
Transplantation rénale à partir de donneur vivant : où en sommes nous ?

M.O. BITKER, B. BARROU, E. VAN GLA-
BEKE, Ch. CHATELAIN, F. RICHARD
Service d'Urologie et de Transplantation Réno-pancréatique
GH Pitié-Salpêtrière – Paris

Correspondance :
Pr MO Bitker
mo.bitker@psl.ap-hop-paris.fr

Résumé

En France en 2002, l'activité de transplantation rénale à partir de donneur vivant représente 4,8 % des transplantations rénales : cette proportion est stable depuis 1975 malgré la pénurie d'organes prélevés chez des patients en mort encéphalique et l'augmentation régulière de l'âge de ces donneurs. Seules 50 % des 36 équipes de transplantation rénale pratiquent ce type d'activité et cinq groupes totalisent à eux seuls 55 % des 108 transplantations rénales réalisées à partir de donneurs vivants en 2002. Pourtant l'avantage pour les receveurs est actuellement bien reconnu, la durée de demi-vie des greffons étant de 12 ans pour les organes prélevés chez des patients en mort encéphalique, de 20 ans lorsque le donneur apparenté est HLA semi-identique et de 36 ans lorsqu'il est HLA identique. Dans notre pays, la limitation du recours au donneur vivant est essentiellement liée à un cadre législatif restreignant le prélèvement au couple donneur-receveur parents au premier degré et à la crainte de voir se développer chez le donneur des pathologies médicales ou chirurgicales obérant son avenir. Pourtant l'ensemble de la littérature médicale des quinze dernières années démontre de manière indiscutable, en dehors du risque péri opératoire chiffré à 0,03 %, l'absence d'effet délétère à moyen et long terme du don d'un rein. Les discussions concernant la greffe rénale à partir de donneur vivant sont actuellement centrées sur le plan chirurgical, au débat comparant les avantages et inconvénients respectifs des prélèvements par voie incisionnelle ou coelioscopique et, sur le plan éthique, par les propositions d'élargissement du pool des donneurs actuellement soumises aux législateurs. Enfin, la revue de la littérature concernant l'avenir des donneurs met en évidence l'insuffisance du suivi : en effet, seuls 50 % des donneurs consultent régulièrement pour le suivi de leur rein unique.

Mots clés : Transplantation hépatique / donneur vivant / transplantation à partir de donneur vivant

Données statistiques

L'activité de transplantation rénale en France a été en progression constante depuis le début des années 50 jusqu'à l'année 1991 au cours de laquelle près de 2000 transplantations rénales étaient réalisées, dont environ 2% à partir de donneurs vivants (7).

Au début de la décennie 90, la conjonction de l'affaire du sang contaminé et du prélèvement de cornées chez un adolescent en mort encéphalique conduit à une diminution du nombre d'organes disponibles, et fait régresser le

Abstract

Kidney transplantation from living donors : where do we stand ?

In 2002, in France 4.8% of kidney transplants were harvested from living donors. Despite the penury of organs from brain death donors and the steady growth of the average age of donors, this percentage has remained stable since 1975.

Only 50% of the 36 French kidney transplantation teams perform that kind of surgery, considering that 5 teams performed 55% of the 108 kidney transplantations from living donors performed in 2002.

However, the benefit of such a surgery is now generally acknowledged for the recipient. Indeed, the estimation of graft half-lifetime is 12 years in case of organs from brain death donors, 20 years in case of organs from a semi-identical HLA relative, and 36 years in case of organs from an HLA identical sibling.

In our country, transplantation performed from living donors has been limited mostly because of a very constraining legal procedure limiting transplantations to direct relatives, and because of the fear that donors may later develop medical or surgical pathologies with a risk of threatening their future health.

However, all research papers and studies over the past fifteen years have demonstrated that apart from perioperative mortality (0,03%), there is neither mid-term nor long-term negative effect to donate a kidney.

As far as kidney transplantation from living donors is concerned, the debates currently focus on the surgical issue of comparing the benefits and drawbacks of both incisional and coelioscopic surgery.

