore digestive dans l'enfance [4]. Dans les années 1960, la barrière du groupe sanguin ABO était considérée comme une contre-indication à la transplantation rénale en raison d'un risque important de rejet précoce médié par ces isoagglutinines [5].

#### 7.1.2. Antigènes HLA

Le système HLA a été découvert dans les années 1950 par Jean Dausset [6]. Il est composé de protéines très polymorphes du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (bêta-2 microglobuline invariante stabilisant une chaîne alpha polymorphe pour chaque molécule A, B, Cw) ou de classe II (une chaîne alpha et une chaîne bêta polymorphes pour chaque molécule DR, DQ, DP). En transplantation rénale, il est acquis qu'un niveau élevé d'incompatibilités HLA est associé à plus de pertes de greffon [7].

Les protéines du complexe majeur d'histocompatibilité sont des antigènes T-dépendants, qui induisent la production d'IgM puis d'IgG de haute affinité seulement en cas d'évènement sensibilisant (transplantation préalable, grossesse et/ou transfusion). La présence d'anticorps anti-HLA dirigés contre le donneur capables de positiver un crossmatch en lymphocytotoxicité (LCT) reste considérée comme une contre-indication à la transplantation rénale en raison d'un risque important de rejet hyperaigu [8]. Les progrès réalisés ont permis d'améliorer la sensibilité des techniques de détection des anticorps anti-HLA, conduisant à identifier des situations où la transplantation est possible, mais le risque de rejet humoral nettement augmenté.

#### 7.1.3. Antigènes non-HLA

Des données récentes suggèrent un rôle de l'allo-immunité non-HLA [9], c'est-à-dire des anticorps dirigés contre des alloantigènes mineurs d'histocompatibilité. Par ailleurs, des rejets humoraux précoces liés à des

anticorps dirigés contre des cellules endothéliales (alloanticorps non-HLA ou autoanticorps) ont été caractérisés récemment [10].

Dans l'étude GoCAR (*Genomics of Chronic Allograft Rejection*), les différences sur des SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*) non-HLA entre le donneur et le receveur sont associées à une fibrose intima vasculaire précoce et à une moins bonne survie des greffons rénaux [11]. Dans l'étude iGeneTRAIN, la quantité d'incompatibilités sur des SNP non synonymes codant pour des protéines transmembranaires ou sécrétées est corrélée à un risque accru de perte de greffon, indépendamment de l'incompatibilité HLA [12]. Des anticorps spécifiques de LIMS1 ont été détectés au moment du rejet chez des receveurs homozygotes pour l'allèle de délétion rs893403-G et le potentiel pathogène de ces anticorps a été démontré *in vitro* contre des cellules épithéliales corticales [13]. Plus récemment, il a été montré que la présence d'alloanticorps anti-MICA était associée à des rejets humoraux [14].

Il existe aussi une accumulation de données cliniques et expérimentales indiquant un rôle délétère d'anticorps non-HLA ciblant le récepteur de type 1 de l'angiotensine 2, PECR (*Peroxisomal Trans-2-enoyl-CoA Reductase*), LG3 (Perlecan), ETAR (*Endothelin-1 Type A Receptor*), FLT3 ligand (*Fms-Like Tyrosine Kinase-3*), ICAM4 (*InterCellular Adhesion Molecule-4*) et ARHDGIB (*Rho GDP-Dissociation Inhibitor-2*) [15]. Une difficulté majeure est qu'il existe une énorme diversité parmi les cibles antigéniques non-HLA potentielles, ce qui rend difficile leur identification.

Des tests commerciaux sont disponibles pour identifier les anticorps suivants : anti-MICA, anti-récepteur de type 1 de l'angiotensine 2. Des tests de crossmatch en cytométrie en flux, réalisés sur cellules endothéliales peuvent aussi permettre de dépister un ensemble de réactivités vis-à-vis de protéines endothéliales d'expression membranaire. Cependant, en l'absence de validation clinique, le dépistage des anticorps non-HLA n'est pas à mettre en œuvre lors de l'évaluation du risque immunologique avant une transplantation rénale [16].

## 7.2. La compatibilité HLA

Le degré de compatibilité HLA entre le receveur et le donneur est une des dimensions de l'immunogénicité du greffon (avec l'effet d'adjuvantation lié à l'ischémie-reperfusion et l'âge du donneur responsable d'*inflammageing*). Cette variable permet donc d'apprécier le risque qu'un candidat à la transplantation développe une réponse allo-immune au fil du temps.

### 7.2.1. Techniques de typage HLA chez le donneur et le receveur

La lymphocytotoxicité (LCT) est une technique de typage HLA sérologique fondée sur l'étude des antigènes à la surface des cellules, essentiellement des lymphocytes [17]. Les lymphocytes totaux ou T pour un groupage de classe I ou les lymphocytes B pour un groupage de classe II sont isolés à partir d'un échantillon de sang, de ganglion ou de rate. Ils sont distribués dans les puits d'une microplaque pour être incubés avec une batterie d'anticorps (généralement monoclonaux depuis les années 1990) de spécificités anti-HLA connues, et du complément de lapin. Cette technique rapide et peu coûteuse reste parfois utilisée pour le typage HLA en urgence des donneurs en état de mort encéphalique, pour confirmer la présence d'un allèle nul non exprimé à la surface cellulaire ou encore pour résoudre les ambiguïtés avec les allèles nuls résiduels des techniques de biologie moléculaire. Mais ses nombreuses limites (viabilité cellulaire, technicien expérimenté entre autres) et son faible niveau de résolution ont conduit à son remplacement par des technologies plus performantes, basées sur la biologie moléculaire.

La biologie moléculaire a permis d'approfondir et d'améliorer la précision des typages HLA grâce à une meilleure discrimination entre et à l'intérieur des groupes antigéniques (on parle de résolution). Toute technique de biologie moléculaire requiert l'extraction de l'ADN des cellules (sang total, cellules triées, frottis buccaux, etc.) et commence par une PCR (*Polymerase Chain Reaction* : réaction de polymérisation en chaîne pour amplifier en très grand nombre, à partir de l'ADN du patient, les séquences d'intérêt). Les techniques PCR-SSP (*Sequence Specific Primers*) classique ou avec analyse de courbes de fusion, PCR-SSO

(*Sequence Specific Oligonucleotides*) et NGS (*Next Generation Sequencing*) sont les plus fréquemment utilisées.

La résolution donnée par les techniques PCR-SSP et PCR-SSO est dite intermédiaire, elle permet de limiter le nombre d'ambiguïtés et donne une information sur l'allèle le plus probable. Certains algorithmes peuvent être utilisés pour imputer l'allèle à partir du typage générique en utilisant les déséquilibres de liaison entre les différents loci et l'origine ethnique du patient. Cependant, l'absence de connaissance de l'ethnie du donneur en France et le niveau de probabilité équivalent entre différents allèles rendent souvent ces outils difficilement utilisables à l'échelon individuel. Il est donc préférable, s'il existe une réactivité allélique chez un receveur, de réaliser un typage de haute résolution du receveur et du donneur.

La NGS génère des milliers de séquences monoalléliques (*reads*) de courte longueur en simultané. Elle permet d'étudier ensemble de très nombreux gènes ou de mélanger des dizaines d'échantillons différents [18]. Cette technique s'est démocratisée dans tous les domaines grâce à l'arrivée de séquenceurs à coût réduit et s'avère très efficace pour le typage HLA [19]. Tout processus de NGS débute par la sélection de la cible d'intérêt (les gènes HLA) et par la préparation de fragments de longueur adéquate possédant des adaptateurs caractéristiques qui permettent d'enclencher la réaction de séquence (la librairie). L'étude simultanée de plusieurs échantillons est possible grâce à la technique de *barcoding* consistant à insérer à l'extrémité de chaque fragment une séquence artificielle de quelques nucléotides (appelée index ou code-barres), pour les différencier. Il s'ensuit une étape d'amplification clonale afin de garantir l'origine monoallélique du signal analysé, puis le séquençage à proprement parler. Vient enfin l'analyse des données, étape importante et complexe [20]. Cette technique NGS donne un résultat de typage de haute résolution, elle permet de mettre en évidence des allèles rares et de typer tous les loci simultanément.

En pratique, l'analyse des loci HLA classiques (A, B, DRB1, DQB1) et moins classiques (C, DQA1, DRB3,4,5, DPB1, DPA1) est nécessaire. Même si le caractère pathogène de ces derniers semble être moins systématique (C et DPB1) et moins bien caractérisé (DQA1 et DPA1), il existe deux situations de rejets où l'incompatibilité Cw peut poser problème : les rejets humoraux associés à la présence d'anticorps anti-Cw dirigés contre le donneur [21] et les rejets engendrés par les cellules NK (*Natural Killer*) [22]. Des rejets humoraux associés à la présence d'anticorps anti-DPB1 et DQA1 ont aussi été rapportés [23,24], ainsi que des rejets humoraux associés à des anticorps anti-allèles [25–27]. Il est donc nécessaire d'utiliser une technique de typage HLA donnant d'emblée un typage de haute résolution, voire allélique.

Enfin, il est nécessaire que le typage HLA du donneur concerne les mêmes loci et ait la même résolution que celui du receveur pour pouvoir prendre en compte toutes les incompatibilités.

## **7.2.2. Impact de la compatibilité HLA**

Les études historiques ont montré une relation entre nombre d'incompatibilités et diminution de la survie du greffon, avec une augmentation du risque de rejet cellulaire. À partir des années 2010, les études ont montré que l'impact sur la survie passe, au moins en partie, par le développement d'anticorps anti-HLA dirigés contre le donneur (DSA – *Donor-specific Antibodies*) *de novo* et par une augmentation du risque de rejet humoral.

### **7.2.2.1. Impact sur l'allo-immunisation dirigée contre le donneur**

L'apparition de DSA *de novo* est associée à un surrisque de rejet humoral et de perte de greffon [28–30]. La prévention de l'apparition de DSA *de novo* passe donc en premier lieu par une bonne compatibilité HLA. Une excellente démonstration de ce principe est illustrée par le fait que le locus DQ, autrefois non pris en compte pour l'allocation des greffons est la première source d'allo-immunisation humorale *de novo*. Elle concerne plus de la moitié des patients [31], en particulier dans les situations de mauvaise observance [32] ou de sous-immunosuppression [33]. Ces DSA *de novo* anti-DQ sont clairement associés au risque de rejet humoral, de glomérulopathie d'allogreffe et de perte de greffon [31].

### **7.2.2.2. Impact sur le rejet et la survie du greffon**

Les transplantations HLA-identiques présentent un risque immunologique significativement plus faible que les transplantations incompatibles dans le système HLA [16]. Opelz et le CTS (*Collaborative Transplant Study Group*) ont comparé les décades 1985-1994 et 1995-2005 et montré, sur 136 000 receveurs de donneurs décédés (85 % de premières transplantations), que si la survie du greffon a augmenté globalement entre les deux décades, le poids pronostique relatif de chaque incompatibilité supplémentaire (de 0 à 6) sur la survie du greffon est resté le même. Le nombre de mismatches était corrélé à la fréquence du rejet aigu traité. Cette étude ne prenait en compte que les loci A, B et DR [34]. Williams *et al.* ont analysé le rôle de la compatibilité HLA pour 18 000 premières transplantations rénales pédiatriques réalisées à partir de donneurs décédés aux États-Unis entre 1987 et 2016 [35]. Dans un modèle de Cox ajusté, il existait une relation linéaire entre le nombre d'incompatibilités HLA (de 0 à 6) et le *hazard ratio* (HR) de perte du greffon. En prenant 0 incompatibilité comme référence, il existait une augmentation du risque de perte du greffon de 13 % (HR, 1,13 ; IC95 % 1,06-1,21) avec 1 incompatibilité HLA et de 64 % (HR, 1,64 ; IC95 % 1,56-1,73) avec 6 incompatibilités. Ashby *et al.* ont analysé 232 000 transplantations rénales réalisées entre 1998 et 2012 afin d'étudier les facteurs de risque d'échec pour les transplantations avec donneur vivant apparenté (DVA), avec donneur vivant non apparenté (DVNA) et avec donneur décédé [36]. Pour les trois catégories de donneur, les patients avec 0 incompatibilité avaient un risque d'échec réduit de 38 % (DVA), 31 % (DVNA) et 17 % (donneur décédé), comparés à la catégorie de référence constituée des patients avec 3 ou 4 incompatibilités, dont 1 à 2 incompatibilités DR. Leeaphorn *et al.* ont analysé le rôle des incompatibilités DQ (1 ou 2 incompatibilités *versus* 0) chez 93 782 patients transplantés [37]. Dans un modèle de Cox (ajusté entre autres pour les incompatibilités A, B et DR), l'existence d'une ou deux incompatibilités DQ était associée à une augmentation du risque de perte du greffon uniquement pour les transplantations avec donneur vivant (HR 1,18 [1,07-1,30],  $p < 0,001$ ) et pour les transplantations avec donneur décédé lorsque l'ischémie froide était inférieure à 17 heures. Le risque de rejet aigu à un an dans un modèle multivarié était augmenté en cas d'incompatibilité DQ à la fois pour les transplantations avec donneur vivant et avec donneur décédé.

Le poids relatif de l'incompatibilité HLA et des DSA préformés n'est pas étudié, la plupart des études sur le rôle des incompatibilités ayant été réalisées avant l'utilisation des techniques Luminex. Néanmoins, dans l'étude d'Aubert *et al.* portant en 2015 sur plus de 2 700 patients [38], le nombre des incompatibilités A,B,DR était indépendamment associé à la perte de greffon, aux côtés des DSA – bien qu'avec une valeur prédictive inférieure –, de l'ischémie froide et de l'utilisation de reins de donneurs à critères élargis.

### **7.2.2.3. Impact sur le risque de décès**

Opelz a montré que le degré d'incompatibilité HLA est associé au risque de décès avec un greffon fonctionnel [39], particulièrement durant la première année, essentiellement en raison de décès d'origine infectieuse ou cardiovasculaire. La proportion de décès avec un greffon fonctionnel entre des patients avec 0 et 6 incompatibilités HLA est augmentée d'un facteur 2. Cette étude ne montre pas le mécanisme direct du lien entre les deux phénomènes, mais est en accord avec d'autres publications du CTS, qui avaient montré un lien entre degré d'incompatibilité et, d'une part, la charge du traitement immunosuppresseur [40], d'autre part, le recours à des traitements supplémentaires antirejet [34].

### **7.2.2.4. Impact sur l'allo-immunisation globale et l'accès à une future greffe.**

Il a été montré que les patients ayant une forte incompatibilité vis-à-vis de leur premier donneur développent par la suite un large panel d'anticorps anti-HLA, de façon proportionnelle au degré d'incompatibilité [18] (notamment en cas de mauvaise observance). Dans la population pédiatrique, une mauvaise compatibilité HLA lors d'une première transplantation peut aboutir à une forte immunisation (les jeunes patients présentent un système immunitaire répondant plus efficacement aux stimulations antigéniques en général et aux alloantigènes en particuliers), qui rend particulièrement difficile l'accès ultérieur à une greffe et à une survie réduite du second transplant [19,41]. Le degré d'incompatibilité (A, B, DR, DQ) entre donneur et receveur est actuellement le critère ayant le plus de poids au sein de l'algorithme français d'attribution des greffons provenant de donneur décédé. Ce degré d'incompatibilité doit rester un critère majeur dans le choix des donneurs vivants, surtout chez des receveurs potentiellement candidats à plusieurs transplantations, comme les receveurs pédiatriques.

Les résultats des greffes rénales à partir de donneurs vivants faiblement compatibles HLA ne sont pas inférieurs à ceux des greffes rénales à partir de donneurs décédés compatibles au niveau HLA (A-B-DR) chez les enfants. Ceci conduit parfois à considérer qu'il n'était pas justifié de choisir l'attente d'un rein de donneur décédé plus compatible lorsqu'un donneur vivant moins compatible était disponible [42]. Néanmoins, il faut se souvenir que ces patients auront besoin de plusieurs transplantations successives et il est donc important d'essayer de limiter le degré d'incompatibilité HLA entre donneur vivant et receveur lors de la première transplantation pour améliorer l'accès aux transplantations rénales suivantes. Ceci peut nécessiter l'intégration de ces patients dans un programme de don croisé.

En conclusion, et comme suggéré dans une revue récente, il est temps de réévaluer le poids de la compatibilité HLA pour diminuer l'incidence des DSA *de novo* et du rejet, améliorer la survie des greffons et favoriser l'accès à une éventuelle deuxième transplantation [43].

### **7.2.3. La compatibilité épitopique HLA**

#### **7.2.3.1. Définition de la compatibilité épitopique**

Le niveau de compatibilité HLA concerné par les articles discutés plus haut est le niveau antigénique : il consiste à compter le nombre de molécules HLA entières différentes chez un donneur et un receveur. C'est ce niveau qui est utilisé par la plupart des systèmes d'allocation des organes, qui visent à minimiser le degré d'incompatibilités. Or, comme pour tous les antigènes protéiques, les anticorps anti-HLA reconnaissent non pas les molécules HLA dans leur ensemble mais des épitopes, c'est-à-dire de courtes séquences d'acides aminés [44]. On distingue :

- les épitopes structurels, constitués de 15 à 25 acides aminés, qui entrent en contact avec l'ensemble des régions hypervariables des immunoglobulines (les 3 CDR – *Complementarity Determining Regions* – constituant un des 2 paratopes de l'immunoglobuline) ;
- les épitopes fonctionnels (ou éplets) constitués de 2 à 5 acides aminés, situés en position accessible, en général à la surface de la molécule HLA, et qui entrent en contact avec la région CDR-H3. C'est cette liaison qui est cruciale, car hautement énergétique dans la relation anticorps-antigène.

Souvent, ces épitopes sont dits partagés ou publics, c'est-à-dire exprimés par plusieurs molécules HLA différentes. L'immunisation contre un épitope partagé conduit donc à la synthèse d'un anticorps qui reconnaît tous les antigènes exprimant cet épitope. Près de 500 éplets pour tous les loci de la classe I et de la classe II ont été à ce jour décrits et sont répertoriés dans le registre international des épitopes (<https://epregistry.com.br/>).

#### **7.2.3.2. Charge épitopique et risque d'allo-immunisation**

Le risque d'allo-immunisation vis-à-vis d'un donneur est mieux évalué par le décompte des épitopes incompatibles que par le nombre d'incompatibilités antigéniques A, B, DR, et DQB. En effet, à un nombre d'incompatibilités antigéniques donné peut correspondre un nombre d'épitopes incompatibles très variable, selon le degré de polymorphisme structural avec les molécules HLA du receveur, et donc un risque différent de développer des DSA *de novo* [44]. Le nombre total d'éplets incompatibles est appelé « charge épitopique ». Elle reflète une source plus ou moins grande d'allo-immunisation mais aussi probablement la probabilité de rencontrer un épitope très immunogénique, certains épitopes étant plus fréquemment ciblés que d'autres par les DSA *de novo* [33]. Il a été montré en 2020 que tous les épitopes théoriquement présents sur une molécule HLA n'ont pas tous la même capacité d'induire la synthèse d'anticorps anti-HLA et qu'il n'avait pas à ce jour été retrouvé chez l'homme des anticorps pour tous ces épitopes [45].

L'équipe de Winnipeg a étudié, avec le logiciel HLA Matchmaker, le lien entre la charge épitopique et la survenue de DSA *de novo* de classe II chez 286 patients transplantés rénaux. Les patients ayant développé des DSA *de novo* DR ou DQ avaient une charge épitopique DR et DQ significativement plus élevée que les autres patients, avec un seuil de 10 éplets incompatibles DR et 17 éplets DQ [46]. À partir des données d'un essai randomisé français, il a été montré qu'une charge épitopique totale classe I et classe II supérieure à 27

épitopes permettait de classer avec une bonne valeur prédictive les patients à risque de développer des DSA *de novo* à la suite d'une conversion de la ciclosporine aux inhibiteurs de mTOR [33]. La charge épitopique apparaît ici comme un outil permettant d'identifier les patients à risque d'allo-immunisation anti-donneur en cas de minimisation de l'immunosuppression.

Chez des patients « sans mémoire immunologique sérologique », c'est-à-dire en l'absence de DSA préformés, Wiebe *et al.* ont montré que les patients pouvaient être classés en trois catégories de risque, selon le nombre de mismatches (MM) épitopiques : risque faible (< 7 MM DR et < 9 MM DQ), risque intermédiaire (HLA-DR  $\geq 7$  et HLA-DQ  $\leq 14$ , ou HLA-DR 0-6 et HLA-DQ 9-14) et risque élevé (HLA-DR 0-22 et HLA-DQ 15-31). Cela concerne le risque de rejet aigu cellulaire, de rejet humoral, de l'apparition de DSA *de novo* (dans le même locus) ou de toute perte de greffon [47].

