



# TRANSPLANTATION RÉNALE DE DONNEUR AGÉ ET BIGREFFE

Renaud SNANOUDJ

10 novembre 2017, Nantes

# 1- LA GREFFE « OLD TO OLD »

---

- L'élargissement du pool des donneurs doit répondre à une demande croissante de transplanter les sujets âgés...
- ...et de les transplanter rapidement
- Ceci explique le recours à des donneurs de plus en plus marginaux



# Attribution en France : old to old

Tableau R14. Age des greffons prélevés sur donneurs décédés et greffés en France en 2015 selon l'âge du receveur

Age du donneur	Age du receveur							Total
	0-17 ans	18-29 ans	30-55 ans	56-65 ans	66-69 ans	70-74 ans	>=75 ans	
0-17 ans	57	19	12	1	1	0	0	90
18-29 ans	17	112	141	14	1	0	0	285
30-55 ans	3	60	854	127	21	7	1	1073
56-65 ans	0	3	260	315	47	11	3	639
66-69 ans	0	0	63	117	63	26	3	272
70-74 ans	0	1	10	76	47	56	14	204
>=75 ans	0	0	22	58	72	98	126	376
<b>Total</b>	<b>77</b>	<b>195</b>	<b>1362</b>	<b>708</b>	<b>252</b>	<b>198</b>	<b>147</b>	<b>2939</b>

Remarque : les donneurs prélevés à l'étranger sont exclus de ce tableau  
Données extraites de CRISTAL le 01/03/2016

# Durée de dialyse = facteur de mortalité

**Table 3.** Cox analyses patient survival; number of events = 87

Variable	HR	95% CI	P-value			
<b>Age of recipient (/yr)</b>	1,093	1,012-1,181	0,024			
<b>Duration of dialysis (/yr)</b>	1,294	1,056-1,587	0,013			
<b>Pretransplant diabetes</b>	1,775	0,998-3,155	0,051			
Female gender	1.054	0.671–1.656	0.819			
Female donor	0.861	0.560–1.326	0.498			
Deceased donor	1.845	0.891–3.824	0.099	0.976	0.391–2.437	0.958
CMV-positive recipient	0.879	0.523–1.478	0.627			
CMV-positive donor	1.509	0.922–2.467	0.101	1.491	0.855–2.601	0.159
Any HLA-A mismatch	1.181	0.694–2.010	0.540			
Any HLA-B mismatch	1.214	0.608–2.422	0.583			
Any HLA-DR mismatch	0.962	0.631–1.467	0.858			
Delayed graft function	1.716	1.108–2.655	0.015	1.214	0.728–2.024	0.457
Early acute rejection	1.308	0.793–2.157	0.293	1.354	0.791–2.318	0.269
IL2R-ab versus MMF	0.749	0.416–1.350	0.336			
IL2R-ab and MMF versus MMF	0.869	0.417–1.812	0.708			

## 2 – Comment évaluer un rein marginal ?

- Tout receveur âgé se verra proposer un rein à critères élargis ECD

Tableau R14. Age des greffons prélevés sur donneurs décédés et greffés en France en 2015 selon l'âge du receveur

Age du donneur	Age du receveur							Total
	0-17 ans	18-29 ans	30-55 ans	56-65 ans	66-69 ans	70-74 ans	>=75 ans	
0-17 ans	57	19	12	1	1	0	0	90
18-29 ans	17	112	141	14	1	0	0	285
30-55 ans	3	60	854	127	21	7	1	1073
56-65 ans	0	3	260	315	47	11	3	639
66-69 ans	0	0	63	117	63	26	3	272
70-74 ans	0	1	10	76	47	56	14	204
>=75 ans	0	0	22	58	72	98	126	376
<b>Total</b>	<b>77</b>	<b>195</b>	<b>1362</b>	<b>708</b>	<b>252</b>	<b>198</b>	<b>147</b>	<b>2939</b>

Remarque : les donneurs prélevés à l'étranger sont exclus de ce tableau  
Données extraites de CRISTAL le 01/03/2016

# Définition / Hétérogénéité des reins ECD

---

- all donors > 60 years,
- donors < 60 and  $\geq$  50 years with 2 or more other risk factor
  - donor history of hypertension,
  - CVA as the cause of donor death,
  - creatinine > 1.5mg/dl.

Femme de 60 ans décédée de  
cause traumatique

Homme de 80 ans diabétique  
hypertendu décédé d'AVC ischémique

senescence, nephroangiosclerose,  
Néphropathie diabétique , ...