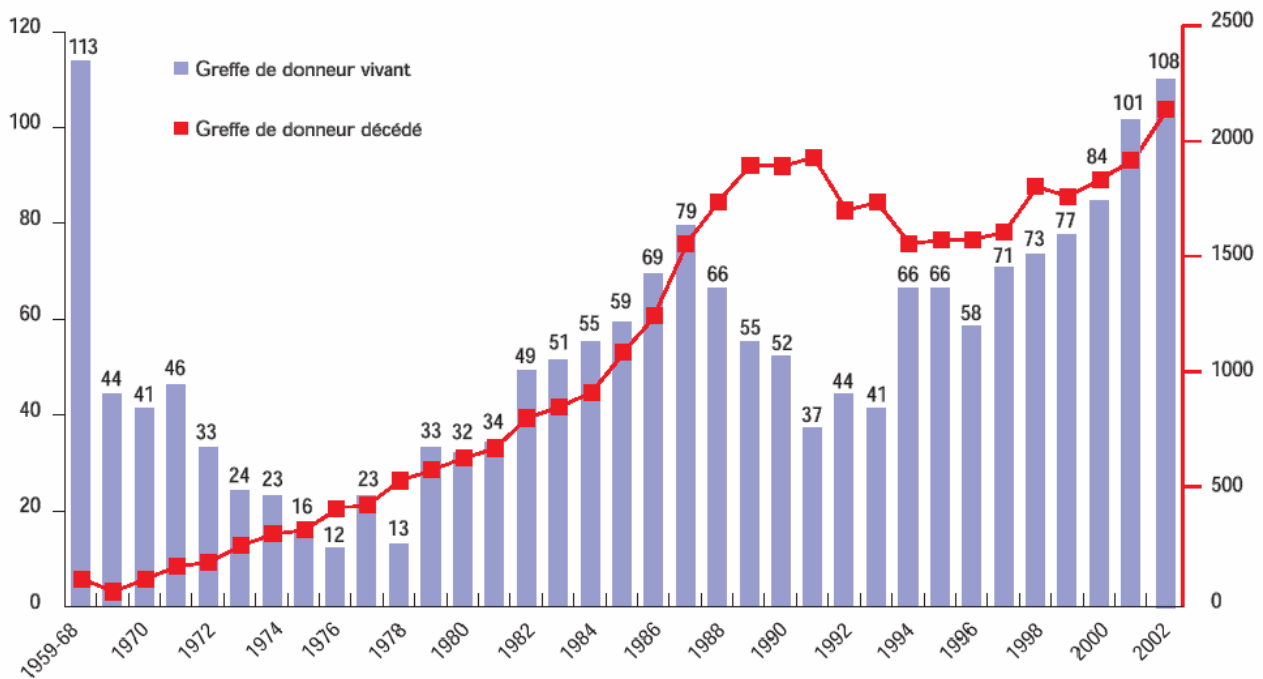
The ethical debate focuses on the propositions made to the legal system to extend the pool of potential donors. The review of the research studies examining the future of donors emphasizes the global insufficiency of their follow-up, only 50% of them having a regular check up on their single kidney.

Key words : kidney transplantation / living donation / transplantation from living donors.

nombre de transplantations rénales aux alentours de 1600 annuelles alors que les besoins évalués restent très largement supérieurs à 2000 transplantations par an.

Parmi les alternatives proposées pour faire face à cette pénurie de reins transplantables, la transplantation à

Evolution de la transplantation rénale en France depuis 1959 (source EFG)