Même si ces seuils doivent encore être validés, la charge épitopique apparaît comme un meilleur outil d'évaluation de l'immunogénicité du greffon et donc de stratification du risque d'allo-immunisation *de novo*. Dans le cadre du don du vivant, on peut donc se servir de cette mesure pour évaluer le degré de compatibilité, mais également pour choisir entre plusieurs donneurs potentiels, particulièrement lorsque le receveur n'est pas immunisé et que le choix n'est pas limité par les spécificités interdites.

### **7.2.3.3. Outils pour évaluer la compatibilité épitopique**

Plusieurs outils sont à disposition pour évaluer cette charge épitopique. Ils nécessitent tous de disposer du typage HLA du donneur et du receveur au niveau allélique. Le logiciel libre HLA Matchmaker, mis à jour avec les éplètes du registre des épitopes, est le plus simple [48]. Le logiciel HLA-Epi, développé au CHU de Nantes et libre d'accès, également basé sur le registre des épitopes, est très fortement corrélé à HLA Matchmaker, mais il recense un nombre supérieur d'allèles [49]. L'algorithme de Cambridge permet de compter le nombre de mismatches d'acides aminés et de déterminer leur potentiel électrostatique, avec une forte corrélation avec HLA Matchmaker [50]. L'algorithme PIRCHE-II (*Predicted Indirectly ReCognizable HLA Epitopes*) est un peu différent. Il détermine, au sein des molécules HLA du donneur, le nombre de peptides allogéniques susceptibles d'être présentés par les cellules présentatrices du receveur aux lymphocytes T du receveur et d'aboutir à la synthèse d'anticorps. Ce score, lui aussi corrélé au score d'HLA Matchmaker, est associé de façon indépendante au risque de formation de DSA *de novo* et à la survie du greffon [51].

## **7.3. Étude de la mémoire immunitaire humorale dirigée contre le donneur**

La mémoire immunitaire humorale spécifique du donneur est complexe et composée de plusieurs strates aux rôles complémentaires. En pratique clinique, cette mémoire humorale anti-donneur est principalement caractérisée par le suivi des anticorps anti-HLA préformés présents dans le sérum du receveur (« mémoire sérologique »). L'enjeu est d'évaluer le risque immunologique de la transplantation, qui augmente chez les candidats sensibilisés en fonction de l'intensité de leur mémoire immunitaire humorale anti-donneur.

### **7.3.1. Recherche d'anticorps anti-HLA dirigés contre le donneur**

#### **7.3.1.1. Aspects techniques : le test de lyse des lymphocytes, ELISA, la technologie Luminex**

##### **Test de lyse des lymphocytes**

La lymphocytotoxicité (LCT), test de lyse des lymphocytes, a été miniaturisée dans les années 1960 par Paul Terasaki, qui l'a ainsi rendu réalisable dans tous les laboratoires grâce à seulement quelques microlitres de sérum et de suspension cellulaire. La LCT est utilisée en transplantation d'organe pour le calcul du PRA (*Panel Reactive Antibody*) et pour le crossmatch.



La détermination du PRA en LCT est réalisée avec un panel de lymphocytes T de donneurs dont le typage HLA est connu. Lorsque ce panel est représentatif du bassin géographique de donneurs potentiels, il permet de prédire le pourcentage de donneurs contre lesquels le crossmatch risque d'être positif. De plus, si le panel cellulaire est suffisamment large et la diversité des anticorps du receveur suffisamment limitée, les spécificités antigéniques HLA reconnues par ces anticorps peuvent être déduites du profil des réactivités. Cette analyse est souvent délicate, car compliquée par la présence de plusieurs antigènes HLA sur chaque cellule, une réactivité pouvant en masquer une autre. Le crossmatch en LCT est réalisé de la même manière, mais en utilisant seulement les cellules du donneur proposé.

Si la technique de LCT est très spécifique pour identifier des anticorps anti-donneur contre-indiquant la transplantation elle manque en revanche de sensibilité. En effet, cette méthode n'identifie que les anticorps cytotoxiques par la voie du complément et ne peut donc pas rechercher les autres isotypes d'anticorps, qui seront détectés par la cytométrie en flux ou les techniques utilisant un support solide comme le Luminex. Par ailleurs, les traitements lymphocytotoxiques (sérum et anticorps monoclonaux antilymphocytaires) engendrent de fausses positivités. Il est indispensable de les signaler au laboratoire afin d'éviter une mauvaise interprétation des résultats. De plus, cette technique nécessite une lecture visuelle expérimentée, avec pour limite une interprétation subjective.

## ELISA

La méthode ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) repose sur l'immobilisation de molécules HLA purifiées provenant de plaquettes ou de lignées cellulaires B transformées par le virus d'Epstein-Barr (EBV) [52]. Le sérum d'intérêt est ajouté dans le puits et les anticorps anti-HLA sont ensuite révélés par un anticorps secondaire couplé à un conjugué. Les méthodes ELISA ont été remplacées au cours de la décennie 2010 par la technologie Luminex, notamment parce que celle-ci est plus sensible et plus spécifique [53].

## Technologie Luminex

La technologie Luminex est désormais la technique de référence, utilisée par tous les laboratoires français, pour la recherche et l'identification des anticorps anti-HLA. Il s'agit d'un test de cytométrie en flux « multiplex », car plusieurs réactions sont réalisées dans l'unité de volume réactionnel (le puits d'une microplaque). Elle utilise des microbilles de polystyrène recouvertes d'antigènes HLA purifiés, différenciables par leur fluorescence interne grâce à la combinaison, en proportions variables selon le type de billes, de deux fluorochromes excités par le laser rouge à 635 nm. Jusqu'à 100 populations de billes différentes peuvent être combinées dans un seul test, permettant de détecter simultanément de nombreuses spécificités HLA. En plus d'être la plus sensible, la technique Luminex *Single Antigen* permet de détecter des anticorps contre des antigènes HLA auparavant très difficiles à étudier, à savoir les produits des gènes HLA C, DPB1, DRB3,4,5 et les produits des gènes DQA1 et DPA1 (chaîne alpha des molécules DQ et DP). Elle permet également d'identifier des anticorps spécifiques d'un ou plusieurs allèles au sein d'une même spécificité antigénique. Bien qu'analysant simultanément près de 100 allèles de classe I et autant en classe II, essentiellement les plus fréquents, cela ne représente qu'une petite fraction de la totalité des allèles connus et des résultats faussement négatifs peuvent survenir. Enfin, selon le conjugué utilisé, cette méthode permet de détecter des anticorps anti-HLA d'isotypes différents, de sous-classes IgG différentes, et ceux ayant la capacité ou non de fixer le complément (C1q ou C3d) [54,55].

Il existe différentes trousse selon le nombre et l'origine des antigènes HLA fixés aux billes :

- les tests de recherche d'anticorps ou dépistage utilisent des pools d'antigènes de classe I (A, B et C) ou de classe II (DR, DQ et DP) issus de plusieurs cellules. Les billes sont différentes pour les deux classes. Ces tests sont commercialisés pour une utilisation qualitative (résultat positif ou négatif) ;
- les tests d'identification, appelés « *Single Antigen* », utilisent des antigènes HLA recombinants isolés extraits de cellules naturellement dépourvues de molécules HLA et transfectées ou transduites chacune avec un allèle différent.

La recherche et l'identification des anticorps anti-HLA par la technologie Luminex ont représenté une avancée majeure dans le domaine de la transplantation. La technologie Luminex *Single Antigen* est rapidement devenue la méthode de référence en raison de sa sensibilité et de sa résolution. De nombreux laboratoires utilisent comme technique principale le test de dépistage, qui est moins coûteux. Si le résultat est positif, ils se tournent vers *Single Antigen*. Cependant, la capacité du test de dépistage à prédire la positivité du test

*Single Antigen* est faible (valeur prédictive négative à 40 %), avec 36 % de sérums discordants, définis par un dépistage négatif et un test *Single Antigen* positif. Sur la base de ces données, les deux tests doivent être réalisés au moins une fois sur un même sérum pour ne pas méconnaître des anticorps anti-HLA [56].

La technologie Luminex *Single Antigen* a des limites qu'il faut connaître. Afin d'optimiser la prise en charge des patients, il est nécessaire d'anticiper et d'éviter les tests faussement positifs ou faussement négatifs.

Il existe deux types d'interférence positive. La première est liée à des interférences médicamenteuses. L'administration d'immunoglobulines polyvalentes intraveineuses est connue pour entraîner une positivité de la quasi-totalité des billes du *Single Antigen* [57]. Les préparations contiennent en effet des anticorps anti-HLA gênant grandement l'interprétation des profils, en particulier lors du suivi d'anticorps de faible intensité de fluorescence (MFI – *Mean Fluorescence Intensity*). La deuxième cause d'interférence positive est liée aux antigènes dénaturés. Les anticorps peuvent reconnaître les molécules HLA sous leur forme native (anti-nHLA) ou dénaturée (anti-dHLA). Les molécules HLA dénaturées ont une conformation anormale, par exemple liée à la perte du peptide et de la  $\beta$ -2 microglobuline pour la classe I, et sont présentes en quantité significative à la surface des billes *Single Antigen* [58]. Leur origine n'est pas clairement identifiée, mais les contraintes imposées aux molécules HLA par les procédés de purification des antigènes et de fixation sur les billes seraient impliquées. Point important, les anticorps anti-dHLA ont des MFI plus faibles et sont associés à des crossmatches négatifs. Ils ne semblent pas pathogènes [59].

Des phénomènes d'interférence négative conduisant à la sous-estimation, voire à la non-détection, des anticorps anti-HLA en *Single Antigen* ont également été rapportés. Les premiers articles relataient une interférence réversible par traitement du sérum au dithiothreitol (DTT) ou après dialyse hypotonique, laissant penser à des interférences liées à des IgM anti-HLA entrant en compétition avec les IgG. L'effet « prozone » – terme provenant de l'homologie observée avec l'interférence bien connue des réactions d'agglutination – a ensuite été décrit pour les IgG de forte MFI [60]. L'effet « prozone » est réversible par traitement du sérum à l'acide éthylène diamine tétra-acétique (EDTA), au DTT, à la chaleur (56 °C pendant 30 mn) ou par dilution. Il a ensuite été démontré que l'interférence était liée à l'accumulation des produits d'activation des facteurs du complément C4 et C3 à la surface des billes, cachant le fragment Fc de l'anticorps anti-HLA du patient au conjugué [61]. Cette interférence due au complément est principalement observée lors de l'utilisation des kits provenant du fournisseur One Lambda et semble beaucoup plus rare pour les kits Immucor. Elle est d'autant plus importante (donc la détection de l'anticorps plus compromise) que la densité des anticorps à la surface des billes est importante. La fréquence de non détection des IgG de très haute MFI a été estimée à 2,1 % en classe I et 1,1 % en classe II [62], alors que la simple sous-estimation de la MFI toucherait 10 à 30 % des patients [63]. Afin d'éviter ce phénomène, il est possible de diminuer la concentration des anticorps en diluant les sérums, mais cette approche est fastidieuse et coûteuse [64]. L'ajout d'EDTA est maintenant couramment utilisé dans de nombreux laboratoires HLA car il permet de dégrader le complexe C1 et d'éviter ainsi l'accumulation de C3 et C4 sur les billes.

En conclusion, malgré ses limites, le test *Single Antigen* est le test de référence pour définir la présence d'anticorps circulants spécifiques du donneur chez le receveur et pour établir le répertoire sérologique d'immunisation anti-HLA chez un patient donné [65].

### **7.3.1.2. Impact des anticorps anti-HLA dirigés contre le donneur (DSA) préformés détectés avec la technique *Single Antigen*.**

Les DSA sont responsables du rejet humoral, principale cause de perte de greffon [28,54]. Il est donc important de détecter les DSA en pré-transplantation. La « quantité » (ou titre) des DSA peut être estimée par la valeur de la MFI dans le test *Single Antigen*. Depuis 2010, il est reconnu que les risques post-transplantation de rejet humoral et de perte de greffon augmentent avec la valeur de la MFI des DSA préformés [66,67]. Ces derniers sont des facteurs de risque indiscutables de perte de greffon dans les transplantations avec donneur décédé [68]. Ce surrisque est plus faible dans les transplantations à partir de donneur vivant, probablement parce que ces greffons sont moins immunogènes (caractéristiques du donneur et moins de lésions d'ischémie-reperfusion) que les greffons provenant de donneurs décédés [69].

Les DSA préformés sont le reflet d'une réponse immune humorale mémoire le plus souvent induite par une allo-immunisation passée : grossesse, transfusion ou transplantation préalable. L'avènement des techniques sensibles de phase solide a conduit à détecter des anticorps anti-HLA IgG chez des patients sans histoire de

grossesse, transfusion ou transplantation préalable, même si ce phénomène avait déjà été rapporté plus exceptionnellement avec la lymphocytotoxicité [70]. Si une partie de ces anticorps réagit avec des antigènes HLA dénaturés lors de leur fixation sur les billes Luminex, une autre partie de ces anticorps, que l'on pourrait qualifier de « naturels » peuvent être responsables de rejet humoral et de crossmatch positif, prouvant donc leur réelle affinité pour les molécules HLA exprimées par les cellules du greffon [71].

Bien qu'il n'y ait pas de consensus général concernant les seuils de MFI qui devraient être utilisés pour stratifier le risque de rejet humoral et de perte de greffon (en grande partie parce que les valeurs de MFI varient entre les laboratoires et les fournisseurs commerciaux), le groupe de travail américain STAR (*Sensitization in Transplantation : Assessment of Risk*) a recommandé un seuil de MFI de 1 400 [72]. Il est intéressant de noter que les seuils de sensibilité de MFI capables de prédire la positivité des crossmatchs sur les lymphocytes T en cytométrie en flux et en lymphocytotoxicité sont respectivement à 1 400 et 6 200 MFI [73]. La persistance des DSA en post-greffe est associée à un risque augmenté de rejet humoral aigu au cours des trois premiers mois [74] et de perte de greffon [75]. Le rejet humoral étant un processus continu, il évolue vers une forme chronique de glomérulopathie chronique du greffon et, finalement, une perte du greffon rénal [76]. Par conséquent, la prédiction avant la transplantation de l'évolution des DSA après la transplantation est cruciale pour déterminer leur pathogénicité. Le nombre de DSA à J0 et de DSA HLA-DQ, ainsi qu'une MFI élevée, sont des marqueurs de la persistance post-transplantation. Une valeur MFI de 3 780 unités pourrait être un seuil optimal pour prédire cette persistance (spécificité, 73,2 % ; sensibilité, 65,3 %), alors que les DSA avec une MFI inférieure à 1 400 unités sont généralement éliminés [75].

En conclusion, bien que les DSA préformés soient des facteurs de risque de rejet humoral et de perte de greffon, il n'y a pas de consensus fort pour définir un seuil d'intensité de MFI qui indiquerait la présence d'anticorps HLA cliniquement pathogènes. Il est donc proposé que les médecins transplantateurs et les immunologistes définissent pour leur centre le seuil qui leur paraît le plus approprié.

### **7.3.1.3. Impact des anticorps fixant le complément *in vitro***

Dans une cohorte de 77 patients présentant 187 DSA post-greffe, il a été observé que 29 % des DSA fixaient le C1q, 22 % le C3d et 18 % le C1q et le C3d [77]. La capacité des IgG à déclencher l'activation classique du complément est liée à leur titre, puisque le recrutement du C1q (première molécule de la cascade) nécessite l'hexamérisation des IgG [78]. Le titre (ou la « quantité ») de DSA est donc un point important associé à l'activation du complément. Le résultat des tests C1q et C3d peut ainsi être prédit par la MFI des DSA si l'interférence liée au complément est contrôlée par un prétraitement du test avec l'EDTA [77]. Différents seuils de MFI allant de 3 800 à 14 154 ont été proposés pour prédire la positivité du C1q. Cette variabilité s'explique par le manque de standardisation des tests fixant le complément [79–84]. Au-delà de l'aspect quantitatif, les IgG possèdent plusieurs propriétés qualitatives dont il a été démontré qu'elles modulent leur pathogénicité. La chaîne lourde  $\gamma$  possède des isotypes distincts dotés de différentes capacités à lier le C1q. Les patients présentent généralement un mélange de DSA IgG2/IgG4 qui ne fixent pas le complément et de DSA IgG1/IgG3 capables de fixer le complément [85]. Un an après la transplantation, les DSA immunodominants IgG3 sont associés à plus de rejet humoral clinique, tandis que les DSA immunodominants IgG4 induisent plutôt des rejets humoraux infracliniques [86], ce qui suggère des mécanismes lésionnels différents, peut-être associés à des différences d'activation du complément dans le greffon.

En post-transplantation, plusieurs études et une méta-analyse a retrouvé que les DSA anti-HLA fixant le complément (C1q et C3d) avaient un impact délétère significatif sur le risque de rejet et la survie des transplantations d'organes solides [54,55,87,88]. Cependant, l'exposition à long terme au DSA ne fixant pas au complément entraîne aussi des rejets humoraux et la perte du greffon [89]. En pré-transplantation, les DSA fixant le C1q ou le C3d à J0 de la greffe ne sont pas prédictifs d'un rejet hyperaigu ni de la perte de greffon [84,90]. L'intérêt des tests fixant le complément en pré-transplantation n'a pas donc été démontré.

### **7.3.2. Mémoire cellulaire adaptative dirigée contre le donneur**

Outre la mémoire sérologique (dont le support sont les anticorps anti-HLA), la réponse humorale allo-immune génère également une « mémoire cellulaire », représentée par les cellules B à mémoire [91]. Les cellules B à

mémoire persistent pendant de longues périodes et circulent dans le sang et les organes lymphoïdes secondaires, dans l'attente d'une deuxième rencontre avec un antigène, alors que les plasmocytes à longue durée de vie survivent dans la moelle osseuse, assurant une synthèse continue d'anticorps. Les cellules B à mémoire alloréactives ont comme les autres cellules B à mémoire une longue durée de vie et circulent de nombreuses années après un événement allo-immunisant, alors même que les anticorps ont disparu [92].

### **7.3.2.1. Évènements immunisants**

La connaissance des évènements immunisants passés est évidemment une donnée essentielle à l'analyse du profil immunologique du receveur et à l'évaluation de cette potentielle réponse « mémoire cellulaire ».

Les transfusions sanguines qui peuvent avoir été anciennes ne sont pas toujours connues lors de l'évaluation d'un patient. Lors des transfusions sanguines, ce sont les leucocytes restants qui sont à l'origine d'une potentielle immunisation observée chez 1 à 2 % des patients. Trois circonstances augmentent le risque d'allo-immunisation après transfusion : un antécédent de grossesse, l'âge pédiatrique et le recours à des transfusions massives [93]. La prévalence des anticorps anti-HLA des femmes transfusées nullipares n'est pas augmentée, comparées aux femmes non transfusées, alors qu'elle est augmentée de 40 % chez les femmes ayant eu une grossesse menée à terme [94].

Concernant la grossesse, on estime que 30 % des femmes développent durant la grossesse des anticorps anti-HLA, qui vont décroître et disparaître la plupart du temps, mais pas systématiquement [95]. Dans l'optique d'une transplantation des années après cette grossesse chez une patiente qui ne posséderait pas d'anticorps anti-HLA circulants, le typage HLA du père des enfants peut apporter une information précieuse sur l'historique d'immunisation.

Enfin, bien entendu, une transplantation d'organe antérieure constitue le facteur de risque d'allo-immunisation majeur, le plus facile à évaluer compte tenu de la connaissance du typage HLA du donneur, s'il n'est pas trop ancien, et de la surveillance des anticorps après transplantation. Néanmoins, si une retransplantation est projetée, il est important de bien surveiller le patient durant le retour en dialyse, qui s'accompagne souvent d'une diminution de l'immunosuppression et parfois d'une transplantectomie. En effet, la fréquence de l'allo-immunisation est de 70 % après une perte de greffon, alors que seuls 19 % des patients ont des anticorps au moment de la remise en dialyse [96]. Si une retransplantation est envisagée dans un délai court (< 12-18 mois), il est envisageable de conserver une immunosuppression (en particulier un anticalcineurine avec un taux résiduel adapté) tout au long de la phase d'attente en dialyse.

### **7.3.2.2. Analyse des cellules T et B à mémoire alloréactives**

Dans ce contexte, il peut être intéressant de mettre directement en évidence les cellules T et B alloréactives. Les tests ayant été les plus évalués sont les tests ELISPOTS, permettant, via la synthèse d'interféron-gamma ou d'alloanticorps en réponse à des alloantigènes ajoutés à la culture, de dépister la présence de lymphocytes T ou B à mémoire parmi les cellules mononucléées sanguines périphériques (PBMC) du patient. Ces techniques ont été évaluées principalement dans des études rétrospectives de petite taille [97–100], qui montrent globalement que le risque de rejet aigu cellulaire et humoral est corrélé à la fréquence des cellules T et B à mémoire alloréactives.

Ces tests ne sont pour l'instant pas recommandés en pratique clinique courante, car ils sont difficiles à mettre en œuvre (temps et main d'œuvre) et doivent encore faire l'objet d'une évaluation plus approfondie de leur reproductibilité et de leur pouvoir prédictif.

### **7.3.2.3. Comment appréhender en pratique la réponse mémoire cellulaire dirigée contre le donneur**

En l'absence de tests commerciaux, l'évaluation de la réponse mémoire cellulaire peut se faire grâce à la connaissance des évènements immunisants passés. Par exemple, la répétition d'antigènes HLA incompatibles entre une première et une seconde greffe pourrait stimuler la réponse mémoire cellulaire du receveur et induire un rejet de la seconde greffe. L'étude de Tinckam a montré qu'il n'y a pas d'effet des incompatibilités HLA répétées sur la perte de greffon censurée pour le décès. Cependant, des incompatibilités

HLA de classe II répétées augmentent le risque de perte de greffon chez les patients immunisés et chez ceux qui avaient été transplantés [101]. Une étude ultérieure a montré qu'en l'absence de DSA préformés, la répétition d'antigènes HLA incompatibles n'est pas associée au développement de DSA *de novo*, ni au rejet ou à la perte du greffon [102]. Une répétition d'antigènes HLA incompatibles ne semble donc entraîner un risque immunologique accru qu'en présence d'une mémoire allo-immune prouvée (ici par la mise en évidence de DSA préformés).

En attendant des données plus solides pour clarifier l'impact de la réponse mémoire cellulaire dirigée contre le donneur, 2 groupes de travail, STAR (États-Unis) et ENGAGE (*European Guidelines for the management of Graft recipient*), ont émis des recommandations concordantes. Seuls les patients non immunisés et dépourvus d'évènements immunisants (grossesse, transfusion, transplantation préalable) peuvent être considérés à faible risque de mémoire allo-immune et donc de réponse anamnétique lors de la transplantation. L'absence d'anticorps ne signifie pas absence de mémoire, compte tenu du fait que les anticorps peuvent avoir disparu [72]. S'il existe un évènement ou plusieurs évènements immunisants, même en l'absence d'anticorps, on attribuera aux patients un « potentiel latent de réponse mémoire ». Les 2 groupes de travail recommandent de classer les patients par catégorie de risque [65,85]. Actuellement, la présence de DSA dans des sérums historiques indétectables dans la circulation le jour de la transplantation, une transplantation chez une femme avec un rein ayant des antigènes HLA identiques aux antigènes fœto-paternels et, troisièmement, un antécédent de transplantation avec des molécules HLA identiques au futur donneur (*repeat mismatch*) doivent être considérés comme une possibilité d'avoir des cellules B et/ou T à mémoire dirigées contre les antigènes HLA du donneur et que cela expose les patients à un risque théorique de rejet humoral plus important (Figure 7.1, tirée de la référence 85).

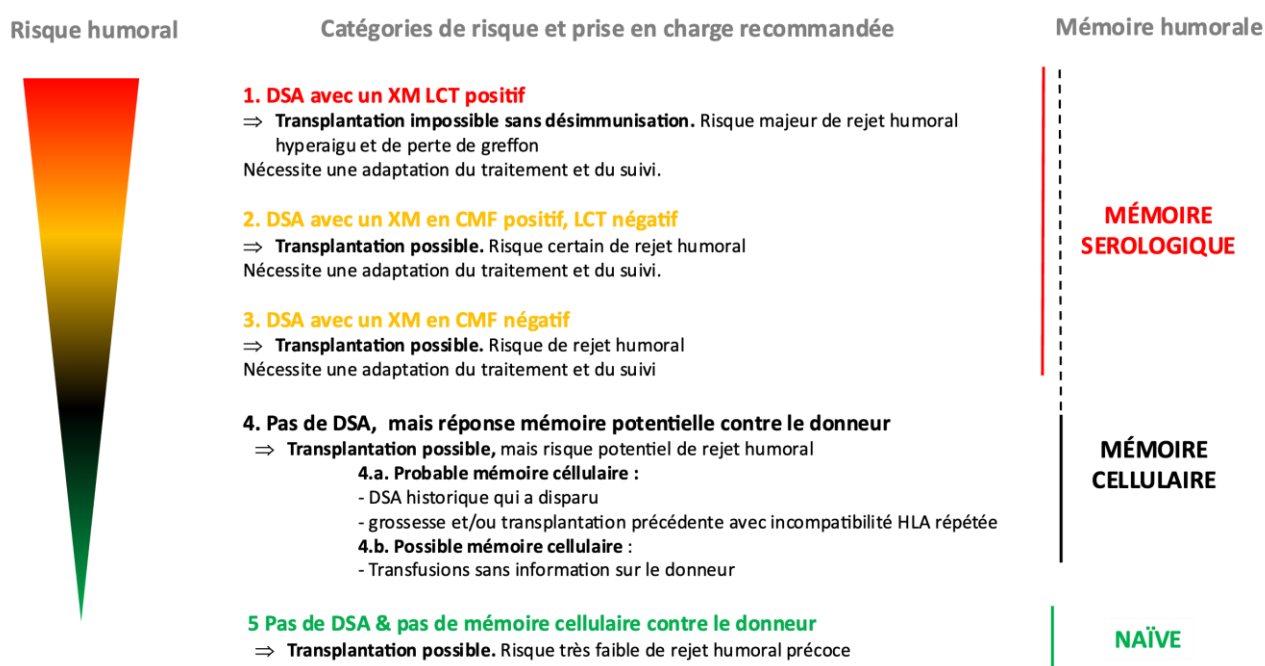


Figure 7.1 : Stratification du risque immunologique selon le groupe ENGAGE (ESOT 2021)

## 7.4. Crossmatch

### 7.4.1. Crossmatch virtuel donneur-receveur

Le Luminex *Single Antigen* permet de définir précisément et avec une sensibilité élevée les spécificités antigéniques HLA reconnues par les anticorps du receveur. La confrontation des antigènes du donneur définis par son typage HLA et des anticorps du receveur doit donc permettre de conclure quant à la présence ou l'absence de DSA sans avoir besoin d'attendre le résultat du crossmatch cellulaire prospectif. On parle de

crossmatch virtuel. Un crossmatch virtuel positif correspond à la présence d'anticorps préformés spécifiques du donneur, dont on détermine la MFI maximale (date et valeur du pic) et la MFI sur le dernier sérum analysé.

Indépendamment du don du vivant, la transplantation est entrée dans l'ère du crossmatch virtuel, délaissant peu à peu les crossmatches cellulaires. Dans le cadre de la transplantation avec donneur vivant, le crossmatch virtuel est particulièrement intéressant en cas de profil d'immunisation complexe puisque le niveau de précision allélique du Luminex correspond au niveau de typage haute résolution du donneur vivant. On peut ainsi le plus souvent conclure à la présence ou à l'absence de DSA, même lorsque le receveur possède des anticorps dirigés contre certains allèles seulement.

En présence de DSA, le crossmatch en cytométrie en flux permet éventuellement d'éliminer une réactivité contre des antigènes dénaturés et surtout de classer le patient dans un niveau de risque supplémentaire. Chaque laboratoire HLA pourrait établir des niveaux de corrélation entre MFI et positivité du crossmatch, mais cette corrélation dépend du nombre de DSA, du locus et du caractère homozygote ou hétérozygote du mismatch [73].

#### **7.4.2. Crossmatch cellulaire donneur-receveur : lymphocytotoxicité, cytométrie en flux**

La présence d'une « mémoire humorale » est caractérisée par la présence d'anticorps anti-HLA circulants préformés dans le sérum du receveur identifiés lors du crossmatch virtuel. Afin de stratifier le risque immunologique, il est nécessaire de réaliser un ou des crossmatches cellulaires.

##### **Le crossmatch en lymphocytotoxicité (LCT)**

Le crossmatch en lymphocytotoxicité (LCT) est la technique historique, qui repose sur l'activation du complément. Les cellules du donneur (lymphocytes sanguins pour un donneur vivant) sont mises en contact avec le sérum du patient à tester, en présence de complément. L'obtention d'une réaction positive est définie par la lyse cellulaire induite par le complément. Cette technique est peu sensible, mais très spécifique d'anticorps fortement pathogènes (c'est-à-dire présents en quantité suffisante pour activer la cascade du complément). Elle est donc associée à un risque élevé de rejet humoral hyperaigu.

##### **Le crossmatch en cytométrie en flux (CMF)**

Le crossmatch en cytométrie en flux (CMF) consiste à mettre une suspension de lymphocytes du donneur en présence du sérum du receveur. Après incubation, des anticorps liés à différents conjugués fluorescents sont ensuite ajoutés dans un double but : un anticorps anti-CD3 et un anti-CD19 pour identifier, respectivement, les lymphocytes T et B du donneur. Ainsi, il n'est pas nécessaire comme pour la LCT de faire des tests séparés sur les lymphocytes T et les lymphocytes B. Un anticorps secondaire anti-IgG et un anti-IgM sont ensuite ajoutés pour détecter l'isotype des éventuels anticorps fixés à la surface des lymphocytes. La fluorescence des lymphocytes T et B du donneur est alors analysée en utilisant un cytomètre en flux. L'interprétation et l'expression des résultats passent par un premier conditionnement des histogrammes de mesure de fluorescence cellulaire sur la région du cytogramme correspondant aux lymphocytes et par un deuxième conditionnement sur les lymphocytes T CD3+ ou B CD19+. Une amplification linéaire ou logarithmique du signal est utilisée pour détecter la fluorescence. L'augmentation de la fluorescence traduit la présence dans le sérum du receveur d'anticorps d'isotype IgG dirigés contre des molécules exprimées par les lymphocytes T et/ou B du donneur. Le résultat est exprimé par rapport au sérum témoin négatif de groupe sanguin AB, en déplacement de fluorescence exprimé en nombre de canaux, ou en rapport de fluorescence entre le sérum testé et le témoin AB. Cette technique ne permet pas de juger de la capacité à activer le complément de ces immunoglobulines, ni de leur cible qui, en théorie, peut être différente du HLA. C'est une technique peu reproductible avec des difficultés de standardisation, une variabilité importante entre laboratoires ou dans un même laboratoire pour la technique et l'interprétation des résultats. Néanmoins, sa sensibilité est très supérieure à celle de la lymphocytotoxicité et proche (bien qu'inférieure) de celle des techniques de phase solide. Dans ce test, les antigènes HLA sont exprimés à la surface de la cellule, en configuration spatiale native et fonctionnelle, tandis qu'à la surface des billes *Single Antigen*, il est admis que coexistent des

molécules HLA de même conformation, mais aussi des molécules HLA altérées (dites dénaturées). C'est donc un examen très intéressant en complément du Luminex *Single Antigen*.

Néanmoins, il existe une corrélation positive entre l'intensité du crossmatch en CMF et la MFI des anticorps mesurée en Luminex *Single Antigen* (somme des MFI des DSA de classe I et II). De plus, la fréquence de positivité du crossmatch en CMF augmente avec la somme des MFI des DSA. Entre 1 000 et 3 000, le crossmatch en CMF est positif dans 15 % des cas, entre 3 000 et 6 000 dans 31 % des cas et au-dessus de 6 000 dans 80 % des cas [103]. Dans l'étude de Visentin et al, le seuil de MFI des DSA de classe I permettant de prédire un crossmatch positif en CMF sur les lymphocytes T avec une sensibilité d'au moins 95 % était de 2 000 pour un DSA de locus A et 1 345 pour un DSA de locus B [73]. Ce type de corrélation n'est pas retrouvé dans toutes les études et ces différences pourraient être dues à des différences de méthode de crossmatch ou aux limites techniques du test *Single Antigen* déjà discutées dans ce chapitre [104–106]. Tambur *et al.* ont comparé les résultats des crossmatches en CMF et des crossmatches virtuels pour 1 586 couples donneur-receveur [107]. La concordance était de 92,5 %. Évidemment, la concordance entre les deux techniques dépend du seuil utilisé et de l'exhaustivité des panels Luminex, qui a beaucoup augmenté ces dernières années. Cependant, d'autres études font état d'une plus grande discordance (25 %), avec notamment une fréquence élevée de crossmatches en CMF positifs sans DSA qui n'aboutissent jamais à un épisode de rejet aigu [108].

## 7.5. Transplantations HLA-incompatibles

Les greffes HLA-incompatibles sont réalisées en présence d'un ou plusieurs anticorps anti-HLA préformés, nécessitant en préopératoire la réalisation d'échanges plasmatiques ou de séances d'immunoabsorption pour faire baisser le titre des anticorps anti-HLA et ainsi négativer le crossmatch (une stratégie souvent appelée par abus de langage « désimmunisation »).

### 7.5.1. Transplantations avec un crossmatch en lymphocytotoxicité positif (DSA+LCT+)

Un crossmatch positif en LCT traduit la présence dans le sérum d'une quantité d'alloanticorps suffisante pour activer le complément et donc d'induire des lésions de rejet humoral hyperaigu, comme l'avaient montré Patel et Terasaki lors de la mise au point de la technique [8]. Dans les rares cas où le greffon échapperait à la destruction immédiate de sa vascularisation (rejet hyperaigu), ces transplantations restent marquées par une augmentation du risque de rejet humoral aigu et chronique et de perte de greffon. Par conséquent, les transplantations à crossmatch positif en LCT doivent être évitées au maximum et ne peuvent de toute façon s'envisager qu'avec un protocole de désensibilisation pré-transplantation (ce que permet un don du vivant).

L'efficacité de ces protocoles de désensibilisation (par plasmaphérèse et/ou immunoglobuline intraveineuse et/ou rituximab) a été analysée à partir d'une revue de 21 études dont la moitié concernait des transplantations avec des crossmatches positifs en LCT [109]. L'incidence du rejet aigu humoral était de 28 % (8 % à 100 % selon les études), ce qui est très supérieur à ce qui est observé en l'absence de DSA, et ce quel que soit le protocole de désensibilisation.

Il est important de faire la distinction entre un crossmatch positif en LCT sur les lymphocytes B (LB) et les lymphocytes T (LT). Un crossmatch positif en LCT uniquement sur LB traduit en théorie la présence de DSA de classe II ou des DSA de classe I à faible titre, dans la mesure où les LB ont une densité supérieure de molécules de classe I, comparés aux LT. Dans l'étude d'Alkalin *et al.*, aucun des patients ayant un crossmatch positif en LCT sur LB avec des DSA faiblement positifs n'a eu d'épisode de rejet aigu humoral, alors que l'incidence du rejet humoral était plus élevée chez les patients ayant un crossmatch positif sur les LB et des DSA à fort titre [110].

Eng *et al.* ont étudié 83 patients transplantés avec un crossmatch positif en LCT sur LB et un crossmatch négatif en LCT sur LT [110]. Des DSA n'étaient isolés par Luminex que chez 33 % de ces patients, répartis en anticorps anti-classe I, classe II ou l'association des deux. Seuls les patients avec DSA avaient eu une

augmentation du risque de rejet vasculaire, contrairement aux patients ayant des anti-HLA non DSA et à ceux n'ayant pas d'anti-HLA. Il est donc important, pour évaluer le risque d'un crossmatch en LCT positif uniquement sur les LB, de prendre simultanément en compte le résultat du Luminex *Single Antigen*.

### **7.5.2. Transplantations avec un crossmatch en cytométrie en flux positif (DSA+CMF+)**

Contrairement au crossmatch en LCT, le crossmatch en CMF ne teste pas la présence dans le sérum de DSA activant *in vitro* le complément, mais la présence de DSA se liant aux lymphocytes T et/ou B du donneur. Il peut tout de même mettre en évidence des anticorps pathogènes par le biais d'une cytotoxicité dépendante du complément (recrutement de monocytes ou de cellules NK).

Couzi *et al.* ont comparé 45 patients transplantés avec un crossmatch négatif en LCT et un crossmatch positif en CMF à 45 patients avec un crossmatch négatif en CMF [112]. La survie sans rejet et la survie du greffon étaient supérieures dans le groupe avec un crossmatch négatif en CMF. Des DSA étaient retrouvés par Luminex chez 34 des 45 patients avec un crossmatch positif en CMF, et 11 patients avec un crossmatch négatif en CMF. Seuls les patients ayant un crossmatch positif et des DSA à J0 avaient eu un épisode de rejet humoral. Le crossmatch par CMF réalisé à J0 permet ainsi d'identifier, parmi les patients qui ont des DSA, ceux à risque augmenté de rejet humoral. Dans une étude de plus petite taille, Reinsmoen *et al.* ont montré que seuls les patients gardant un crossmatch par CMF positif juste avant greffe et après désensibilisation, étaient à risque de développer un rejet aigu humoral [104]. La valeur pronostique des DSA associés à un crossmatch par CMF positif est néanmoins à nuancer. Dans l'étude de Kimball *et al.*, 239 patients avec un crossmatch par CMF négatif (mais présence de DSA non connue) étaient comparés à 48 patients avec un crossmatch par CMF positif [113]. Ce groupe de patients était séparé en deux : ceux qui avaient une disparition de leur DSA et une négativation de leur crossmatch par CMF ( $n = 33$ ) et ceux qui maintenaient un crossmatch par CMF positif ( $n = 15$ ) durant la première année de greffe. Les patients ayant un crossmatch par CMF négatif et ceux qui perdaient leur DSA au cours de la première année avaient la même évolution : 1 et 3 % de rejets humoral (*versus* 43 % dans le groupe DSA persistants), un faible taux de perte de greffon (3 et 5 % *versus* 33 %). Aucune caractéristique pré-transplantation ne permettait de distinguer les deux groupes évolutifs avec un crossmatch par CMF positif. Ceci est à rapprocher d'une étude récente sur l'impact négatif de la persistance des DSA à 3 mois post-transplantation en Luminex *Single Antigen* sur la survie du greffon [114]. Plusieurs études ont aussi montré que les patients avec DSA et un crossmatch par CMF positif étaient à plus haut risque de rejet humoral que les patients ayant des DSA mais un crossmatch par CMF négatif [103,104,112,115]. En présence de DSA, la positivité du crossmatch par CMF permet donc d'isoler une population de patients à plus haut risque de rejet aigu humoral (Figure 7.1).

### **7.5.3. Transplantations en présence de DSA préformés, mais à crossmatch négatif en cytométrie en flux et en lymphocytotoxicité (DSA+CMF-LCT-)**

Un grand nombre d'études ont cherché à évaluer le risque associé aux transplantations réalisées en présence d'un DSA identifié uniquement par le test Luminex *Single Antigen* (DSA+CMF-LCT-, *i.e.* catégorie 3 ENGAGE, Figure 7.1). Dans la majorité des études, le crossmatch en CMF et en LCT n'était pas réalisé. Par ailleurs, une importante source d'hétérogénéité était le choix du seuil de positivité retenu pour définir un DSA en Luminex *Single Antigen*. La méta-analyse de Mohan a inclus 7 études [116] dans lesquelles les patients ayant des DSA et un crossmatch négatif en CMF étaient comparés avec des patients sans DSA. Le risque relatif de rejet aigu humoral en présence de DSA était de 2 (25 % *versus* 11,2 %) et le risque relatif de perte du greffon de 1,76 (15 % *versus* 9,4 %) après un suivi moyen compris entre 8 et 48 mois.

Dans une étude multicentrique néerlandaise, Kamburova *et al.* ont montré un impact négatif des DSA préformés de classe I ou de classe II (DSA+LCT-) sur la survie du greffon pour les transplantations avec donneur décédé mais pas avec donneur vivant. Cependant, le niveau de MFI de ces DSA n'était pas donné et il n'y avait pas eu de crossmatch en CMF [69]. Schinstock *et al.* ont comparé le pronostic dans 4 groupes de patients : absence de DSA, DSA+CMF-, DSA+CMF faiblement+, DSA+CMF fortement+. L'incidence du



rejet chronique était, respectivement, de 8 %, 17 %, 30 % et 51 % sur des biopsies de dépistage à 2 ans. Après 4 ans, la survie du greffon n'était inférieure que dans le groupe DSA+CMF fortement+ (96 %, 87 %, 97 % *versus* 79 %) [117]. Enfin, dans une étude portant sur 660 patients transplantés avec un crossmatch en CMF négatif, Adebiyi *et al.* ont comparé le pronostic des patients porteurs d'un DSA préformé (24,5 %) ou non. Le taux de rejet aigu (cellulaire et/ou humoral) était similaire (15,4 % *versus* 11,4 %), sauf pour les patients ayant un DSA de MFI supérieur à 3 000, où il était à 26,3 %. Le débit de filtration glomérulaire à 3 ans et 4 ans était plus bas dans le groupe DSA+, sans impact sur la survie du greffon (89 % *versus* 90,6 %) [118].

En conclusion, ces études montrent que les transplantations en présence de DSA préformés mais à crossmatch négatif en CMF et en LCT (DSA+CMF-LCT-) sont à plus haut risque de rejet.

#### 7.5.4. Stratification du risque immunologique chez le receveur

La transplantation avec donneur vivant donne l'avantage de pouvoir explorer au préalable et de façon approfondie l'immunisation anti-donneur préexistante chez le receveur. L'utilisation des différents crossmatches permet de stratifier avec précision le risque associé aux DSA préformés.