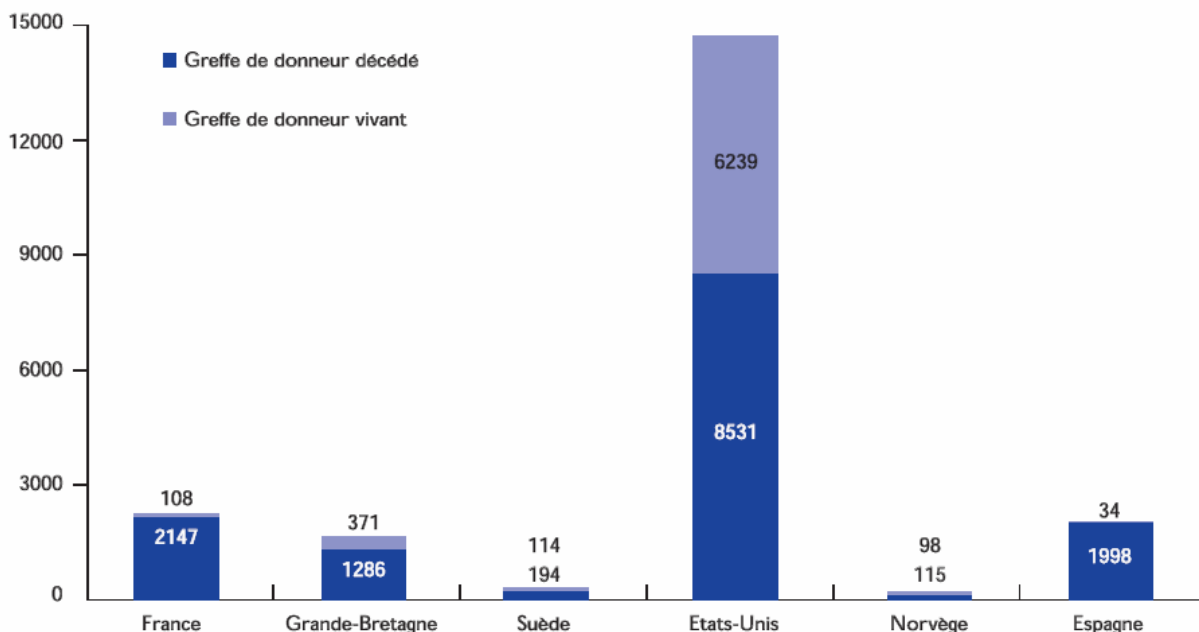
partir de donneur vivant représente très certainement celle la plus à même de fournir les meilleurs organes dans le délai le plus court et avec les meilleures chances de succès à moyen et long terme. Elle permet par ailleurs la transplantation rapide des patients hautement immunisés dès lors qu'il existe un donneur HLA identique.

A partir de 1998, la transplantation rénale à partir de patients en mort encéphalique a retrouvé une courbe ascendante pour permettre la transplantation d'environ 2200 patients par an en 2002. L'activité de transplantation rénale à partir de donneur vivant a connu une

courbe identique, mais en 2002 la transplantation rénale à partir de donneur vivant ne représentait que 4,8% de l'activité de transplantation rénale dans notre pays.

La comparaison avec les autres pays montre le retard de la France dans ce domaine puisque aux Etats Unis, en Norvège et en Suède, la transplantation rénale à partir de donneurs vivants représente respectivement environ 60 et 40% de l'activité de transplantation. En Grande Bretagne 20% des transplantations rénales sont réalisées à partir d'un don du vivant. Seule, l'Espagne a très peu recours à ce type de transplantation puisque celle-ci ne représente que 34 transplantations pour les 2000 gestes réalisés en 2002 (7,13).

Pourcentage de l'activité de transplantation rénale à partir de donneurs vivants selon les pays (source EFG)



L'analyse de l'activité en France révèle que seules 50% des équipes (19 sur 38) ont recours aux donneurs vivants dans le cadre de leur activité de transplantation et que seuls 3 groupes ont fait plus de 10 transplantations rénales à partir de donneurs vivants en 2002. Cinq équipes assurent 55% de l'ensemble de l'activité de ce type (7).

Les obstacles rencontrés dans notre pays sont probablement de deux ordres :

d'une part culturels, du fait de la tradition de gestion par les équipes néphrologiques des patients transplantés ayant probablement conduit, notamment au décours des travaux de Barry BRENNER, à des craintes concernant les conséquences à moyen et long terme de la néphrectomie chez le donneur,

d'autre part législatifs, la loi bioéthique de 1994, ayant limité jusqu'à sa révision publiée au Journal Officiel du 7 août 2004 les possibilités de transplantation à partir de donneur vivant aux seuls apparentés au premier degré, la justification de l'urgence en matière de transplantation rénale étant difficile à mettre en avant alors que le recours à la dialyse est aisé en France.

Résultats obtenus chez le receveur

Les résultats publiés comparant le devenir des receveurs ayant reçu soit un rein prélevé chez un patient décédé, soit un rein prélevé chez un donneur vivant sont pourtant largement en faveur de cette deuxième possibilité puisque le pourcentage de greffons toujours fonctionnels à 5 ans est de 79,7% lorsque l'organe a été prélevé chez un patient en mort encéphalique et de 87,9% lorsqu'il l'a été chez un donneur vivant (7).

L'expression de ces résultats en terme de demi-vie (période à laquelle 50% des greffons sont encore fonctionnels) est encore plus explicite puisque la demi-vie moyenne d'un greffon prélevé chez un donneur décédé est évalué aux environs de 12 ans alors qu'elle est de 18 ans pour les reins HLA semi-identiques ou prélevés chez des patients non génétiquement apparentés et de 30 ans pour les reins HLA-identiques.