Le risque de rejet humoral (aigu et chronique) et de perte de greffon augmente avec la positivité des crossmatches cellulaires (Figure 7.1 : Stratification du risque immunologique selon le groupe ENGAGE, page 213) :

- DSA avec crossmatch négatif en CMF et en LCT (DSA+CMF-LCT-)
- DSA avec crossmatch positif en CMF positif (DSA+CMF+LCT-)
- DSA avec crossmatch positif en LCT (DSA+CMF+LCT+)

Gloor *et al.* ont démontré la validité de cette stratification du risque [66] en comparant trois groupes de patients avec DSA vis-à-vis de leur donneur vivant : ceux avec un crossmatch positif en LCT, ceux avec crossmatch positif en CMF et ceux avec un crossmatch négatif en CMF et en LCT. Malgré un protocole de désensibilisation décroissant, les patients ayant un crossmatch positif en LCT avaient une fréquence de rejet aigu humoral supérieure aux patients ayant un crossmatch positif en CMF ou des crossmatches négatifs (50 % *versus* 37 % *versus* 30 %). La survie du greffon n'était significativement diminuée par rapport aux transplantations sans DSA que dans le groupe positif en LCT (HR = 7,7). Dans une étude multicentrique américaine portant sur des receveurs de reins de donneurs vivants HLA-incompatibles, Orandi *et al.* ont montré une augmentation du risque de perte de greffon en fonction du type de crossmatch (pas de différence avec le groupe contrôle sans DSA en cas de greffe DSA+CMF-LCT-, HR de perte de greffon = 1,64 pour les greffes DSA+CMF+LCT-, et HR = 5,01 pour les greffes DSA+CMF+LCT+, avec une augmentation de la mortalité observée dans le groupe DSA+CMF+LCT+ par rapport à tous les autres groupes) [119].

Les transplantations DSA+CMF+LCT+ après désensibilisation sont donc associées à une survie de greffe très inférieure. Ils convient donc de les réserver aux patients qui ont un accès très limité ou quasi nul à un donneur compatible (contre lequel ils n'ont aucun DSA). En effet, certains travaux ont démontré qu'une transplantation en présence de DSA préformés nécessitant une désimmunisation pourrait permettre d'améliorer l'espérance de vie de ces patients par rapport à ceux inscrits sur liste greffés ou non avec le rein d'un donneur décédé compatible. En réalité, il faut garder en tête que cet avantage n'a été montré que dans des pays où la durée d'attente est très longue, comme aux États-Unis et en Corée [120,121]. Une étude britannique utilisant la même méthodologie n'a pas retrouvé ce bénéfice en termes de survie des patients pour ce type de transplantation HLA-incompatible (définie par un crossmatch LCT+ ou CMF+), malgré 41 % de patients non transplantés à 5 ans dans les deux groupes contrôle [122].

### 7.6. Transplantations ABO-incompatibles

Une transplantation rénale réalisée chez un receveur ayant un groupe sanguin différent de son donneur et des isohémagglutinines dirigées contre ce groupe sanguin est définie comme une transplantation rénale ABO-incompatible (ABOi). En 1987, une première série de transplantations ABOi a été réalisée en Belgique avec

des résultats satisfaisants [123]. Le développement s'est poursuivi au Japon, puis aux États-Unis et, enfin, en Europe.

### 7.6.1. Préconditionnement

L'objectif de ce type de transplantation est de baisser le taux d'isohémagglutinines pour éviter un rejet humoral hyperaigu induit par ces anticorps de type IgG et/ou IgM. Un preconditionnement en amont de la transplantation est donc nécessaire et repose sur un traitement ciblant les lymphocytes B en association avec des apherèses. Le traitement ciblant les lymphocytes B est le rituximab qui a remplacé la splénectomie depuis 2005 [124–126] avec des résultats excellents et une morbidité moindre.

L'élimination extracorporelle des isohémagglutinines peut se faire grâce à plusieurs techniques :

- plasmaphérèse avec du plasma frais congelé de type AB pour les dernières séances avant la transplantation ;
- plasmaphérèse à double filtration ;
- immunoadsorption semi-spécifique sur des colonnes à base de protéine A ou de peptides synthétiques ou recouvertes d'anticorps polyclonaux anti-humain IgG ;
- immunoadsorption spécifique sur des colonnes d'adsorption d'antigènes A ou B [4,5].

Les titres cibles définis empiriquement pour autoriser une transplantation rénale n'ont pas été établis de manière univoque. Ils se situent entre 1/4 et 1/32 pour les IgG et les IgM [5]. Il est parfois impossible d'atteindre ces seuils, on parle alors d'échec de désimmunisation. Il a été rapporté par une équipe anglaise qu'un titre d'isohémagglutinines supérieur ou égal à 1/512 conduisait fréquemment à un échec de désimmunisation [127]. Inversement, il est possible de faire des transplantations ABOi sans apherèse préopératoire chez des patients avec des titres faibles d'isohémagglutinines [128,129] ou bien en utilisant un greffon exprimant faiblement les antigènes cibles. Ainsi, les greffons provenant de donneurs dont le groupe sanguin est A2 peuvent être considérés comme des greffons de groupe O car leur niveau d'expression des antigènes A n'est que de 20 % par rapport à celui des individus de groupe A1 [3].

### 7.6.2. Rejet et perte de greffon

Un taux d'isohémagglutinines élevé avant le preconditionnement ou le jour de la greffe est associé à risque augmenté de rejet et de perte de greffon [130,131]. De façon étonnante, le rebond (ou réapparition des isohémagglutinines) en post-greffe n'est pas associé au rejet humoral ou à la perte du greffon [132,133], suggérant la mise en place d'un phénomène d'accommodation.

L'incidence du rejet humoral après transplantation ABOi est comprise entre 3,3 % et 33 % [130,134–137]. Le rejet humoral est associé à une moins bonne survie du greffon [130]. À noter aussi, qu'il est observé plus de rejets *borderline* sur les biopsies de surveillance à 1 an post-transplantation [136]. En revanche, à 5 ans, il n'y a pas plus de lésions d'inflammation de la microcirculation ou de lésions chroniques que chez les patients transplantés avec des reins ABO-compatibles (ABOc) [138].

Il est observé plus de pertes du greffon précoces après transplantation ABOi dans une cohorte américaine [139]. On note néanmoins une survie du greffon à 3 ans identique aux greffes ABOc dans une large étude de registres collaborative européenne et australienne [140]. Dans une première méta-analyse comparant 1 346 transplantations ABOi à 4 943 ABOc, une moins bonne survie de greffon à un an était rapportée [141]. Dans une seconde méta-analyse incluant 65 063 patients, la survie du greffon censurée sur le décès était moins bonne à 1 et 3 ans pour les 7 098 transplantations ABOi. Il n'y avait plus de différence à 5 ans [142]. Au total, on déplore une perte du greffon plus importante au cours des premières années après transplantations ABOi, probablement en raison du surrisque de rejet humoral.

### 7.6.3. Complications médicales et chirurgicales

Les complications médicales sont dominées par les infections. Il y a plus d'infections virales en transplantation ABOi [143], notamment plus d'infections à virus BK [144,145], plus d'infections sévères non virales [141] et plus d'infections de paroi, de pneumopathies et d'infections urinaires [146]. On note aussi plus de décès en cas d'infection précoce [140]. En effet, les décès après transplantation ABOi sont dus majoritairement aux infections (49 % contre 13 % après greffe ABOc) [129,141]. En revanche, l'incidence des cancers est identique à celle observée après greffe ABOc [147].

Certaines complications chirurgicales semblent plus fréquentes, comme les lymphocèles [143] et les hémorragies, surtout si on augmente le nombre d'aphérèses [141,148].

Enfin, il n'y a pas de différence en termes de survie du patient entre les patients transplantés ABOi et les autres [139,140,142].

## 7.7. Don croisé et programmes d'échanges de greffons rénaux

Lorsqu'une transplantation rénale avec un donneur vivant est envisagée, plus d'une paire donneur-receveur sur deux est exclue pour un problème chez le donneur ou une incompatibilité immunologique entre le donneur et le receveur (incompatibilité ABO estimée à 36 % et incompatibilité HLA).

Les programmes d'échanges de greffons ont pour but d'élargir les possibilités de transplantation avec un donneur vivant en offrant la possibilité de greffes compatibles qui ont des survies du greffon supérieures aux greffes ABO- ou HLA-incompatibles. Malgré cela et selon les pays, les programmes d'échanges de greffons sont en compétition plus ou moins importante avec les greffes ABO- et HLA-incompatibles.

### 7.7.1. Historique et développement

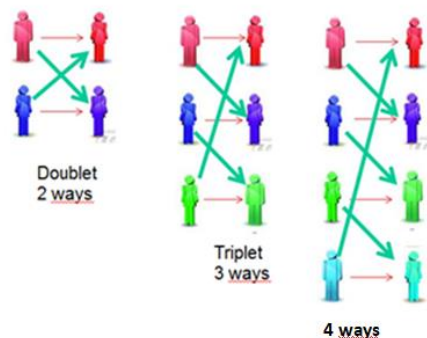
Historiquement, le concept de don croisé a été développé en 1986 par Rapaport [149] et c'est en Corée, en 1991, que le premier programme a été mis en place. Cependant, il a fallu attendre les années 2000 pour voir l'essor de programmes nationaux en Europe et en Amérique du nord [150–154].

#### **Différentes modalités d'échanges ont été décrites (Figure 7.2 : Les différentes modalités d'échanges dans le cadre du don croisé**

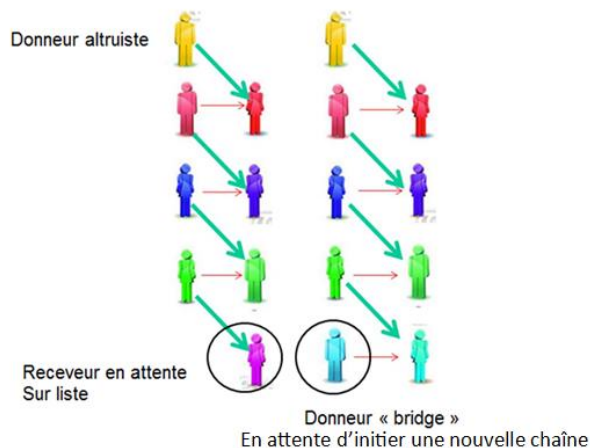
), diversement utilisées selon les pays :

- Les échanges au sein de boucles fermées à 2, 3 ou 4 paires donneur-receveur.
- Les chaînes ouvertes (ou dominos) initiées par un donneur altruiste et se terminant par un donneur qui donne à un patient en liste d'attente. Lorsque les donneurs altruistes ne sont pas autorisés (c'est le cas de la France), il est possible d'initier une chaîne à partir d'un donneur décédé [155–157].
- Les chaînes sans fin avec un donneur qui reste en attente d'une autre chaîne (donneur *bridge*). Elles ne sont utilisées qu'aux États-Unis.
- Les boucles ou chaînes déséquilibrées avec inclusion de paires compatibles (compatible signifiant sans DSA ni ABO-incompatible), mais pouvant espérer un meilleur appariement (sur le poids, l'âge et le HLA) permettant d'améliorer les possibilités d'échanges pour les receveurs [158,159]. Récemment (2022), un nouveau paradigme a été proposé pour inclure les couples dans le don croisé en redéfinissant l'incompatibilité. En effet, au-delà de l'incompatibilité liée aux anticorps anti-HLA et/ou aux isohémagglutinines, un large panel de facteurs impactent négativement le devenir des transplantations : les différences d'âge, de poids et, surtout, l'incompatibilité HLA, en particulier DR et DQ. Ces paramètres devraient donc être considérés dans l'évaluation de la compatibilité globale entre un donneur et un receveur, avec la possibilité d'inclure des paires incompatibles en termes d'âge, de poids et/ou de matching HLA. Cela permettrait d'améliorer les résultats des transplantations avec donneur vivant tout en augmentant le nombre de paires incluses dans ce programme [160].

### Boucles ou chaînes fermées



### Les chaînes ouvertes ou domino et chaînes ouvertes ou sans fin



### Les boucles ou chaînes déséquilibrées

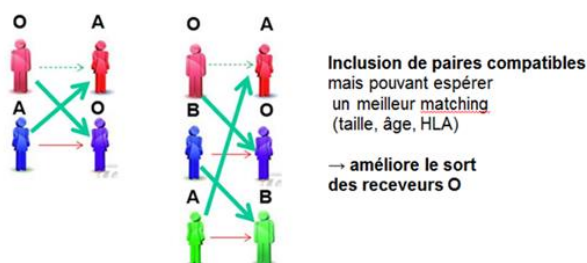


Figure 7.2 : Les différentes modalités d'échanges dans le cadre du don croisé

Certains programmes, dits de dons croisés « mixtes », acceptent des échanges conduisant à des greffes ABO-incompatibles ou des greffes contre certains anticorps anti-HLA dirigés contre le donneur de faible MFI. Par ailleurs, certains receveurs immunisés sont inclus après un protocole de désensibilisation [161,162].

#### 7.7.2. Les programmes européens performants

Un état des lieux a été réalisé en Europe dans le cadre d'un programme visant à mettre en place des programmes d'échanges supranationaux. Il est résumé dans le Tableau 7.1 [152].

**Tableau 7.1 : Caractéristiques des programmes européens d'échanges de rein**

	Autriche	Belgique	Espagne	France	Italie	Pays-Bas	Pologne	Portugal	République tchèque	Royaume-Uni	Suède	Suisse
Premier échange du programme*	2013	2014	2009	2014	2007	2004	2015	2013	2011	2007		
Chaînes avec donneur altruiste ?	oui	non	oui	non	oui	oui	non	oui	oui	oui	non	non
Possibilité d'inclure des paires compatibles ?	non	non	oui	non	oui	oui	oui	non	oui	oui	oui	oui
Plusieurs donneurs enregistrés pour un receveur ?	oui	non	oui	non	oui	non	oui	oui	oui	oui	oui	oui
Transplantations incompatibles autorisés dans le programme ?	oui	non	oui	non	non	non	non	non	oui	oui	oui	oui
Laboratoire unique pour réaliser les XM après XM virtuel ?	oui	oui	non	non	non	oui	non	non	oui	non	non	non
Chirurgie simultanée exigée pour les échanges ?	oui	oui	oui	oui	oui	oui	non	oui	non	oui	oui	oui
Habituellement, est-ce les reins (R) ou les donneurs (D) qui voyagent ?	D	R	R	R	R	D	R	R	-	R	R	D
Rythme des recherches d'échanges possibles dans le registre des paires (tous les x mois ; NR : non régulier) ?	NR	NR	4	3	NR	3	1	3	3	3	NR	3
Le plus long échange réalisé	3	3	3	2	2	4	3	3	7	3		
La plus longue chaîne réalisée					6	3			6	3		

\* Pour la Suède et la Suisse, le début du programme était prévu en 2018.

Les programmes les plus développés sont ceux des Pays-Bas et du Royaume-Uni. Le programme néerlandais, institué en 2004, a été le premier programme national européen. Dans ce pays de 17 millions d'habitants, les transplantations rénales avec donneur vivant représentent environ 50 % des transplantations. Entre 2004 et 2015, 284 transplantations ont été réalisées grâce au don croisé et 99 à partir d'un donneur altruiste. Le programme du Royaume-Uni a débuté en 2007 et s'est progressivement élargi, passant de la possibilité d'échanges de 2 paires à 3 paires en 2008, puis à l'autorisation des chaînes à partir de donneurs altruistes courtes incluant une paire en 2012 et longues incluant 2 paires en 2015, avec un début effectif des chaînes en 2018. Les transplantations avec donneur vivant représentent environ 30 % des transplantations. Les transplantations réalisées dans le cadre d'un don croisé ont régulièrement augmenté passant de 12 en 2010 à 164 en 2020 avec en plus 47 transplantations grâce à une chaîne. Depuis 2017, 659 transplantations ont été réalisées dans ce programme : 118 échanges en doublet, 186 en triplets, 210 avec des chaînes courtes et 145 avec des chaînes longues. Parallèlement, et sans doute secondairement à ce développement, les greffes incompatibles ont diminué [163].

### 7.7.3. Le programme français

Le programme français a été institué en 2014 à la suite de la loi de bioéthique de 2011, avec des conditions très restrictives. N'étaient autorisés que les échanges au sein d'un doublet (boucle fermée avec échanges réciproques entre 2 paires receveur-donneur). Le faible champ des échanges, joint à la compétition avec les transplantations ABO-incompatibles qui ont débuté à la même période, explique le peu d'investissement des équipes et le peu de transplantations réalisées par ce programme. Entre 2014 et 2020, seules 12 greffes ont pu être réalisées via le don croisé. En 2022, le programme semble redémarrer et devrait s'améliorer grâce à l'évolution de la loi.

En effet, la loi de bioéthique de 2021 a élargi les possibilités :

- le nombre de paires impliquées est augmenté jusqu'à un maximum de 6 paires ;

- le recours à un donneur décédé est autorisé pour augmenter les possibilités d'échanges entre les donneurs et les receveurs engagés dans le don croisé. Ce recours doit se faire en substitution au prélèvement de l'un des donneurs vivants.

Les simulations faites à partir des paires incluses dans la base française ont montré que ces nouvelles modalités devraient significativement augmenter les possibilités d'échanges [164]. L'augmentation du nombre de paires permet d'augmenter l'accès à une greffe compatible de manière modérée (passant de 23 % à 32 % des receveurs en attente lorsque 6 paires peuvent être engagées). Le recours à un donneur décédé augmente significativement le nombre de greffes, le taux de greffe passe de 23 % à 52 % des receveurs impliqués dans ce programme lorsque celui-ci est permis. L'effet incitatif du programme pourrait encore majorer ce taux d'accès à une greffe par don croisé si un plus grand nombre de paires sont inscrites.

Ces nouvelles données, avec une politique de promotion du programme, devraient permettre au don croisé de prendre sa place en France parmi les différentes options en cas d'incompatibilité immunologique entre donneur et receveur.

#### **7.7.4. Résultats des transplantations rénales réalisées dans le programme d'échanges**

La plupart des programmes européens ont choisi de faire voyager les greffons plutôt que les donneurs (Tableau 7.1 page 221) au prix d'un allongement du temps d'ischémie froide et d'un risque potentiel de retard de reprise de fonction des reins. Les études indiquent que cet allongement de la durée d'ischémie froide a un impact limité sur le risque de retard de reprise de fonction et n'a pas d'impact sur la survie des greffons.

Une large étude anglaise a montré en 2021 que l'ischémie froide est plus longue et augmente l'incidence du retard de reprise de fonction des greffons chez les receveurs de reins transplantés dans le cadre d'un don croisé. Cependant, la survie à 5 ans des reins transplantés dans le cadre d'un don croisé était identique à celle des reins transplantés directement [165]. Gill et collaborateurs [166] ont analysé l'association entre la durée d'ischémie froide et le retard de reprise de fonction parmi 48 498 receveurs de rein de donneur vivant du registre américain SRTR (*Scientific Registry of Transplant Recipients*). L'incidence du retard de reprise de fonction était faible, mais significativement plus élevée parmi les patients avec une ischémie froide plus longue (0-2 heures : 3,3 % ; 2,1-4 heures : 3,9 % ; 4,1-8 heures : 4,3 % ; 8,1-16 heures : 5,5 %). En analyse multivariée, seuls les patients ayant un temps d'ischémie froide compris entre 8 et 16 heures avaient un risque augmenté de retard de reprise de fonction (OR = 1,47 ; 95 % IC 1,05-2,05). Une durée d'ischémie froide inférieure à 16 heures n'était pas associée à un surrisque de perte de greffon (OR = 0,97, 95 % IC 0,74-1,26). Dans l'analyse du sous-groupe des receveurs de don croisé, il n'y avait pas de différence de risque de retard de reprise de fonction (OR = 1,40, 0,88, 2,40) et de perte de greffon (HR = 0,89, 0,62-1,30) entre les receveurs de reins transportés (n = 772) et non transportés (n = 1 651). Les auteurs ont donc conclu qu'une durée d'ischémie froide inférieure à 16 heures avait un impact limité sur le devenir des greffes. Ces données sont utiles pour définir les durées maximales de voyage des reins en France [167]. Krishnan *et al.* [168] a rapporté l'expérience australienne concernant 3 717 receveurs de reins de donneurs vivants, entre 1997 et 2012 avec un suivi médian de 6,6 ans. Parmi eux, 224 (25 %) avaient une durée d'ischémie froide supérieure à 4-8 h. Dans cette cohorte, l'âge du donneur modifie l'impact de l'ischémie froide. Chez les receveurs de reins de donneurs vivants de plus de 50 ans, chaque heure d'ischémie froide supplémentaire est associée à une augmentation du risque de retard de fonction de 1,28 (IC95 % 1,07-1,53, p = 0,007), tandis que pour une ischémie froide supérieure à 4-8 h le risque de perte de greffons est augmenté de 1,93 (IC95 % 1,21-3,09, p = 0,006) comparé à une ischémie froide de 1-2 h. Cependant, dans une sous-analyse, il n'y avait pas de différence de retard de reprise de fonction et de survie du greffon à 8 ans entre des transplantations réalisées dans le cadre du don croisé avec des reins ayant voyagé (n = 33) et des reins non transportés (n = 1 541). Enfin, une étude américaine publiée en 2020 [169] a comparé les 2 363 transplantations réalisées dans le cadre du programme national d'échanges de greffons aux 54 497 transplantations avec donneur vivant enregistrées dans le registre national entre 2007 et 2018. Alors que les receveurs de dons croisés avaient plus de facteurs de risque de mortalité et de perte de greffons (plus de sujets d'origine africaine, plus âgés, plus de retransplantations, plus d'attente en dialyse, plus d'hyperimmunisés), leurs résultats étaient

comparables en termes de perte de greffon (5 % *versus* 6 %) et de mortalité (9 % *versus* 10 %) par rapport aux contrôles, avec un recul médian de 3,7 ans (7-5,6 ans).

### 7.7.5. Les freins et les leviers d'action pour favoriser le don croisé en France

L'efficacité des programmes d'échanges a été démontré dans d'autres pays et les taux d'appariement peuvent atteindre 50 à 60 % dans les registres de plus de 1 000 paires inscrites [170–172]. L'évolution de la loi de bioéthique en 2011 et l'amorçage du programme en France, devraient permettre son développement. Néanmoins, un engagement collectif avec l'adhésion des professionnels et des associations de patients est nécessaire pour avoir suffisamment de paires et rendre un tel programme efficace.

**Tableau 7.2 : Freins et leviers d'action pour favoriser le don croisé en France**

FREINS	LEVIERS D'ACTION	REMARQUES
<p>Délai et chances d'accès à un greffon compatible</p> <p>L'accès des receveurs O</p> <p>(L'accès à un greffon se limite à 15 % dans le réseau européen)</p>	<p>Créer d'un calculateur adapté au programme français</p> <p>Élargir les indications de participation au programme d'échanges, élargir la « notion d'incompatibilité » (âge, morphotype, recherche d'une meilleure compatibilité HLA..)</p>	
<p>L'accès limité des receveurs hyperimmunisés à une greffe par don croisé</p> <p>(Aux États-Unis, parmi les receveurs greffés avec cPRA &gt; 99 %, seuls 3,4 % ont reçu un greffon issu d'un donneur vivant par échange croisé, et 1,3 % si cPRA à 100 %).</p>	<p>Accepter une « inscription incomplète » permettant de rechercher si des donneurs potentiels existent dans la base des paires lorsque le receveur est hyperimmunisé</p>	<p>Organiser de manière prioritaire et dans un délai court : la finalisation du bilan du donneur, le comité d'experts donneur vivant et le tribunal judiciaire</p>
	<p>Disposer d'un calculateur de l'accès à un greffon</p>	
	<p>Envisager une greffe en don croisé ABO-incompatible ou à faible niveau d'incompatibilité HLA associée à un programme de désensibilisation</p>	
<p>Difficultés chirurgicales et transport des greffons</p>	<p>Recourir aux outils de télémédecine pour permettre aux équipes d'échanger</p> <p>Discuter, dans les situations complexes, la possibilité de faire voyager les donneurs à la place des organes</p>	<p>Anonymat à préserver</p> <p>Sécuriser les données échangées</p>
<p>La programmation des blocs opératoires dans plusieurs structures hospitalières</p>	<p>Mener une politique volontariste auprès des directions hospitalières et des ARS pour prioriser l'activité de greffe à donneur vivant</p> <p>Soutien logistique de l'Agence de la biomédecine</p>	
<p>Validité du parcours pré-don en cas d'attente supérieure à une année</p>	<p>Définir les actualisations médico-chirurgicales nécessaires selon l'âge et les comorbidités du donneur vivant</p> <p>Selon le souhait du donneur, un passage devant le comité d'experts sera ou non renouvelé (souhait recueilli par un médecin de l'ABM)</p>	

## Références

1. SFT, SFHI. Recommandations de la Société Francophone de Transplantation (SFT) et de la Société Francophone d'Histocompatibilité et d'Immunogénétique (SFHI) pour le typage HLA et le suivi pré et post-transplantation rénale des anticorps anti-HLA. Patient candidat à une transplantation rénale. 31 oct 2019. 5p.
2. Subramanian V, Ramachandran S, Klein C, Wellen JR, Shenoy S, Chapman WC, et al. ABO-incompatible organ transplantation. *Int J Immunogenet.* août 2012;39(4):282-290.
3. Breimer ME, Mölne J, Nordén G, Rydberg L, Thiel G, Svalander CT. Blood Group A and B Antigen Expression in Human Kidneys Correlated to A1/A2/B, Lewis, and Secretor Status. *Transplantation.* 27 août 2006;82(4):479-485.
4. Zschiedrich S, Kramer-Zucker A, Jänigen B, Seidl M, Emmerich F, Pisarski P, et al. An update on ABO-incompatible kidney transplantation. *Transpl Int.* avr 2015;28(4):387-397.
5. Böhmig GA, Farkas AM, Eskandary F, Wekerle T. Strategies to overcome the ABO barrier in kidney transplantation. *Nat Rev Nephrol.* déc 2015;11(12):732-747.
6. Dausset J. Iso-leuco-anticorps. *Acta Haematol.* juill-oct 1958;20(1-4):156-166.
7. Williams RC, Opelz G, McGarvey CJ, Weil EJ, Chakkera HA. The Risk of Transplant Failure With HLA Mismatch in First Adult Kidney Allografts From Deceased Donors. *Transplantation [Internet].* mai 2016;100(5):1094-1102.
8. Patel R, Terasaki PI. Significance of the Positive Crossmatch Test in Kidney Transplantation. *N Engl J Med.* 3 avr 1969;280(14):735-739.
9. Mesnard L, Muthukumar T, Burbach M, Li C, Shang H, Dadhania D, et al. Exome Sequencing and Prediction of Long-Term Kidney Allograft Function. *Peters B, éditeur. PLOS Comput Biol.* 29 sept 2016;12(9):15p.
10. Delville M, Lamarthée B, Pagie S, See SB, Rabant M, Burger C, et al. Early Acute Microvascular Kidney Transplant Rejection in the Absence of Anti-HLA Antibodies Is Associated with Preformed IgG Antibodies against Diverse Glomerular Endothelial Cell Antigens. *J Am Soc Nephrol.* avr 2019;30(4):692-709.
11. Zhang Z, Menon MC, Zhang W, Stahl E, Loza BL, Rosales IA, et al. Genome-wide non-HLA donor-recipient genetic differences influence renal allograft survival via early allograft fibrosis. *Kidney Int.* sept 2020;98(3):758-768.
12. Reindl-Schwaighofer R, Heinzl A, Kainz A, van Setten J, Jelencsics K, Hu K, et al. Contribution of non-HLA incompatibility between donor and recipient to kidney allograft survival: genome-wide analysis in a prospective cohort. *The Lancet.* 2 mars 2019;393(10174):910-917.
13. Steers NJ, Li Y, Drace Z, D'Addario JA, Fischman C, Liu L, et al. Genomic Mismatch at *LIMS1* Locus and Kidney Allograft Rejection. *N Engl J Med.* 16 mai 2019;380(20):1918-1928.
14. Carapito R, Aouadi I, Verniquet M, Untrau M, Pichot A, Beaudrey T, et al. The MHC class I MICA gene is a histocompatibility antigen in kidney transplantation. *Nat Med.* mai 2022;28(5):989-998.
15. Dragun D, Catar R, Philippe A. Non-HLA antibodies against endothelial targets bridging allo- and autoimmunity. *Kidney Int.* août 2016;90(2):280-288.
16. Bestard O, Thauinat O, Bellini MI, Böhmig GA, Budde K, Claas F, et al. Alloimmune Risk Stratification for Kidney Transplant Rejection. *Transpl Int.* 20 mai 2022;35:10p.
17. Terasaki PI & McClelland JD. Microdroplet Assay of Human Serum Cytotoxins. *Nature.* déc 1964;204(4962):998-1000.
18. Meier-Kriesche HU, Scornik JC, Susskind B, Rehman S, Schold JD. A Lifetime Versus a Graft Life Approach Redefines the Importance of HLA Matching in Kidney Transplant Patients. *Transplantation.* juil 2009;88(1):23-29.
19. Gralla J, Tong S, Wiseman AC. The Impact of Human Leukocyte Antigen Mismatching on Sensitization Rates and Subsequent Retransplantation After First Graft Failure in Pediatric Renal Transplant Recipients. *Transplantation.* mai 2013;95(10):1218-1224.
20. Gabriel C, Fürst D, Faé I, Wenda S, Zollkofer C, Mytilineos J, et al. HLA typing by next-generation sequencing – getting closer to reality. *Tissue Antigens.* fevr 2014;83(2):65-75.
21. Visentin J, Couzi L, Taupin JL. Clinical relevance of donor-specific antibodies directed at HLA-C: A long road to acceptance. *HLA.* janv 2021;97(1):3-14.
22. Koenig A, Chen CC, Marçais A, Barba T, Mathias V, Sicard A, et al. Missing self triggers NK cell-mediated chronic vascular rejection of solid organ transplants. *Nat Commun.* déc 2019;10(1):17p.
23. Bachelet T, Martinez C, Del Bello A, Couzi L, Keiji S, Guidicelli G, et al. Deleterious Impact of Donor-Specific Anti-HLA Antibodies Toward HLA-Cw and HLA-DP in Kidney Transplantation. *Transplantation.* janv 2016;100(1):159-166.
24. Senev A, Coemans M, Lerut E, Van Sandt V, Kerkhofs J, Daniëls L, et al. Eplet Mismatch Load and De Novo Occurrence of Donor-Specific Anti-HLA Antibodies, Rejection, and Graft Failure after Kidney Transplantation: An Observational Cohort Study. *J Am Soc Nephrol.* sept 2020;31(9):2193-2204.
25. Mannam VKR, Santos M, Lewis RE, Cruse JM. Decreased humoral antibody episodes of acute renal allograft rejection in recipients expressing the HLA-DQB1\*0202 allele. *Exp Mol Pathol.* 1<sup>er</sup> oct 2012;93(2):190-192.
26. Proust B, Kennel A, Ladrière M, Kessler M, Perrier P. Unexpected anti-HLA-DR and -DQ alloantibodies after nephrectomy of an HLA-DR and -DQ identical first renal transplant. *Transpl Immunol.* 1<sup>er</sup> juil 2009;21(3):166-168.
27. Muro M, González-Soriano MJ, Salgado G, López R, Boix F, López M, et al. Specific "intra-allele" and "intra-broad antigen" human leukocyte antigen alloantibodies in kidney graft transplantation. *Hum Immunol.* 1<sup>er</sup> sept 2010;71(9):857-860.



28. Wiebe C, Gibson IW, Blydt-Hansen TD, Karpinski M, Ho J, Storsley LJ, et al. Evolution and Clinical Pathologic Correlations of De Novo Donor-Specific HLA Antibody Post Kidney Transplant. *Am J Transplant.* mai 2012;12(5):1157-1167.
29. Loupy A, Lefaucheur C, Vernerey D, Prugger C, van Huyen JPD, Mooney N, et al. Complement-Binding Anti-HLA Antibodies and Kidney-Allograft Survival. *N Engl J Med.* 26 sept 2013;369(13):1215-1226.
30. Everly MJ, Rebellato LM, Haisch CE, Ozawa M, Parker K, Briley KP, et al. Incidence and Impact of De Novo Donor-Specific Alloantibody in Primary Renal Allografts. *Transplantation.* 15 févr 2013;95(3):410-417.
31. Willicombe M, Brookes P, Sergeant R, Santos-Nunez E, Steggar C, Galliford J, et al. De Novo DQ Donor-Specific Antibodies Are Associated With a Significant Risk of Antibody-Mediated Rejection and Transplant Glomerulopathy. *Transplantation.* 27 juil 2012;94(2):172-177.
32. Wiebe C, Gibson IW, Blydt-Hansen TD, Pochinco D, Birk PE, Ho J, et al. Rates and Determinants of Progression to Graft Failure in Kidney Allograft Recipients With De Novo Donor-Specific Antibody. *Am J Transplant.* nov 2015;15(11):2921-2930.
33. Snanoudj R, Kamar N, Cassuto E, Caillard S, Metzger M, Merville P, et al. Epitope load identifies kidney transplant recipients at risk of allosensitization following minimization of immunosuppression. *Kidney Int.* juin 2019;95(6):1471-1485.
34. Opelz G, Döhler B. Effect of Human Leukocyte Antigen Compatibility on Kidney Graft Survival: Comparative Analysis of Two Decades. *Transplantation.* juil 2007;84(2):137-143.
35. Williams RC, West LJ, Opelz G. The Risk of Failure With HLA Mismatch and Recipient Age in First Pediatric (<18 years) Kidney Transplants. *Transplant Direct.* juil 2018;4(7):10p.
36. Ashby VB, Leichtman AB, Rees MA, Song P, Bray M, Wang W, et al. A Kidney Graft Survival Calculator that Accounts for Mismatches in Age, Sex, HLA, and Body Size. *Clin J Am Soc Nephrol.* 7 juil 2017;12(7):1148-1160.
37. Leeaphorn N, Pena JRA, Thamcharoen N, Khankin EV, Pavlakis M, Cardarelli F. HLA-DQ Mismatching and Kidney Transplant Outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 7 mai 2018 ;13(5):763-771.
38. Aubert O, Kamar N, Vernerey D, Viglietti D, Martinez F, Duong-Van-Huyen JP, et al. Long term outcomes of transplantation using kidneys from expanded criteria donors: prospective, population based cohort study. *The BMJ.* 31 juil 2015;351.
39. Opelz G & Döhler B. Association of HLA Mismatch With Death With a Functioning Graft After Kidney Transplantation: A Collaborative Transplant Study Report. *Am J Transplant.* nov 2012;12(11):3031-3038.
40. Opelz G & Döhler B. Impact of HLA Mismatching on Incidence of Posttransplant Non-Hodgkin Lymphoma After Kidney Transplantation. *Transplantation.* 15 mars 2010;89(5):567-572.
41. Foster BJ, Dahhou M, Zhang X, Platt RW, Smith JM, Hanley JA. Impact of HLA Mismatch at First Kidney Transplant on Lifetime With Graft Function in Young Recipients. *Am J Transplant.* 14 avr 2014;14(4):876-885.
42. Marlais M, Hudson A, Pankhurst L, Fuggle SV, Marks SD. Living Donation Has a Greater Impact on Renal Allograft Survival Than HLA Matching in Pediatric Renal Transplant Recipients. *Transplantation.* déc 2016;100(12):2717-2722.
43. Tambur AR, Kosmoliaptsis V, Claas FHJ, Mannon RB, Nickerson P, Naesens M. Significance of HLA-DQ in kidney transplantation: time to reevaluate human leukocyte antigen–matching priorities to improve transplant outcomes? An expert review and recommendations. *Kidney Int.* nov 2021;100(5):1012-1022.
44. Duquesnoy RJ. Clinical usefulness of HLA-Matchmaker in HLA epitope matching for organ transplantation. *Curr Opin Immunol.* oct 2008;20(5):594-601.
45. Sapir-Pichhadze R, Zhang X, Ferradji A, Madbouly A, Tinckam KJ, Gebel HM, et al. Epitopes as characterized by antibody-verified eplet mismatches determine risk of kidney transplant loss. *Kidney Int.* avr 2020;97(4):778-785.
46. Wiebe C, Pochinco D, Blydt-Hansen TD, Ho J, Birk PE, Karpinski M, et al. Class II HLA Epitope Matching—A Strategy to Minimize De Novo Donor-Specific Antibody Development and Improve Outcomes. *Am J Transplant.* 2013;13(12):3114-3122.
47. Wiebe C, Kosmoliaptsis V, Pochinco D, Gibson IW, Ho J, Birk PE, et al. HLA - DR / DQ molecular mismatch: A prognostic biomarker for primary alloimmunity. *Am J Transplant.* juin 2019;19(6):1708-1719.
48. Duquesnoy RJ, Askar M. HLA-Matchmaker: A Molecularly Based Algorithm for Histocompatibility Determination. V. Eplet Matching for HLA-DR, HLA-DQ, and HLA-DP. *Hum Immunol.* janv 2007;68(1):12-25.
49. Geffard E, Boussamet L, Walencik A, Delbos F, Limou S, Gourraud PA, et al. HLA-EPI: A new EPIisode in exploring donor/recipient epitopic compatibilities. *HLA.* févr 2022;99(2):79-92.
50. Kosmoliaptsis V, Mallon DH, Chen Y, Bolton EM, Bradley JA, Taylor CJ. Alloantibody Responses After Renal Transplant Failure Can Be Better Predicted by Donor-Recipient HLA Amino Acid Sequence and Physicochemical Disparities Than Conventional HLA Matching. *Am J Transplant.* juil 2016;16(7):2139-2147.
51. Lachmann N, Niemann M, Reinke P, Budde K, Schmidt D, Halleck F, et al. Donor–Recipient Matching Based on Predicted Indirectly Recognizable HLA Epitopes Independently Predicts the Incidence of De Novo Donor-Specific HLA Antibodies Following Renal Transplantation. *Am J Transplant.* déc 2017;17(12):3076-3086.
52. Monien S, Salama A, Schönemann C. ELISA methods detect HLA antibodies with variable sensitivity. *Int J Immunogenet.* juin 2006;33(3):163-166.
53. Tait BD, Hudson F, Brewin G, Cantwell L, Holdsworth R. Solid phase HLA antibody detection technology – challenges in interpretation. *Tissue Antigens.* août 2010;76(2):87-95.
54. Loupy A, Lefaucheur C, Vernerey D, Prugger C, van Huyen JPD, Mooney N, et al. Complement-Binding Anti-HLA Antibodies and Kidney-Allograft Survival. *N Engl J Med.* 26 sept 2013;369(13):1215-1226.