Devenir du donneur

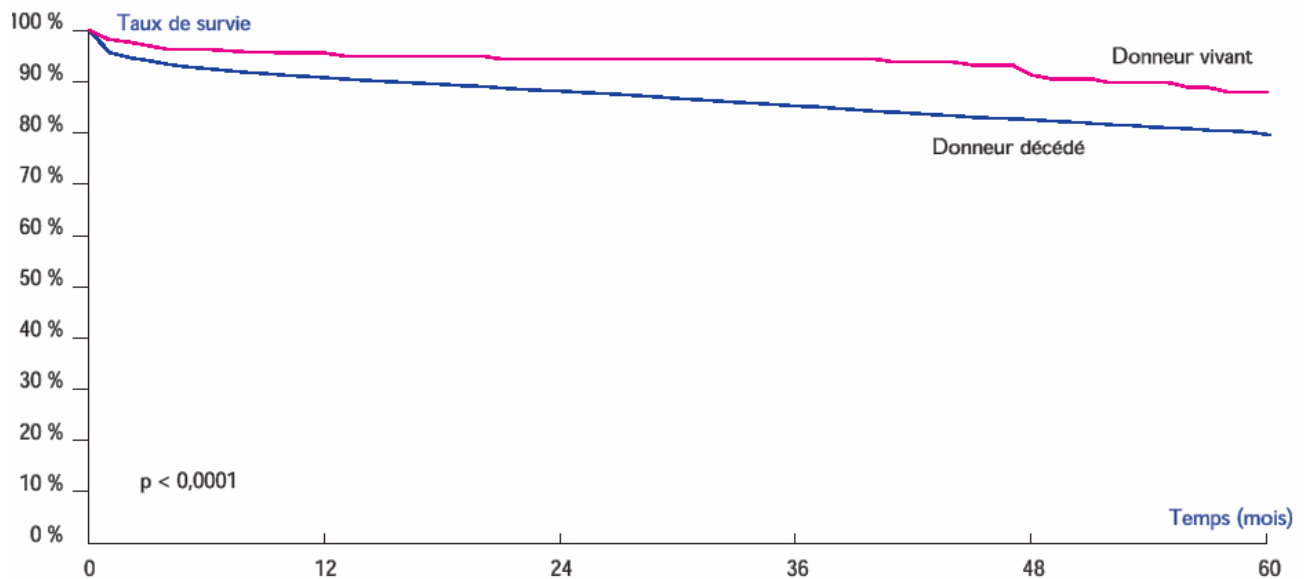
Les inconvénients pour le donneur et le devenir de celui-ci ont fait l'objet de nombreuses publications au cours de la décennie 1990, les avantages pour le receveur d'être transplanté par un rein prélevé chez un donneur vivant pouvant être considérés comme acquis.

Mortalité

La mortalité du donneur vivant a été chiffrée sur une méta-analyse en 1992 à 3/10 000 (12) et en 1997 FEHRMAN-EKHOLM (9) ont mis en évidence une meilleure survie des donneurs à 20 ans de la néphrectomie (85 vs 66%), le biais étant manifestement une sélection au départ, seuls les membres de la fratrie indemnes de toute autre pathologie ayant été choisis pour faire l'objet d'une néphrectomie pour don d'organe.

Plus récemment, MATAS (11), dans une étude sur 171 centres américains, rapporte l'absence de mortalité parmi plus de 5000 néphrectomies pour don d'organe réalisées par voie incisionnelle alors qu'il existe dans l'autre groupe de 5000 donneurs prélevés par les technique utilisant la coelioscopie deux décès et un état végétatif. Ces résultats doublant le taux de mortalité sur 10828 donneurs prélevés pour la mener à 6 pour 10 000, devraient dans ce

Résultats de la transplantation rénale selon l'origine du greffon source EFG)



Origine du greffon	Effectif	Taux de survie à 1 an	Taux de survie à 3 ans	Taux de survie à 5 ans
donneurs décédés	10527	90,9 % (90,3 % -91,4 %)	85,3 % (84,5 % -86,1 %)	79,7 % (78,6 % -80,8 %)
donneurs vivants	464	95,4 % (93,4 % -97,4 %)	94,2 % (91,9 % -96,5 %)	87,9 % (83,2 % -92,5 %)

domaine si particulier faire réévaluer de manière objective les risques et aléas de la chirurgie laparoscopique.

Morbidité

Le syndrome de réduction néphronique décrit en 1982 par Barry BRENNER chez l'animal et dans quelques observations particulières chez l'homme ne semble en réalité pas avoir d'existence clinique réelle parmi les populations de donneurs étudiées avec des reculs de 5 à 30 ans (3,8,12). Néanmoins, de 1967 à 2002, alors que 50 000 rénales à partir de donneurs vivants étaient réalisées aux Etats Unis, 56 patients inscrits sur la liste d'attente avaient été au préalable des donneurs de reins pour un des membres de leurs entourages (6). L'insuffisance des données collectées ne permet pas de faire la part de ce qui peut être attribuable à l'évolution ultérieure sur un rein unique d'une pathologie familiale ou de l'apparition réelle d'une néphropathie sur rein unique, conséquence dès lors de la néphrectomie préalable.

Les séquelles du don d'organe semblent en réalité être surtout pariétales, qu'elles soient esthétiques ou fonctionnelles et ont été rapportées par plusieurs équipes à la fin des années 90. Leur incidence est de l'ordre de 8 à 10% (10).

Problématique en 2004

Trois questions restent actuellement en suspens dans notre pays :

Bioéthique

La révision de la loi bioéthique promulguée en 1994 et ceci pour une durée de cinq ans s'est fait attendre.

La révision qui devait avoir lieu en 1999, puis en 2003 n'a été promulguée que le 6 août 2004 et élargit considérablement les possibilités de recours au don du vivant.

Il n'est pas inutile de rappeler la position de la Société Francophone de Transplantation, telle qu'elle est rédigée dans le compte rendu de ses Assises de 1998 (1), sous la forme du souhait de voir s'élargir les possibilités de transplantation à partir de donneurs vivants au-delà du lien génétique au premier degré vers les grands-parents et les conjoints, la position étant beaucoup plus restrictive pour l'autoriser au-delà.

Très récemment, en mai 2004, l'Académie de Médecine, s'est très clairement prononcée en faveur d'une extension beaucoup plus large, permettant au sein de la famille des transplantations entre parents au 2^{ème}, au 3^{ème} voire au 4^{ème} degré et même en dehors du lien génétique.

Qu'il s'agisse de la Société Francophone de Transplantation ou des propositions de l'Académie de Médecine, celles-ci n'étaient cependant valides que sous couvert de l'avis d'un comité de sages ou d'experts.

La loi du 6 août 2004 dont les décrets d'application sont en cours de rédaction autorise la greffe à partir des parents et reprend les propositions de l'Académie de médecine en les élargissant par dérogation sous réserve de l'avis d'un comité d'experts aux membres de la fratrie, conjoints, époux des parents, cousins germains,

oncles, tantes, grand parents et aux personnes pouvant faire la preuve de plus de deux ans de vie commune.

Technique du prélèvement rénal

Les avantages et inconvénients respectifs des techniques de prélèvement rénal, classiques par voie incisionnelle ou de celles utilisant la voie laparoscopique, qu'il s'agisse de coelioscopie pure, de coelioscopie avec assistance manuelle voire même de l'utilisation des nouvelles techniques de robotique sont en cours d'évaluation.

Un vaste travail australien publié en 2003 (2) comportant une analyse de la littérature à cette date, ne permet pas de conclure, même s'il apparaît clair que les techniques coelioscopiques, même si elles sont plus longues, plus onéreuses pour la société, ont pour avantages d'être moins douloureuses en post-opératoires immédiat et permettent une reprise plus précoce des activités professionnelles des donneurs. Cette absence de recommandation doit être maintenant tempérée par la publication de MATAS (11) de juillet 2003 car, outre les deux décès et l'état végétatif chronique tous dans le groupe coelioscopie, le taux de reprises chirurgicales comme le taux de complications chirurgicales n'ayant pas nécessité de reprises et de réadmissions après la sortie de l'Hôpital, étaient significativement plus élevés dans le groupe coelioscopique.

Suivi des donneurs

Le suivi des donneurs a fait l'objet de recommandations, notamment par l'Association Britannique de Transplantation (4). Celle-ci recommande un suivi annuel à vie, comprenant, outre la mesure de la pression artérielle, la recherche d'une protéinurie des 24 heures et le dosage de la créatinine plasmatique. Les propositions sont moins claires quant à la nécessité d'une échographie rénale annuelle du rein unique restant, mais le rapport récent d'une tumeur survenue 35 ans après un don d'organe et ayant pu être traitée par tumorectomie plaide en faveur de ce mode de surveillance (5).