55. Sicard A, Ducreux S, Rabeyrin M, Couzi L, McGregor B, Badet L, et al. Detection of C3d-Binding Donor-Specific Anti-HLA Antibodies at Diagnosis of Humoral Rejection Predicts Renal Graft Loss. *J Am Soc Nephrol*. févr 2015;26(2):457-467.
56. Snanoudj R, Siemowski J, Amankwa E, Kheav VD, Arzouk N, Galichon P, et al. Predictive value of mixed antigen screen beads in pre-transplant assessment of HLA immunization in solid organ transplant recipients. *Clin Transplant*. sept 2020;34(9):9p.
57. Ravindranath MH, Terasaki PI, Pham T, Jucaud V, Kawakita S. Therapeutic preparations of IVIg contain naturally occurring anti-HLA-E antibodies that react with HLA-Ia (HLA-A/B/-Cw) alleles. *Blood*. 14 févr 2013;121(11):2013-2028.
58. Otten HG, Verhaar MC, Borst HPE, van Eck M, van Ginkel WGJ, Hené RJ, et al. The significance of pretransplant donor-specific antibodies reactive with intact or denatured human leucocyte antigen in kidney transplantation. *Clin Exp Immunol*. 6 août 2013;173(3):536-543.
59. Visentin J, Marroc M, Guidicelli G, Bachelet T, Nong T, Moreau JF, et al. Clinical impact of preformed donor-specific denatured class I HLA antibodies after kidney transplantation. *Clin Transplant*. mai 2015;29(5):393-402.
60. Schnaidt M, Weinstock C, Jurisic M, Schmid-Horch B, Ender A, Wernet D. HLA Antibody Specification Using Single-Antigen Beads—A Technical Solution for the Prozone Effect. *Transplantation*. 15 sept 2011;92(5):510-515.
61. Visentin J, Vigata M, Daburon S, Contin-Bordes C, Fremeaux-Bacchi V, Dromer C, et al. Deciphering Complement Interference in Anti-Human Leukocyte Antigen Antibody Detection With Flow Beads Assays. *Transplantation*. 27 sept 2014;98(6):625-631.
62. Guidicelli G, Anies G, Bachelet T, Dubois V, Moreau JF, Merville P, et al. The complement interference phenomenon as a cause for sharp fluctuations of serum anti-HLA antibody strength in kidney transplant patients. *Transpl Immunol*. déc 2013;29(1):17-21.
63. Haarberg KMK & Tambur AR. Detection of donor-specific antibodies in kidney transplantation. *Br Med Bull*. 1<sup>er</sup> juin 2014;110(1):23-34.
64. Tambur AR, Schinstock C, Maguire C, Lowe D, Smith B, Stegall M. Estimating alloantibody levels in highly sensitized renal allograft candidates: Using serial dilutions to demonstrate a treatment effect in clinical trials. *Am J Transplant*. mars 2021;21(3):1278-1284.
65. Bestard O, Thauinat O, Bellini MI, Böhmig GA, Budde K, Claas F, et al. Alloimmune Risk Stratification for Kidney Transplant Rejection. *Transpl Int*. 20 mai 2022;35:10p.
66. Gloor JM, Winters JL, Cornell LD, Fix LA, DeGoey SR, Knauer RM, et al. Baseline Donor-Specific Antibody Levels and Outcomes in Positive Crossmatch Kidney Transplantation. *Am J Transplant*. mars 2010;10(3):582-589.
67. Lefaucheur C, Loupy A, Hill GS, Andrade J, Nochy D, Antoine C, et al. Preexisting Donor-Specific HLA Antibodies Predict Outcome in Kidney Transplantation. *J Am Soc Nephrol*. août 2010;21(8):1398-1406.
68. Bental A, Cornell LD, Gloor JM, Park WD, Gandhi MJ, Winters JL, et al. Five-Year Outcomes in Living Donor Kidney Transplants With a Positive Crossmatch. *Am J Transplant*. janv 2013;13(1):76-85.
69. Kamburova EG, Wisse BW, Joosten I, Allebes WA, van der Meer A, Hilbrands LB, et al. Differential effects of donor-specific HLA antibodies in living versus deceased donor transplant. *Am J Transplant*. sept 2018;18(9):2274-2284.
70. Morales-Buenrostro LE, Terasaki PI, Marino-Vázquez LA, Lee JH, El-Awar N, Alberú J. "Natural" Human Leukocyte Antigen Antibodies Found in Nonalloimmunized Healthy Males. *Transplantation*. 27 oct 2008;86(8):1111-1115.
71. Sicard A, Amrouche L, Suberbielle C, Carmagnat M, Candon S, Thervet E, et al. Outcome of Kidney Transplantations Performed With Preformed Donor-Specific Antibodies of Unknown Etiology. *Am J Transplant*. 2014;14(1):193-201.
72. Tambur AR, Campbell P, Claas FH, Feng S, Gebel HM, Jackson AM, et al. Sensitization in Transplantation: Assessment of Risk (STAR) 2017 Working Group Meeting Report. *Am J Transplant*. juil 2018;18(7):1604-1614.
73. Visentin J, Bachelet T, Borg C, Franchini N, Nong T, Lee JH, et al. Reassessment of T Lymphocytes Crossmatches Results Prediction With Luminex Class I Single Antigen Flow Beads Assay. *Transplantation*. mars 2017;101(3):624-630.
74. Burns JM, Cornell LD, Perry DK, Pollinger HS, Gloor JM, Kremers WK, et al. Alloantibody Levels and Acute Humoral Rejection Early After Positive Crossmatch Kidney Transplantation. *Am J Transplant*. déc 2008;8(12):2684-2694.
75. Senev A, Lerut E, Van Sandt V, Coemans M, Callemeyn J, Sprangers B, et al. Specificity, strength, and evolution of pretransplant donor-specific HLA antibodies determine outcome after kidney transplantation. *Am J Transplant*. nov 2019;19(11):3100-3113.
76. Loupy A, Hill GS, Jordan SC. The impact of donor-specific anti-HLA antibodies on late kidney allograft failure. *Nat Rev Nephrol*. juin 2012;8(6):348-357.
77. Courant M, Visentin J, Linares G, Dubois V, Lepreux S, Guidicelli G, et al. The disappointing contribution of anti-human leukocyte antigen donor-specific antibodies characteristics for predicting allograft loss. *Nephrol Dial Transplant*. oct 2018;33(10):1853-1863.
78. Diebold CA, Beurskens FJ, de Jong RN, Koning RI, Strumane K, Lindorfer MA, et al. Complement Is Activated by IgG Hexamers Assembled at the Cell Surface. *Science*. 14 mars 2014 ;343(6176):1260-1263.
79. Yell M, Muth BL, Kaufman DB, Djamali A, Ellis TM. C1q Binding Activity of De Novo Donor-specific HLA Antibodies in Renal Transplant Recipients With and Without Antibody-mediated Rejection. *Transplantation*. juin 2015;99(6):1151-1155.
80. Calp-Inal S, Ajaimy M, Melamed ML, Savchik C, Masiakos P, Colovai A, et al. The prevalence and clinical significance of C1q-binding donor-specific anti-HLA antibodies early and late after kidney transplantation. *Kidney Int*. janv 2016;89(1):209-216.

81. Eskandary F, Bond G, Kozakowski N, Regele H, Marinova L, Wahrmann M, et al. Diagnostic Contribution of Donor-Specific Antibody Characteristics to Uncover Late Silent Antibody-Mediated Rejection—Results of a Cross-Sectional Screening Study. *Transplantation*. mars 2017;101(3):631-641.
82. Schaub S, Hönger G, Koller MT, Liwski R, Amico P. Determinants of C1q Binding in the Single Antigen Bead Assay. *Transplantation*. 27 août 2014;98(4):387-393.
83. Wiebe C, Gareau AJ, Pochinco D, Gibson IW, Ho J, Birk PE, et al. Evaluation of C1q Status and Titer of De Novo Donor-Specific Antibodies as Predictors of Allograft Survival. *Am J Transplant*. mars 2017;17(3):703-711.
84. Otten HG, Verhaar MC, Borst HPE, Hené RJ, Zuilen AD van. Pretransplant Donor-Specific HLA Class-I and -II Antibodies Are Associated With an Increased Risk for Kidney Graft Failure. *Am J Transplant*. juin 2012;12(6):1618-1623.
85. Bestard O, Couzi L, Crespo M, Kessar N, Thauat O. Stratifying the humoral risk of candidates to a solid organ transplantation: a proposal of the ENGAGE working group. *Transpl Int*. juin 2021;34(6):1005-1018.
86. Lefaucheur C, Viglietti D, Bentejewski C, Duong van Huyen JP, Vernerey D, Aubert O, et al. IgG Donor-Specific Anti-Human HLA Antibody Subclasses and Kidney Allograft Antibody-Mediated Injury. *J Am Soc Nephrol*. janv 2016;27(1):293-304.
87. Comoli P, Cioni M, Tagliamacco A, Quartuccio G, Innocente A, Fontana I, et al. Acquisition of C3d-Binding Activity by De Novo Donor-Specific HLA Antibodies Correlates With Graft Loss in Nonsensitized Pediatric Kidney Recipients. *Am J Transplant*. juil 2016;16(7):2106-2116.
88. Bouquegneau A, Loheac C, Aubert O, Bouatou Y, Viglietti D, Empana J, et al. Complement-activating donor-specific anti-HLA antibodies and solid organ transplant survival: A systematic review and meta-analysis. *Taal MW, éditeur. PLOS Med*. 25 mai 2018;15(5):25p.
89. Guidicelli G, Guerville F, Lepreux S, Wiebe C, Thauat O, Dubois V, et al. Non-Complement-Binding De Novo Donor-Specific Anti-HLA Antibodies and Kidney Allograft Survival. *J Am Soc Nephrol*. févr 2016;27(2):615-625.
90. Kamburova EG, Wisse BW, Joosten I, Allebes WA, van der Meer A, Hilbrands LB, et al. Pretransplant C3d-Fixing Donor-Specific Anti-HLA Antibodies Are Not Associated with Increased Risk for Kidney Graft Failure. *J Am Soc Nephrol*. sept 2018;29(9):2279-2285.
91. McHeyzer-Williams M, Okitsu S, Wang N, McHeyzer-Williams L. Molecular programming of B cell memory. *Nat Rev Immunol*. janv 2012;12(1):24-34.
92. Snanoudj R, Claas FHJ, Heidt S, Legendre C, Chatenoud L, Candon S. Restricted specificity of peripheral alloreactive memory B cells in HLA-sensitized patients awaiting a kidney transplant. *Kidney Int*. juin 2015;87(6):1230-1240.
93. Scornik JC, Pfaff WW, Howard RJ, Fennell RS, Ramos E, Peterson JC, et al. Increased antibody responsiveness to blood transfusions in pediatric patients. *Transplantation*. 27 déc 1994;58(12):1361-1365.
94. Kakaiya RM, Triulzi DJ, Wright DJ, Steele WR, Kleinman SH, Busch MP, et al. Prevalence of HLA antibodies in remotely transfused or alloexposed volunteer blood donors. *Transfusion*. 8 janv 2010;50(6):1328-1334.
95. van Kampen CA, Versteeg-vd Voort Maarschalk MFJ, Langerak-Langerak J, Roelen DL, Claas FHJ. Kinetics of the pregnancy-induced humoral and cellular immune response against the paternal HLA class I antigens of the child. *Hum Immunol*. juin 2002;63(6):452-458.
96. Scornik JC, Kriesche HUM. Human leukocyte antigen sensitization after transplant loss: timing of antibody detection and implications for prevention. *Hum Immunol*. mai 2011;72(5):398-401.
97. Lúcia M, Luque S, Crespo E, Melilli E, Cruzado JM, Martorell J, et al. Preformed circulating HLA-specific memory B cells predict high risk of humoral rejection in kidney transplantation. *Kidney Int*. oct 2015;88(4):874-887.
98. Karahan GE, de Vaal YJH, Krop J, Wehmeier C, Roelen DL, Claas FHJ, et al. A Memory B Cell Crossmatch Assay for Quantification of Donor-Specific Memory B Cells in the Peripheral Blood of HLA-Immunized Individuals. *Am J Transplant*. oct 2017;17(10):2617-2626.
99. Montero N, Farouk S, Gandolfini I, Crespo E, Jarque M, Meneghini M, et al. Pretransplant Donor-specific IFN $\gamma$  ELISPOT as a Predictor of Graft Rejection: A Diagnostic Test Accuracy Meta-analysis. *Transplant Direct*. mai 2019;5(5):12p.
100. Meneghini M, Crespo E, Niemann M, Torija A, Lloberas N, Pernin V, et al. Donor/Recipient HLA Molecular Mismatch Scores Predict Primary Humoral and Cellular Alloimmunity in Kidney Transplantation. *Front Immunol*. 10 mars 2021;11:13p.
101. Tinckam KJ, Rose C, Hariharan S, Gill J. Re-Examining Risk of Repeated HLA Mismatch in Kidney Transplantation. *J Am Soc Nephrol*. sept 2016;27(9):2833-2841.
102. Lucisano G, Thiruvengadam S, Hassan S, Gueret-Wardle A, Brookes P, Santos-Nunez E, et al. Donor-specific antibodies detected by single antigen beads alone can help risk stratify patients undergoing retransplantation across a repeat HLA mismatch. *Am J Transplant*. févr 2020;20(2):441-450.
103. Kannabhiran D, Lee J, Schwartz JE, Friedlander R, Aull M, Muthukumar T, et al. Characteristics of Circulating Donor Human Leukocyte Antigen-specific Immunoglobulin G Antibodies Predictive of Acute Antibody-mediated Rejection and Kidney Allograft Failure. *Transplantation*. juin 2015;99(6):1156-1164.
104. Reinsmoen NL, Lai CH, Vo A, Cao K, Ong G, Naim M, et al. Acceptable Donor-Specific Antibody Levels Allowing for Successful Deceased and Living Donor Kidney Transplantation After Desensitization Therapy. *Transplantation*. 27 sept 2008;86(6):820-825.
105. Tsapepas DS, Vasilescu R, Tanriover B, Coppleson Y, Rekhtman Y, Hardy MA, et al. Preformed Donor-Specific Antibodies and Risk of Antibody-Mediated Rejection in Repeat Renal Transplantation. *Transplantation*. 27 mars 2014;97(6):642-647.

106. Morris GP, Phelan DL, Jendrisak MD, Mohanakumar T. Virtual crossmatch by identification of donor-specific anti-human leukocyte antigen antibodies by solid-phase immunoassay: A 30-month analysis in living donor kidney transplantation. *Hum Immunol.* mars 2010;71(3):268-273.
107. Tambur AR, Ramon DS, Kaufman DB, Friedewald J, Luo X, Ho B, et al. Perception Versus Reality?: Virtual Crossmatch-How to Overcome Some of the Technical and Logistic Limitations. *Am J Transplant.* août 2009;9(8):1886-1893.
108. Sullivan HC, Dean CL, Liwski RS, Biswas S, Goodman AL, Krummey S, et al. (F)Utility of the physical crossmatch for living donor evaluations in the age of the virtual crossmatch. *Hum Immunol.* oct 2018;79(10):711-715.
109. Marfo K, Lu A, Ling M, Akalin E. Desensitization Protocols and Their Outcome. *Clin J Am Soc Nephrol.* avr 2011;6(4):922-936.
110. Akalin E, Dinavahi R, Friedlander R, Ames S, Boccardo G de, Sehgal V, et al. Addition of Plasmapheresis Decreases the Incidence of Acute Antibody-Mediated Rejection in Sensitized Patients with Strong Donor-Specific Antibodies. *Clin J Am Soc Nephrol.* juil 2008;3(4):1160-1167.
111. Eng HS, Bennett G, Tsiopelas E, Lake M, Humphreys I, Chang SH, et al. Anti-HLA Donor-Specific Antibodies Detected in Positive B-Cell Crossmatches by Luminex® Predict Late Graft Loss. *Am J Transplant.* nov 2008;8(11):2335-2342.
112. Couzi L, Araujo C, Guidicelli G, Bachelet T, Moreau K, Morel D, et al. Interpretation of Positive Flow Cytometric Crossmatch in the Era of the Single-Antigen Bead Assay. *Transplantation.* 15 mars 2011;91(5):527-535.
113. Kimball PM, Baker MA, Wagner MB, King A. Surveillance of alloantibodies after transplantation identifies the risk of chronic rejection. *Kidney Int.* mai 2011;79(10):1131-1137.
114. Senev A, Coemans M, Lerut E, Van Sandt V, Daniëls L, Kuypers D, et al. Histological picture of antibody-mediated rejection without donor-specific anti-HLA antibodies: Clinical presentation and implications for outcome. *Am J Transplant.* mars 2019;19(3):763-780.
115. Vlad G, Ho EK, Vasilescu ER, Colovai AI, Stokes MB, Markowitz GS, et al. Relevance of different antibody detection methods for the prediction of antibody-mediated rejection and deceased-donor kidney allograft survival. *Hum Immunol.* août 2009;70(8):589-594.
116. Mohan S, Palanisamy A, Tsapepas D, Tanriover B, Crew RJ, Dube G, et al. Donor-Specific Antibodies Adversely Affect Kidney Allograft Outcomes. *J Am Soc Nephrol.* déc 2012;23(12):2061-2071.
117. Schinstock CA, Gandhi M, Cheungpasitporn W, Mitema D, Prieto M, Dean P, et al. Kidney Transplant With Low Levels of DSA or Low Positive B-Flow Crossmatch: An Underappreciated Option for Highly Sensitized Transplant Candidates. *Transplantation.* oct 2017;101(10):2429-2439.
118. Adebijoyi OO, Gralla J, Klem P, Freed B, Davis S, Wiseman AC, et al. Clinical Significance of Pretransplant Donor-Specific Antibodies in the Setting of Negative Cell-Based Flow Cytometry Crossmatching in Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant.* déc 2016;16(12):3458-3467.
119. Orandi BJ, Garonzik-Wang JM, Massie AB, Zachary AA, Montgomery JR, Van Arendonk KJ, et al. Quantifying the Risk of Incompatible Kidney Transplantation: A Multicenter Study. *Am J Transplant.* juil 2014;14(7):1573-1580.
120. Orandi BJ, Luo X, Massie AB, Garonzik-Wang JM, Lonze BE, Ahmed R, et al. Survival Benefit with Kidney Transplants from HLA-Incompatible Live Donors. *N Engl J Med.* 10 mars 2016;374(10):940-950.
121. Koo TY, Lee JH, Min SI, Lee Y, Kim MS, Ha J, et al. Presence of a survival benefit of HLA-incompatible living donor kidney transplantation compared to waiting or HLA-compatible deceased donor kidney transplantation with a long waiting time. *Kidney Int.* juil 2021;100(1):206-214.
122. Manook M, Koeser L, Ahmed Z, Robb M, Johnson R, Shaw O, et al. Post-listing survival for highly sensitised patients on the UK kidney transplant waiting list: a matched cohort analysis. *The Lancet.* 18 févr 2017;389(10070):727-734.
123. Alexandre GP, Squifflet JP, De Bruyère M, Latinne D, Reding R, Gianello P, et al. Present experiences in a series of 26 ABO-incompatible living donor renal allografts. *Transplant Proc.* déc 1987;19(6):4538-4542.
124. Tydén G, Kumlien G, Genberg H, Sandberg J, Lundgren T, Fehrman I. ABO Incompatible Kidney Transplantations Without Splenectomy, Using Antigen-Specific Immunoabsorption and Rituximab. *Am J Transplant.* janv 2005;5(1):145-148.
125. Fuchinoue S, Ishii Y, Sawada T, Murakami T, Iwadoh K, Sannomiya A, et al. The 5-Year Outcome of ABO-Incompatible Kidney Transplantation With Rituximab Induction. *Transplantation.* 27 avr 2011;91(8):853-857.
126. Kohei N, Hirai T, Omoto K, Ishida H, Tanabe K. Chronic Antibody-Mediated Rejection Is Reduced by Targeting B-Cell Immunity During an Introductory Period. *Am J Transplant.* févr 2012;12(2):469-476.
127. Lawrence C, Galliford JW, Willicombe MK, McLean AG, Lesabe M, Rowan F, et al. Antibody Removal Before ABO-Incompatible Renal Transplantation: How Much Plasma Exchange Is Therapeutic? *Transplantation.* 27 nov 2011;92(10):1129-1133.
128. Masterson R, Hughes P, Walker RG, Hogan C, Haeusler M, Robertson AR, et al. ABO Incompatible Renal Transplantation Without Antibody Removal Using Conventional Immunosuppression Alone. *Am J Transplant.* déc 2014;14(12):2807-2813.
129. Barnett ANR, Manook M, Nagendran M, Kenchayikoppad S, Vaughan R, Dorling A, et al. Tailored desensitization strategies in ABO blood group antibody incompatible renal transplantation. *Transpl Int.* févr 2014;27(2):187-196.
130. Toki D, Ishida H, Setoguchi K, Shimizu T, Omoto K, Shirakawa H, et al. Acute antibody-mediated rejection in living ABO-incompatible kidney transplantation: long-term impact and risk factors. *Am J Transplant.* mars 2009;9(3):567-577.

131. Shimmura H, Tanabe K, Ishida H, Tokumoto T, Ishikawa N, Miyamoto N, et al. Lack of Correlation between Results of ABO-Incompatible Living Kidney Transplantation and Anti-ABO Blood Type Antibody Titers under Our Current Immunosuppression. *Transplantation*. 15 oct 2005;80(7):985-988.
132. Ishida H, Kondo T, Shimizu T, Nozaki T, Tanabe K. Postoperative rebound of antibody type antibodies and antibody-mediated rejection after ABO-incompatible living-related kidney transplantation. *Transpl Int*. mars 2015;28(3):286-296.
133. de Weerd AE, van Agteren M, Ijzermans JN, Weimar W, Betjes MGH. Post-Transplantation Immunoabsorption Can Be Withheld in ABO-Incompatible Kidney Transplant Recipients. *Ther Apher Dial*. oct 2015;19(5):513-517.
134. Genberg H, Kumlien G, Wennberg L, Berg U, Tydén G. ABO-Incompatible Kidney Transplantation Using Antigen-Specific Immunoabsorption and Rituximab: A 3-Year Follow-up. *Transplantation*. 27 juin 2008;85(12):1745-1754.
135. Wilpert J, Fischer KG, Pisarski P, Wiech T, Daskalakis M, Ziegler A, et al. Long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation based on antigen-specific desensitization. An observational comparative analysis. *Nephrol Dial Transplant*. nov 2010;25(11):3778-3786.
136. Setoguchi K, Ishida H, Shimmura H, Shimizu T, Shirakawa H, Omoto K, et al. Analysis of renal transplant protocol biopsies in ABO-incompatible kidney transplantation. *Am J Transplant*. janv 2008;8(1):86-94.
137. Tobian AAR, Shirey RS, Montgomery RA, Cai W, Haas M, Ness PM, et al. ABO antibody titer and risk of antibody-mediated rejection in ABO-incompatible renal transplantation. *Am J Transplant*. mai 2010;10(5):1247-1253.
138. Bentall A, Herrera LP, Cornell LD, Gonzales MAM, Dean PG, Park WD, et al. Differences in Chronic Intragraft Inflammation Between Positive Crossmatch and ABO-Incompatible Kidney Transplantation. *Transplantation*. 27 nov 2014;98(10):1089-1096.
139. Montgomery JR, Berger JC, Warren DS, James NT, Montgomery RA, Segev DL. Outcomes of ABO-Incompatible Kidney Transplantation in the United States. *Transplantation*. 27 mars 2012;93(6):603-609.
140. Opelz G, Morath C, Süsal C, Tran TH, Zeier M, Döhler B. Three-Year Outcomes Following 1420 ABO-Incompatible Living-Donor Kidney Transplants Performed After ABO Antibody Reduction: Results From 101 Centers. *Transplantation*. févr 2015;99(2):400-404.
141. de Weerd AE, Betjes MGH. ABO-Incompatible Kidney Transplant Outcomes: a Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 7 août 2018;13(8):1234-1243.
142. Scurt FG, Ewert L, Mertens PR, Haller H, Schmidt BMW, Chatzikyrkou C. Clinical outcomes after ABO-incompatible renal transplantation: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 18 mai 2019;393(10185):2059-2072.
143. Habicht A, Bröker V, Blume C, Lorenzen J, Schiffer M, Richter N, et al. Increase of infectious complications in ABO-incompatible kidney transplant recipients—a single centre experience. *Nephrol Dial Transplant*. déc 2011;26(12):4124-4131.
144. Sharif A, Alachkar N, Bagnasco S, Geetha D, Gupta G, Womer K, et al. Incidence and Outcomes of BK Virus Allograft Nephropathy among ABO- and HLA-Incompatible Kidney Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 7 août 2012;7(8):1320-1327.
145. Bentall A, Neil D, Sharif A, Ball S. ABO-Incompatible Kidney Transplantation Is a Novel Risk Factor for BK Nephropathy. *Transplantation*. févr 2015;99(2):2p.
146. Lentine KL, Axelrod D, Klein C, Simpkins C, Xiao H, Schnitzler MA, et al. Early Clinical Complications After ABO-Incompatible Live-Donor Kidney Transplantation: A National Study of Medicare-Insured Recipients. *Transplantation*. 15 juil 2014;98(1):54-65.
147. Hall EC, Engels EA, Montgomery RA, Segev DL. Cancer Risk After ABO-Incompatible Living-Donor Kidney Transplantation. *Transplantation*. 15 sept 2013;96(5):476-479.
148. de Weerd AE, van Agteren M, Leebeek FW, Ijzermans JNM, Weimar W, Betjes MGH. ABO-incompatible kidney transplant recipients have a higher bleeding risk after antigen-specific immunoabsorption. *Transpl Int*. janv 2015;28(1):25-33.
149. Rapaport FT. The case for a living emotionally related international kidney donor exchange registry. *Transplant Proc*. juin 1986;18(3 Suppl 2):5-9.
150. Ferrari P, Weimar W, Johnson RJ, Lim WH, Tinckam KJ. Kidney paired donation: principles, protocols and programs. *Nephrol Dial Transplant*. août 2015;30(8):1276-1285.
151. Gentry SE, Montgomery RA, Segev DL. Kidney paired donation: fundamentals, limitations, and expansions. *Am J Kidney Dis*. janv 2011;57(1):144-151.
152. Biró P, Haase-Kromwijk B, Andersson T, Ásgeirsson EI, Baltsová T, Boletis I, et al. Building Kidney Exchange Programmes in Europe—An Overview of Exchange Practice and Activities. *Transplantation*. juil 2019;103(7):1514-1522.
153. Glorie K, Haase-Kromwijk B, van de Klundert J, Wagelmans A, Weimar W. Allocation and matching in kidney exchange programs. *Transpl Int*. avr 2014;27(4):333-343.
154. Kute VB, Prasad N, Shah PR, Modi PR. Kidney exchange transplantation current status, an update and future perspectives. *World J Transplant*. 28 juin 2018;8(3):52-60.
155. Furian L, Nicolò A, Di Bella C, Cardillo M, Cozzi E, Rigotti P. Kidney exchange strategies: new aspects and applications with a focus on deceased donor-initiated chains. *Transpl Int*. oct 2020;33(10):1177-1184.
156. Melcher ML, Roberts JP, Leichtman AB, Roth AE, Rees MA. Utilization of Deceased Donor Kidneys to Initiate Living Donor Chains. *Am J Transplant*. mai 2016;16(5):1367-1370.
157. Wang W, Rees MA, Leichtman AB, Song PX -K., Bray M, Ashby VB, et al. Deceased donors as nondirected donors in kidney paired donation. *Am J Transplant*. janv 2021;21(1):103-113.

158. Basu B, Mahapatra TKS, Roy B, Schaefer F. Efficacy and outcomes of continuous peritoneal dialysis versus daily intermittent hemodialysis in pediatric acute kidney injury. *Pediatr Nephrol.* oct 2016;31(10):1681-1689.
159. Ferrari P, Hughes PD, Cohn SJ, Woodroffe C, Fidler S, D'Orsogna L. ABO-Incompatible Matching Significantly Enhances Transplant Rates in Kidney Paired Donation. *Transplantation.* 15 nov 2013;96(9):821-826.
160. Jackson KR & Segev DL. Rethinking incompatibility in kidney transplantation. *Am J Transplant.* avr 2022;22(4):1031-1036.
161. Montgomery RA. Renal transplantation across HLA and ABO antibody barriers: integrating paired donation into desensitization protocols. *Am J Transplant.* mars 2010;10(3):449-457.
162. Pham TA, Lee JI, Melcher ML. Kidney paired exchange and desensitization: Strategies to transplant the difficult to match kidney patients with living donors. *Transplant Rev.* janv 2017;31(1):29-34.
163. NHS Blood and Transplant. Annual Report on Living Donor Kidney Transplantation - Report for 2020/2021 (1 April 2020 – 31 March 2021) [En ligne]. NHS, sept 2021. 100p. Disponible: <https://nhsbt.dbe.blob.core.windows.net/umbraco-assets-corp/24800/kidney-annual-report-2020-21.pdf>
164. Combe J, Hiller V, Tercieux O, Audry B, Baudet J, Malaquin G, et al. Perspectives pour une évolution du programme de don croisé de reins en France. *Nephrol Thera.* juil 2022;18(4):270-277.
165. van de Laar SC, Robb ML, Hogg R, Burnapp L, Papalois VE, Dor FJMF. The Impact of Cold Ischaemia Time on Outcomes of Living Donor Kidney Transplantation in the UK Living Kidney Sharing Scheme. *Ann Surg.* nov 2021;274(5):859-865.
166. Gill J, Rose C, Joffres Y, Kadatz M, Gill J. Cold ischemia time up to 16 hours has little impact on living donor kidney transplant outcomes in the era of kidney paired donation. *Kidney Int.* août 2017;92(2):490-496.
167. Nassiri N, Kwan L, Bolagani A, Thomas AG, Sinacore J, Ronin M, et al. The “oldest and coldest” shipped living donor kidneys transplanted through kidney paired donation. *Am J Transplant.* janv 2020;20(1):137-144.
168. Krishnan AR, Wong G, Chapman JR, Coates PT, Russ GR, Pleass H, et al. Prolonged Ischemic Time, Delayed Graft Function, and Graft and Patient Outcomes in Live Donor Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant.* sept 2016;16(9):2714-2723.
169. Leeser DB, Thomas AG, Shaffer AA, Veale JL, Massie AB, Cooper M, et al. Patient and Kidney Allograft Survival with National Kidney Paired Donation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 7 févr 2020;15(2):228-237.
170. de Klerk M, Witvliet MD, Haase-Kromwijk BJJM, Claas FHJ, Weimar W. A Highly Efficient Living Donor Kidney Exchange Program for Both Blood Type and Crossmatch Incompatible Donor-Recipient Combinations. *Transplantation.* 27 déc 2006;82(12):1616-1620.
171. Huh KH, Kim MS, Ju MK, Chang HK, Ahn HJ, Lee SH, et al. Exchange Living-Donor Kidney Transplantation: Merits and Limitations. *Transplantation.* 15 août 2008;86(3):430-435.
172. COST European Cooperation for Science and Technology. European Network for Collaboration on Kidney Exchange Programmes [En ligne]. 2016. Disponible: <https://www.enckep-cost.eu/>

## 8. La transplantation rénale avec donneur vivant en pédiatrie

Marie-Alice Macher, Julien Hogan, Anne-Laure Sellier, Manon Aurelle, Lucile Marsac, Alaa Elghoneimi

### 8.1. Résultats de la transplantation rénale avec donneur vivant chez l'enfant et barrières au don du vivant chez le receveur pédiatrique en France

Contrairement à avant 2007, on n'observe plus de différence significative en termes de survie des greffons à 5 ans selon le type de donneur : la survie est comparable entre les greffes à partir de donneur vivant (89,3 %) et celles réalisées à partir de donneur décédé (85,7 %). Ceci s'explique en partie par l'accès à des donneurs décédés optimaux chez les receveurs pédiatriques [5].

Cependant, la transplantation rénale à partir de donneur vivant permet un accès bien plus fréquent à la transplantation préemptive. En 2021, alors que 52,7 % des enfants sont inscrits sur la liste nationale d'attente de transplantation de façon préemptive, la greffe est effectivement préemptive dans 8,3 % des greffes avec donneur décédé *versus* 52,4 % des greffes avec donneur vivant. Les études en cours semblent en plus montrer qu'une greffe préemptive à partir d'un donneur vivant est associée à une meilleure survie du greffon à 5 ans, en comparaison avec la greffe préemptive à partir de donneur décédé et avec la greffe après une période de dialyse quel que soit le type de donneur [5].

**Les avantages** d'une greffe à partir d'un donneur vivant sont multiples :

- La greffe préemptive permet d'améliorer la qualité de vie de l'enfant. La dialyse a des effets délétères sur la croissance, les accès vasculaires pour l'hémodialyse, la vie familiale et sociale, ainsi que la fréquentation scolaire.
- Le temps d'attente est diminué.
- La programmation de la date d'intervention permet une meilleure organisation de l'équipe de greffe.
- La durée d'ischémie froide est extrêmement courte (inférieure à 3 heures en cas de greffe avec donneur vivant *versus* inférieure à 16 heures pour les donneurs décédés).
- L'optimisation des compatibilités HLA entre personnes apparentées réduit le risque d'immunisation à moyen et long terme en vue d'une retransplantation ultérieure. La médiane de demi-vie d'une greffe de rein chez l'enfant étant d'environ 20 ans, une deuxième transplantation sera nécessaire chez l'immense majorité d'entre eux et tout doit être mis en œuvre pour minimiser le risque d'immunisation anti-HLA après une première transplantation.

En revanche, il peut persister **des freins ou des barrières** à réaliser une greffe avec donneur vivant en pédiatrie : la maladie initiale, l'âge du receveur et les contraintes du donneur.

#### La maladie initiale

Comme chez l'adulte, certaines maladies sont susceptibles de récidiver ou rechuter sur le greffon et peuvent constituer une contre-indication relative à la transplantation à partir d'un donneur vivant (*cf.* la partie 4.3.5 traitant de l'information sur le risque de récurrence de la maladie primitive sur le greffon et le chapitre 0 sur les aspects génétiques du don du vivant).

On peut ajouter la cystinose et la néphronophtose, qui touchent particulièrement les enfants. Du fait de leur mode de transmission autosomique récessif, celles-ci ne contre-indiquent pas la greffe à partir d'un donneur vivant apparenté dans la mesure où la maladie ne récidive pas après transplantation et que le prélèvement rénal ne fait pas courir de risque chez un sujet hétérozygote pour le gène de la maladie.

## **L'âge du receveur**

Chez les très jeunes enfants (< 15 kg), une transplantation avec un rein d'adulte peut poser des problèmes techniques et s'accompagne d'un risque plus élevé de thrombose du greffon.

À l'opposé, le risque d'échec à long terme est plus grand chez les adolescents chez qui une moins bonne adhésion au traitement est particulièrement fréquente. Il est important de faire une évaluation psychologique, d'appréhender ce problème éventuel d'adhésion et de respecter le choix de l'adolescent concernant l'acceptation ou non d'être greffé à partir d'un donneur vivant.

Le parent peut être donneur pour une seconde greffe et il peut être discuté de tester le HLA des parents pour exclure certains HLA afin de préserver une immunisation.

## **Les contraintes pour le donneur.**

En cas de donneur vivant apparenté, notamment les parents de l'enfant en attente de greffe, il faut prendre en considération le fait que, souvent, ils ont déjà à gérer la maladie chronique (éventuellement la dialyse péritonéale à domicile), la fratrie, leur profession. Les contraintes d'un bilan médical exhaustif ainsi que les démarches administratives peuvent donc constituer un frein dont il faut tenir compte.

## **8.2. Le choix du donneur**

### **8.2.1. Considérations médicales**

Dans le cadre de la transplantation rénale pédiatrique à partir de donneur vivant, un des parents est le plus souvent le donneur. Cependant, la loi de bioéthique autorise d'autres donneurs : frères ou sœurs majeurs, grands-parents, oncles ou tantes majeurs, cousins germains majeurs [6]. Dans tous les cas, le donneur est auditionné par un comité d'experts réuni par l'Agence de la biomédecine. Ce comité ne peut pas s'opposer au don d'un des parents (biologiques ou adoptifs). Il peut s'y opposer pour tous les autres types de donneurs.

### **Transplantation ABO-incompatible**

En absence de donneur vivant ABO compatible (ABOc) et HLA compatible (HLAc), de nouvelles méthodes existent pour permettre le don du vivant (*cf.* chapitre 7.6), mais elles sont actuellement très rarement utilisées en pédiatrie. En cas d'incompatibilité de groupe ABO, une transplantation ABO-incompatible (ABOi) peut être envisagée. Les résultats des greffes ABOi en pédiatrie ont été rapportés dans différents pays. Au Japon, aucune différence de taux de décès des patients ou de taux de perte de greffon n'était rapportée entre 102 transplantations ABOi et 788 ABOc [7]. De la même façon, au Royaume-Uni, la survie des greffons n'était pas différente en comparant 28 transplantations ABOi aux transplantations ABOc avec un suivi moyen de 6 ans [8]. Des études récentes, dont une en pédiatrie [9], rapportent également d'excellents résultats sans réalisation d'échanges plasmatiques ou d'immunoabsorption. L'obstacle principal à la transplantation ABOi est l'augmentation du risque infectieux et des complications iatrogènes comme les neutropénies.

En absence de donneur vivant ABOc, une transplantation ABOi peut être envisagée pour des receveurs pédiatriques ayant un mauvais accès à la transplantation à partir d'un donneur décédé malgré la mise en œuvre des priorités et dérogations possibles.

### **Don croisé en pédiatrie**

Le don croisé permet la réalisation de transplantations ABOc et HLAc lorsqu'un receveur n'a pas de donneur compatible dans son entourage (*cf.* chapitre 7.7). La survie rénale des transplantations réalisées par dons croisés est excellente et comparable à la survie rénale des transplantations à partir de donneurs vivants non apparentés. En Australie, il a même été démontré que le don croisé pouvait améliorer le matching HLA épitopique entre donneur et receveur [10]. Aux États-Unis, sur la période 2008-2019, 352 receveurs pédiatriques ont pu être transplantés via un programme de don croisé avec une survie de greffon comparable aux transplantations à partir de donneurs vivants non apparentés (données non publiées). En France, le



programme de don croisé inclut pour le moment un nombre limité de couples donneur-receveur et ne permet qu'un nombre marginal de transplantations chez l'adulte. Nous recommandons le recensement systématique des donneurs ABOi ou HLAi pour évaluer la faisabilité et l'impact potentiel du don croisé en pédiatrie.

### **Transplantation HLA-incompatible**

La transplantation avec un donneur contre lequel le receveur présente des anticorps anti-HLA (DSA – *Donor specific antibodies*) est plus problématique (cf. chapitre 7.5). Le risque de rejet humoral et de perte de greffon peut être évalué en fonction des résultats des crossmatchs en lymphocytotoxicité (LCT) et en cytométrie en flux (CMF), de la recherche de DSA et de la quantification de leur intensité. Le risque est maximal en cas de crossmatch positif en LCT, puis diminue progressivement de la façon suivante : crossmatch en LCT négatif et crossmatch en CMF positif ; crossmatch en LCT négatif et en CMF négatifs et présence de DSA sur sérum actuel ; crossmatch en LCT négatif et CMF négatif et présence de DSA sur sérum historique.

Une transplantation HLAi n'est envisageable que chez des patients hyperimmunisés sans autre possibilité d'accès à la greffe du fait de résultats en termes de survie rénale inférieurs aux transplantations HLA compatibles et de la nécessité de renforcer l'immunosuppression et donc de majorer le risque infectieux [11]. Une stratégie d'attente permettant la baisse de l'intensité de DSA et la négativation spontanée des crossmatchs peut permettre la réalisation d'une transplantation à moindre risque. L'utilisation de protocoles de désimmunisation active (échange plasmatique ou immunoabsorption, rituximab, imlifidase) doit être réservée à des patients n'ayant pas de perspective d'accès à la transplantation malgré une longue durée d'attente en dialyse.

## **8.2.2. Considérations chirurgicales : les vaisseaux multiples**

Malgré l'absence de données de la littérature sur ce point, il est généralement recommandé de ne pas utiliser de greffon avec des artères multiples chez les receveurs de moins de 15 kg. La seule étude disponible dédiée à cette question concerne une population pédiatrique plus âgée que ces petits receveurs (la moyenne d'âge des 90 cas avec artères multiples est de  $13,2 \pm 4,3$  ans), mais les auteurs ne trouvent pas de différence dans les résultats des greffes avec vaisseaux multiples [12]. Cependant, dans la série de Becker comportant 40 enfants de moins de 11 kg, certains d'entre eux avaient des donneurs avec deux artères et des anastomoses faites séparément [13]. Aikawa *et al.* [14] recommandent, en cas de deux artères de tailles suffisamment proches l'une de l'autre, de faire une reconstruction *ex vivo* avec une anastomose latéro-latérale des deux artères afin d'obtenir une seule artère permettant une seule anastomose.

En pratique, la décision d'accepter ou non une disposition vasculaire non modale revient aux chirurgiens qui feront la transplantation [14]. Même s'il n'y a pas de données précises dans la littérature, l'association de vaisseaux multiples, d'une disparité de poids ou de taille entre receveur et donneur et de la présence d'une thrombophilie devraient influencer la décision.

## **8.3. Aspects chirurgicaux et anesthésiques de la greffe rénale chez l'enfant de moins de 20 kg**

### **8.3.1. Particularités de la chirurgie chez le nourrisson**

La technique de la transplantation rénale n'est pas différente chez l'enfant de plus de 30 kg et chez l'adulte. Chez des enfants de moins de 20 kg, les particularités techniques tiennent principalement à la mise en place d'un greffon de taille adulte. Ces particularités et ce type de greffe ont été décrits dès les années 1970 et se sont développés à partir des années 1990 [15–19]. Les difficultés sont liées sur le plan anatomique à la disproportion entre la taille du greffon et l'espace disponible chez le receveur et entre les diamètres des vaisseaux du greffon et du receveur. Sur le plan hémodynamique, le débit sanguin du receveur doit s'adapter

au volume sanguin du greffon rénal adulte et permettre d'assurer un débit suffisant pour prévenir les risques liés à l'hypoperfusion du greffon (thrombose, non-fonction primaire).

Les transplantations avec un donneur vivant adulte sont considérées par la plupart des équipes comme envisageables à partir de 15 kg, même si elles sont réalisées par certaines équipes avant ce poids [20,21]. Les difficultés et les particularités techniques de ces transplantations chez les jeunes enfants nécessitent des équipes pédiatriques expérimentées avec une collaboration étroite entre chirurgiens transplantateurs, urologues pédiatres et anesthésistes en peropératoire, puis avec les réanimateurs et les néphrologues en postopératoires.

Les résultats des expériences monocentriques sont globalement bons :

- La série de l'équipe de Stanford, leader dans ce domaine, concerne 45 transplantations réalisées chez des enfants de moins de 15 kg entre 1991 et 1999, dont 64 % avec donneur vivant et 80 % avec des reins de taille adulte. La survie des patients et des greffons à 2 ans est de 100 % (un décès sans rapport avec la transplantation étant exclu). À 8 ans, la survie globale des patients et des greffons est respectivement de 89,6 % et 84,6 %. Un seul retard de reprise de fonction est survenu (2 %), mais aucun échec de greffe par thrombose, non-fonction primaire ou problème technique chirurgical [21].
- Dans l'expérience suédoise (Herthelius), qui concerne 50 transplantations chez des enfants de moins de 13 kg, dont 80 % avec donneur vivant, la survie des patients à 10 ans est de 88 % (82 % avant 1998 et 95 depuis 1998) et la survie des greffons de 82 % (75 % avant 1998 et 95 % après) [22].
- Goldsmith *et al.* au Royaume-Uni comparent les résultats obtenus chez 23 enfants de moins de 20 kg selon que le rapport du poids du donneur sur celui du receveur est supérieur ou inférieur à 4. Une perte de greffon a été observée dans chaque groupe, mais aucune différence n'a été observée dans l'incidence du retard de reprise de fonction du greffon, et dans la survie des patients et des greffons à un an [23]. Cependant, dans la cohorte française des enfants en MRCT avant 2 ans, un rapport de taille (cm) entre donneur et receveur supérieur à 2,2 est associé à une augmentation du risque de perte du greffon et de décès [24]. Par ailleurs, il a été montré que les gros greffons chez ces petits receveurs étaient en situation d'hypoperfusion et développaient des lésions de fibrose interstitielle, d'atrophie tubulaire et de sclérose glomérulaire avec une réduction de la masse rénale [25,26].