L'ensemble des équipes est unanime sur la nécessité de création d'un registre des donneurs (1, 4, 10, 13). Néanmoins, malgré ces recommandations, seuls 50% des centres britanniques respectent ces recommandations. Ces chiffres, montrant le caractère imparfait du suivi du donneur, sont retrouvés dans d'autres publications (10).

Conclusion

La transplantation rénale à partir de donneur vivant génétiquement apparenté ou non continue à se développer aux Etats Unis où les dernières statistiques montrent qu'elle a dépassé en volume l'activité de transplantation rénale à partir de donneur en mort encéphalique (13). L'Europe - et singulièrement la France - a encore un retard considérable dans ce domaine. Sous réserve de la mise en application des décisions législatives récentes, l'élargissement des autorisations de prélèvements au sein du couple et peut-être au-delà devrait permettre d'y remédier au moins en partie.

Le développement à partir de 1995 du prélèvement utilisant les techniques laparoscopiques est encore en cours d'évaluation. Les résultats d'enquêtes, comme celle

réalisée par MATAS (11) en 2003 sur 10828 prélèvements dont 47% réalisés par voie non incisionnelle, doivent à ce jour faire considérer que la technique de prélèvement standard par lombotomie reste la technique de référence. Un rapport et des recommandations de l'ANAES devraient dans les mois qui viennent confirmer ces données.

Références

1. Assises nationales sur la révision des lois bioéthiques : Société Française de Transplantation, 17 septembre 1998, Paris.
2. Australian safety and efficacy register of new interventional procedures-surgical. Laparoscopic live donor nephrectomy: systematic review 2nd update and reappraisal. ASERNIP-S Report n° 35. Adelaïde/ ASERNIP-S ; 2003
3. BITKER MO, GRAPIN C, VALLANCIEN G et al. : Devenir du rein restant après néphrectomie d'un rein fonctionnellement sain. Séminaires d'Uro-Néphrologie, Pitié-Salpêtrière, Xème série 1984, Edition Masson.
4. BROOK NR, NICHOLSON ML. An audit over 2 years' practice of open and laparoscopic live-donor nephrectomy at renal transplant centers in the UK and Ireland. B.J.U. International, 2004 ; 93 (7) : 1027-31.
5. CHATELAIN C, VAN GLABEKE E, BITKER MO, BARROU B, RICHARD F, JACOBS C, KÜSS R : Le risque tumoral sur rein restant est-il à considérer chez le donneur vivant apparenté ? A propos d'un oncocytome rénal 30 ans après. Communication à l'Académie de Chirurgie. Décembre 2004. Paris
6. ELLISON MD, Mac BRIDE MA, TARANTO SE, DELMONICO FL, KAUFMAN HM: Living kidney donors in need of kidney transplants: a report from the organ procurement and transplantation network. Transplantation 2002; 74 (9): 1349-54.
7. Établissement Français des Greffes : rapport d'activité 2002.
8. FEHRMAN EKHOLM I, DUNER F, BRINK B, TYDEN G, ELINDER CG. No evidence of accelerated loss of kidney function in living kidney donors: results from a cross-sectional follow-up. Transplantation. 2001 ; 15 72 (3) : 444-9.
9. FEHRMAN EKHOLM I, ELINDER CG, STENBECK M, TYDEN GT, GROTH CG. Kidney donors live longer. Transplantation. 1997 ; 15 64 (7) : 976-8.
10. JEHAN S, BENALIA H, MOUQUET C, BITKER MO. Enquête rétrospective sur le devenir des donneurs vivants en transplantation rénale. La Presse Médicale, 1998 ; 27 (33) : 1680 (lettre).
11. MATAS AJ, BARTLETT ST, LEICHTMAN AB, DELMONICO FL. Morbidity and mortality after living kidney donation, 1999-2001 : survey of United States transplant centers. Am. J. Transplant. 2003 ; 3 (7) : 830-4.
12. NAJARIAN JS, CHAVERS BM, MCHUGH LE, MATAS AJ. 20 years or more of follow-up of living kidney donors. Lancet 1992 ; 340 (8823) : 807-10
13. VASTAG B. Living-donor transplants reexamined: experts cite growing concerns about safety of donors. JAMA 2003 ; 290 (2) : 181-2