### **8.3.2. Anastomoses vasculaires**

Chez les enfants de moins de 15 kg recevant un rein de taille adulte, les vaisseaux du greffon sont d'un diamètre supérieur à celui des gros vaisseaux de l'abdomen et les anastomoses vasculaires sont faites plus haut sur l'aorte et la veine cave en termino-latéral en plaçant à chaque fois que possible le greffon à droite. Pour les enfants entre 15 et 30 kg, le niveau des anastomoses est déterminé par le chirurgien. Il sera d'autant plus haut que la disparité de taille est grande. La mise en place du greffon doit s'accompagner d'un alignement rigoureux des vaisseaux et, si besoin, de la recoupe de l'un d'eux pour éviter toute longueur excessive entraînant un risque de torsion ou de plicature [17,18,27–31]. Récemment, il a été proposé de faire passer l'artère du greffon sous la veine cave inférieure pour éviter sa compression [32].

### **8.3.3. La voie d'abord**

Historiquement, les transplantations rénales avec des reins de taille adulte chez des enfants de moins de 15 kg étaient faites avec un abord intrapéritonéal pour avoir plus de place et éviter la compression du greffon [17,20,27]. Une laparotomie avec une incision sur la ligne médiane permet de raccourcir le temps opératoire avec un accès rapide au rétropéritoine et aux gros vaisseaux après mobilisation du côlon droit. Mais cet abord s'accompagne d'un nombre plus élevé de complications de type iléus ou hernies et présente les inconvénients de contre-indiquer la dialyse péritonéale et d'empêcher de réaliser facilement une biopsie du greffon.

Depuis une vingtaine d'années, l'utilisation de l'abord extrapéritonéal s'est largement répandue dans cette population. Cette technique utilise l'abord classique avec une incision transverse oblique de la région sous-

costale jusqu'au-dessus du pli inguinal. Le péritoine est mobilisé à partir de la paroi abdominale antérolatérale et postérieure, exposant les muscles postérieurs et les gros vaisseaux.

Les études comparant ces deux techniques n'ont pas trouvé de différences dans les résultats : Heap *et al.* (Manchester, Royaume-Uni) ont comparé l'évolution postopératoire chez 30 enfants de moins de 6 ans, 18 faites avec un abord intrapéritonéal, 12 faites avec un abord extrapéritonéal (EP) [33] et Aoki a comparé chez des receveurs de moins de 15 kg recevant un rein de donneur vivant, 63 enfants avec un abord intrapéritonéal (groupe IP) et 38 avec un abord extrapéritonéal (groupe EP). Ce dernier a observé plus de complications chirurgicales dans le groupe IP (39 % *versus* 6 %), mais pas de différence sur le long terme : la survie des patients à 1, 5, et 10 ans était, respectivement, de 98 %, 96 % et 96 % pour l'ensemble des enfants, de 97 %, 95 %, et 95 % dans le groupe IP et 100 %, 97 %, et 97 % dans le groupe EP, sans différence significative. Les survies des greffons sont comparables (90 % à 10 ans dans le groupe IP *versus* 98 % dans le groupe EP) [34]. Enfin, dans l'expérience de l'équipe de Hanovre concernant des enfants de moins de 11 kg, les 13 enfants transplantés avant 1993 ont eu un abord transpéritonéal, les 25 transplantés après cette date un abord extrapéritonéal et 40 % avaient un donneur vivant. La survie globale des patients à 1, 5, 10 et 15 ans était, respectivement, de 93 %, 90 %, 90 % et 87 %. La survie globale des greffons à 1, 5, 10 et 15 ans était, respectivement, de 90 %, 80 %, 66 % et 56 %. Il n'y avait pas de différence significative entre donneurs décédés et donneurs vivants [13]. Récemment, une équipe américaine a décrit une technique modifiée de l'abord extrapéritonéal pour ces petits receveurs d'un rein d'adulte. Cette technique mobilise en bloc le rein natif et le foie [35].

Actuellement, malgré la tendance à utiliser majoritairement la voie extrapéritonéale, les attitudes varient d'une équipe à l'autre et la voie intrapéritonéale reste souvent recommandée pour les enfants de moins de 10 kg.

#### **8.3.4. La fermeture de la paroi**

L'espace disponible pour un rein de taille adulte chez un nourrisson peut présenter un problème. Pour éviter les problèmes de pression et de circulation, il est parfois plus sûr de fermer le fascia quelques jours après l'opération primaire. Dans certains cas, pour éviter le risque de compression du greffon en raison de l'inadéquation entre la taille du greffon et celle du receveur, la fermeture de la plaie est effectuée à l'aide d'une plaque résorbable avec fermeture secondaire de la peau. La possibilité d'une compression externe du rein et de sa vascularisation pouvant conduire à la perte du greffon a été rapportée seulement récemment dans la littérature et est probablement sous-estimée. L'incidence de cette situation dite de « syndrome compartimental » est estimée entre 1 et 2 %, sans données spécifiquement dédiées aux problèmes des nourrissons avec un rein d'adulte [36].

D'un grand apport, le contrôle par échographie rénale avec doppler de la perfusion du greffon après la fermeture de la paroi, au bloc opératoire, est recommandé. Il permet de vérifier l'absence de plicature des vaisseaux, l'absence de compression excessive du greffon et peut conduire à repositionner le greffon ou à fermer la paroi sur une plaque pour éviter un syndrome compartimental avec un risque de thrombose des vaisseaux du greffon [37–39]. La mesure de la pression vésicale peut également constituer un apport diagnostique de ce syndrome [39].

#### **8.3.5. Particularités de la prise en charge anesthésique et postopératoire**

Une prise en charge hémodynamique spécifique à la transplantation rénale est nécessaire. Son principe est d'amener le patient au déclampage dans un état d'hypervolémie permettant une bonne perfusion du greffon. En règle générale, ces objectifs sont obtenus sans difficulté chez les grands enfants et en l'absence de disparité importante de poids et de taille entre donneur et receveur. La gestion hémodynamique des jeunes enfants de moins de 20 kg recevant des reins d'adultes est, en revanche, très délicate. Un rein d'adulte aspire au déclampage un volume sanguin l'ordre de 200 ml pouvant représenter plus d'un tiers de la masse sanguine du receveur. Le débit sanguin d'une artère rénale chez l'adulte est de l'ordre de 500 ml/min (10 % du débit cardiaque), alors que le débit cardiaque d'un nourrisson d'un an est de l'ordre de 1,5 l/min. Les travaux de l'équipe de Salvatierra à Stanford ont montré que le débit aortique des receveurs, et donc le débit cardiaque,

devait doubler pour permettre d'atteindre le débit de l'artère rénale du donneur avec l'obligation d'un remplissage vasculaire massif pour permettre cet objectif au déclampage avec une bonne perfusion du greffon. Il faudra maintenir au mieux cette perfusion en postopératoire malgré la baisse du débit observée après la période postopératoire. Un remplissage insuffisant peut conduire à une thrombose de l'artère du greffon ou à une non-fonction primaire du greffon et augmente le risque de retard de fonction. À long terme, il est responsable de lésions ischémiques du greffon dont la taille diminue [25,26].

Malgré l'absence de consensus et des attitudes différentes d'une équipe à l'autre [40], les publications récentes permettent de dégager les principales modalités de cette prise en charge [41–45] :

- Le remplissage vasculaire est guidé par le monitoring continu du débit cardiaque avec objectifs protocolisés par cristalloïdes (sérum physiologique et Ringer lactate principalement), albumine à 5 % et culot globulaire si Hb < 7 g/dl, avec pour objectifs une pression artérielle moyenne de 65 à 70 mmHg, un iSV autour de 15 % de sa valeur maximale, un rein turgescent à l'appréciation du chirurgien et un index cardiaque multiplié par 2.
- Le volume de remplissage en peropératoire est en moyenne de 100 ml/kg avec une prise de poids de 10 à 20 %. Il doit se poursuivre après déclampage, puis en postopératoire. Le recours à des amines vasopressives est fréquemment utilisé pour les receveurs les plus petits (10 à 15 kg) afin d'atteindre les objectifs d'élévation de la pression artérielle (dopamine sans effet, noradrénaline en continu, éphédrine en bolus). L'effet bénéfique de l'amélioration hémodynamique sur la perfusion rénale, qui contrebalance l'effet négatif des amines vasopressives sur les organes, est discuté.
- Un monitoring de la pression artérielle sanglante est systématique. La mesure de la pression veineuse centrale n'est pas recommandée par les sociétés savantes [46]. La mesure continue du débit cardiaque par doppler transœsophagien semble être le monitoring le mieux adapté pour évaluer l'hémodynamique peropératoire chez l'enfant [47].
- Une anticoagulation par héparine non fractionnée ou héparine de bas poids moléculaire est recommandée et mise en place en peropératoire par certaines équipes.
- Une pression artérielle élevée doit être maintenue en postopératoire pendant 2 à 10 jours. Une hydratation importante est ensuite maintenue par une supplémentation hydrosodée par sonde nasogastrique ou gastrostomie (2,5 l/m<sup>2</sup>/j avec 8 à 10 mmol de Na/kg/j pendant 6 mois à 1 an) [25].
- Une anticoagulation postopératoire est recommandée avec des modalités variables selon les équipes (HNF, HBPM, antiagrégants) et une durée de l'ordre de 15 jours à un mois post-transplantation [48,49].

## Références

1. Walker RC, Naicker D, Kara T, Palmer SC. Children's experiences and expectations of kidney transplantation: A qualitative interview study. *Nephrology*. juin 2019;24(6):647-653.
2. Amaral S, Sayed BA, Kutner N, Patzer RE. Preemptive kidney transplantation is associated with survival benefits among pediatric patients with end-stage renal disease. *Kidney Int*. nov 2016;90(5):1100-1108.
3. Tjaden LA, Grootenhuys MA, Noordzij M, Groothoff JW. Health-related quality of life in patients with pediatric onset of end-stage renal disease: state of the art and recommendations for clinical practice. *Pediatr Nephrol*. oct 2016;31(10):1579-1591.
4. Prezelin-Reydit M, Madden I, Macher MA, Salomon R, Sellier-Leclerc AL, Roussey G, et al. Preemptive Kidney Transplantation Is Associated With Transplantation Outcomes in Children: Results From the French Kidney Replacement Therapy Registry. *Transplantation*. févr 2022;106(2):401-411.
5. Agence de la biomédecine. Rapport Médical et Scientifique 2022. Organes - Greffe rénale pédiatrique [En ligne]. 2022. Disponible: <https://rams.agence-biomedecine.fr/greffe-renale-pediatrique-0>
6. Loi n° 2021-1017 du 2 août 2021 relative à la bioéthique. 2021-1017. 2 août 2021
7. Hattori M, Mieno M, Shishido S, Aikawa A, Ushigome H, Ohshima S, et al. Outcomes of Pediatric ABO-incompatible Living Kidney Transplantations From 2002 to 2015: An Analysis of the Japanese Kidney Transplant Registry. *Transplantation*. nov 2018;102(11):1934-1942.
8. Hew EY, Kessar N, Stojanovic J, Jones H, Christian M, Edwards A, et al. Successful ABO and HLA incompatible kidney transplantation in children in the UK. *Pediatr Nephrol*. févr 2023;38(2):529-535.
9. Kawamura T, Hamasaki Y, Takahashi Y, Hashimoto J, Kubota M, Muramatu M, et al. ABO-incompatible pediatric kidney transplantation without antibody removal. *Pediatr Nephrol*. janv 2020;35(1):95-102.

10. Sypek MP, Alexander SI, Cantwell L, Ierino FL, Ferrari P, Walker AM, et al. Optimizing Outcomes in Pediatric Renal Transplantation Through the Australian Paired Kidney Exchange Program. *Am J Transplant.* févr 2017;17(2):534-541.
11. Orandi BJ, Garonzik-Wang JM, Massie AB, Zachary AA, Montgomery JR, Van Arendonk KJ, et al. Quantifying the risk of incompatible kidney transplantation: a multicenter study. *Am J Transplant.* juil 2014;14(7):1573-1580.
12. O'Kelly F, Lorenzo AJ, Zubi F, De Cotiis K, Farhat WA, Koyle MA. The impact of multiple donor renal arteries on perioperative complications and allograft survival in paediatric renal transplantation. *J Pediatr Urol.* août 2021;17(4):11p.
13. Becker T, Neipp M, Reichart B, Pape L, Ehrich J, Klempnauer J, et al. Paediatric kidney transplantation in small children-- a single centre experience. *Transpl Int.* mars 2006;19(3):197-202.
14. Aikawa A, Muramatsu M, Takahashi Y, Hamasaki Y, Hashimoto J, Kubota M, et al. Surgical Challenge in Pediatric Kidney Transplant Vascular Anastomosis. *Exp Clin Transplant.* mars 2018;16 (Suppl 1):14-19.
15. Najarian JS, Simmons RL, Tallent MB, Kiehlstrand CM, Buselmeier TJ, Vernier RL, et al. Renal transplantation in infants and children. *Ann Surg.* oct 1971;174(4):583-601.
16. Najarian JS, Frey DJ, Matas AJ, Gillingham KJ, So SS, Cook M, et al. Renal transplantation in infants. *Ann Surg.* sept 1990;212(3):353-367.
17. Chavers B, Najarian JS, Humar A. Kidney transplantation in infants and small children. *Pediatr Transplant.* nov 2007;11(7):702-708.
18. Jalanko H, Mattila I, Holmberg C. Renal transplantation in infants. *Pediatr Nephrol.* mai 2016;31(5):725-735.
19. Dharnidharka VR, Fiorina P, Harmon WE. Kidney transplantation in children. *N Engl J Med.* 7 août 2014;371(6):549-558.
20. Tydén G, Berg U, Bohlin AB, Sandberg J. Renal transplantation in children less than two years old. *Transplantation.* févr 1997;63(4):554-558.
21. Millan MT, Sarwal MM, Lemley KV, Yorgin P, Orlandi P, So S, et al. A 100% 2-year graft survival can be attained in high-risk 15-kg or smaller infant recipients of kidney allografts. *Arch Surg.* sept 2000;135(9):1063-1069.
22. Herthelius M, Celsi G, Edström Halling S, Krmar RT, Sandberg J, Tydén G, et al. Renal transplantation in infants and small children. *Pediatr Nephrol.* janv 2012;27(1):145-150.
23. Goldsmith PJ, Asthana S, Fitzpatrick M, Finlay E, Attia MS, Menon KV, et al. Transplantation of adult-sized kidneys in low-weight pediatric recipients achieves short-term outcomes comparable to size-matched grafts: Transplantation of adult-sized kidneys in low-weight pediatric recipients. *Pediatric Transplantation.* nov 2010;14(7):919-924.
24. Hogan J, Pietrement C, Sellier-Leclerc AL, Louillet F, Salomon R, Macher MA, et al. Infection-related hospitalizations after kidney transplantation in children: incidence, risk factors, and cost. *Pediatr Nephrol.* déc 2017;32(12):2331-2341.
25. Salvatierra O & Sarwal M. Renal perfusion in infant recipients of adult-sized kidneys is a critical risk factor. *Transplantation.* 15 août 2000;70(3):412-413.
26. Naesens M, Kambham N, Concepcion W, Salvatierra O, Sarwal M. The evolution of nonimmune histological injury and its clinical relevance in adult-sized kidney grafts in pediatric recipients. *Am J Transplant.* nov 2007;7(11):2504-2514.
27. Salvatierra O, Singh T, Shifrin R, Conley S, Alexander S, Tanney D, et al. Successful transplantation of adult-sized kidneys into infants requires maintenance of high aortic blood flow. *Transplantation.* oct 1998;66(7):819-823.
28. Donati-Bourne J, Roberts HW, Coleman RA. Donor-recipient size mismatch in paediatric renal transplantation. *J Transplant.* févr 2014;2014:1-5.
29. Etesami K, Hogen R, Lestz R. Pediatric kidney transplantation, a technical update. *Curr Opin Organ Transplant.* août 2021;26(4):356-359.
30. Torricelli FCM, Watanabe A, Piovesan AC, David-Neto E, Nahas WC. Urologic issues in pediatric transplant recipients. *Transl Androl Urol.* avr 2019;8(2):134-140.
31. Oomen L, Bootsma-Robroeks C, Cornelissen E, de Wall L, Feitz W. Pearls and Pitfalls in Pediatric Kidney Transplantation After 5 Decades. *Front Pediatr.* 2022;10:23p.
32. Gomes AL, Koch-Nogueira PC, de Camargo MFC, Feltran L de S, Baptista-Silva JCC. Vascular anastomosis for paediatric renal transplantation and new strategy in low-weight children. *Pediatr Transplant.* juin 2014;18(4):342-349.
33. Heap SL, Webb NJA, Kirkman MA, Roberts D, Riad H. Extraperitoneal renal transplantation in small children results in a transient improvement in early graft function. *Pediatr Transplant.* juin 2011;15(4):362-366.
34. Aoki Y, Satoh H, Sato A, Morizawa Y, Hamada R, Harada R, et al. Long-term outcomes of living-donor kidney transplant children weighing less than 15 kg: Comparison of the surgical approach. *J Pediatr Urol.* août 2021;17(4):1-8.
35. Alameddine M, Jue JS, Morsi M, Gonzalez J, Defreitas M, Chandar JJ, et al. Extraperitoneal pediatric kidney transplantation of adult renal allograft using an en-bloc native liver and kidney mobilization technique. *BMC Pediatr.* nov 2020;20(1):7p.
36. Pleass H. Adult kidneys shrink to fit paediatric recipients. *Transpl Int.* août 2020;33(8):863-864.
37. Herz DB, McLorie GA, Hafez AT, Rodgers-Herz C, El-Ghoneimi A, Shuckett B, et al. High resolution ultrasound characterization of early allograft hemodynamics in pediatric living related renal transplantation. *J Urol.* nov 2001;166(5):1853-1858.
38. Gander R, Asensio M, Royo GF, Molino JA, García L, Madrid A, et al. Vascular thrombosis in pediatric kidney transplantation: Graft survival is possible with adequate management. *J Pediatr Urol.* juin 2018;14(3):222-230.

39. Fontana I, Bertocchi M, Centanaro M, Varotti G, Santori G, Mondello R, et al. Abdominal compartment syndrome: an underrated complication in pediatric kidney transplantation. *Transplant Proc.* sept 2014;46(7):2251-2253.
40. Marsac L, Michelet D, Sola C, Didier-Vidal A, Combet S, Blanc F, et al. A survey of the anesthetic management of pediatric kidney transplantation in France. *Pediatr Transplant.* sept 2019;23(6):1-7.
41. Taylor K, Kim WT, Maharramova M, Figueroa V, Ramesh S, Lorenzo A. Intraoperative management and early postoperative outcomes of pediatric renal transplants. *Paediatr Anaesth.* oct 2016;26(10):987-991.
42. Michelet D, Brasher C, Marsac L, Zanoun N, Assefi M, Elghoneimi A, et al. Intraoperative hemodynamic factors predicting early postoperative renal function in pediatric kidney transplantation. *Paediatr Anaesth.* sept 2017;27(9):927-934.
43. Lee CC, Chan OW, Lai MY, Hsu KH, Wu TW, Lim WH, et al. Incidence and outcomes of acute kidney injury in extremely-low-birth-weight infants. *PLoS One.* 2017;12(11):1-14.
44. Voet M, Nusmeier A, Lerou J, Luijten J, Cornelissen M, Lemson J. Cardiac output-guided hemodynamic therapy for adult living donor kidney transplantation in children under 20 kg: A pilot study. *Paediatr Anaesth.* sept 2019;29(9):950-958.
45. Voet M, Cornelissen EAM, van der Jagt MFP, Lemson J, Malagon I. Perioperative anesthesia care for the pediatric patient undergoing a kidney transplantation: An educational review. *Paediatr Anaesth.* nov 2021;31(11):1150-1160.
46. Vallet B, Blanloeil Y, Cholley B, Orliaguet G, Pierre S, Tavernier B, et al. Stratégie du remplissage vasculaire périopératoire. *Ann Fr Anesth Reanim.* juin 2013;32(6):454-462.
47. Julien F, Hilly J, Sallah TB, Skhiri A, Michelet D, Brasher C, et al. Plethysmographic variability index (PVI) accuracy in predicting fluid responsiveness in anesthetized children. *Paediatr Anaesth.* juin 2013;23(6):536-546.
48. Buder K, Zirngibl M, Bapistella S, Nadalin S, Tönshoff B, Weitz M, et al. Current practice of antithrombotic prophylaxis in pediatric kidney transplantation-Results of an international survey on behalf of the European Society for Paediatric Nephrology. *Pediatr Transplant.* nov 2020;24(7):1-11.
49. Al Midani A, Rudarakanchana N, Nagra A, Fidan K, Tugtepe H, Matthias M, et al. Low-Dose Aspirin Reduces the Rate of Renal Allograft Thrombosis in Pediatric Renal Transplant Recipients. *Exp Clin Transplant.* avr 2020;18(2):157-163.