# Des greffons souvent jugés de mauvaise qualité

Tableau P24. Evolution des causes de non greffe des greffons rénaux prélevés

	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Absence de receveur compatible	2	0	0	0	4	1
Arrêt cardiaque pendant le prélèvement	3	4	0	2	0	3
Problème receveur	2	2	0	0	3	3
Problèmes anatomique du greffon	27	15	22	25	18	9
Autre cause	10	6	3	6	13	23
Contusion	1	0	0	0	2	2
Détérioration du greffon	9	13	10	17	9	14
Durée d'ischémie	1	3	1	4	0	2
Mauvaise qualité du greffon	109	146	162	208	201	197
Problème logistique	0	0	1	0	0	0
Problème de technique chirurgicale	16	9	9	12	8	6
Sérologie obligatoire positive	2	2	0	0	3	0
Tumeur ou suspicion tumeur	20	37	41	38	50	37
Total	202	237	249	312	311	297

Données extraites de la base CRISTAL le 02/03/2016

# Biopsie du greffon

---

- Associée à un haut taux de refus (54% aux US versus 12% dans le programme Eurotransplant Old to Old).
  - Aucun système spécifique de gradation des lésions à J0
  - Lésions chroniques du score de Banff (FI/AT/CV/AH + pourcentage de glomérulosclérose)
  - Reproductibilité : faible à modérée
  - Utilisées de façon isolée ou en critère composite
    - Addition simple des lésions élémentaires
    - Peu de systèmes basés sur une modélisation et un seul basé sur la survie du greffon : MAPI (Maryland Aggregate Pathology Index)
-



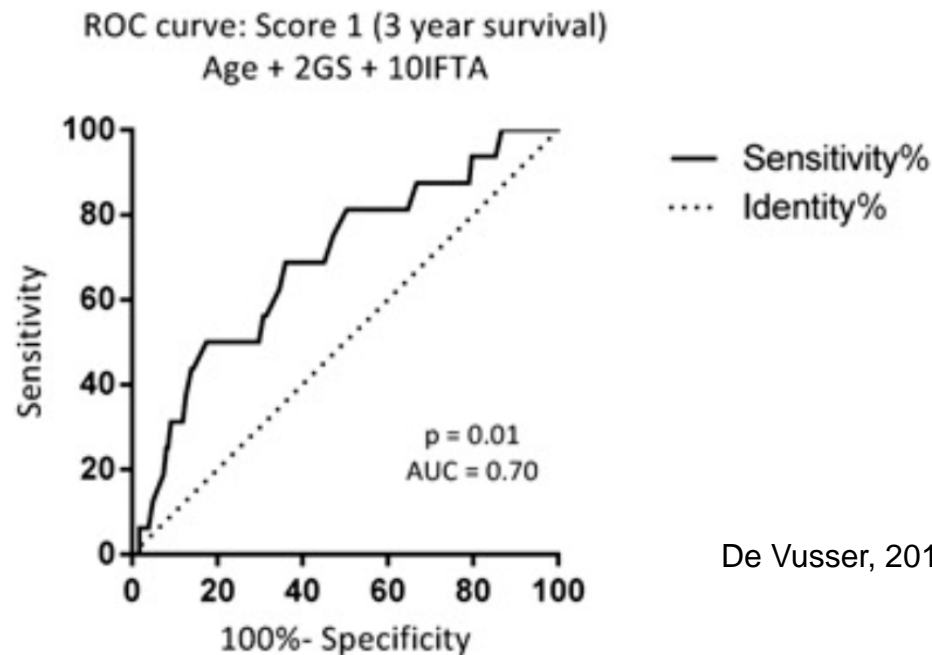
# Biopsie du greffon

---

- Littérature très hétérogène :
  - Endpoint( survie G, DGF, eGFR)
  - Aspects techniques (timing de la biopsie, outil utilisé)
  - Critères histologiques : isolés, combinés, associés à de critères cliniques
  - Aucun système spécifique de gradation des lésions à J0 (lésions chroniques du score de Banff )
  - Reproductibilité : faible à modérée
  - Biais : biopsie utilisée pour accepter ou refuser un greffon
  - Résultats contradictoires :
    - Glomérulosclérose
    - Lésions vasculaires
    - Fibrose

# Etudes validées

Score	Description	ENDPOINT	Performance prédictive
MAPI, (Munivenkataappa, 2008)	Ah + fibrose périglomérulaire+ ~cv + cicatrices + GS	Association à la survie du greffon	Modérée
Score composite Anglicheau, 2008 (donneurs >50 ans)			bonne pour le DFG faible
Score de Louvain (De Vusser, 2013)			modérée



De Vusser, 2013

# Critère combiné clinique: kidney donor profile index

---

14 donor and transplant factors

## Donor

- Age
- Afro-american
- Serum creatinine
- HTA
- Diabetes
- CV cause of death
- Height
- Weight
- Cardiac death
- HCV+

## Transplant

- HLA mismatch
- CIT
- En bloc transplant
- Double kidney Tx

Les receveurs avec un KDPI à 80 % ont un risque d'échec supérieur à 80% des greffes réalisées avec les donneurs de l'année précédente

KDRI: Rao Transplantation 2009, 231  
OPTN/UNOS website:KDPI

# KDPI

---

- Receveuse : femme de 75 ans
- Proposition : homme de 72 ans (trauma)
  - HTA depuis 10 ans
  - 75 kg, 160 cm
  - Sr Creat. 117 $\mu$ mol/L, eGFR (Cockcroft) 54 ml/min, eGFR (MDRD) 57 ml/min

**KDPI > 100%**

KDPI 94% si âge = 55 et creat=88

KDPI 82% si âge =55, creat =62, pas d'HTA

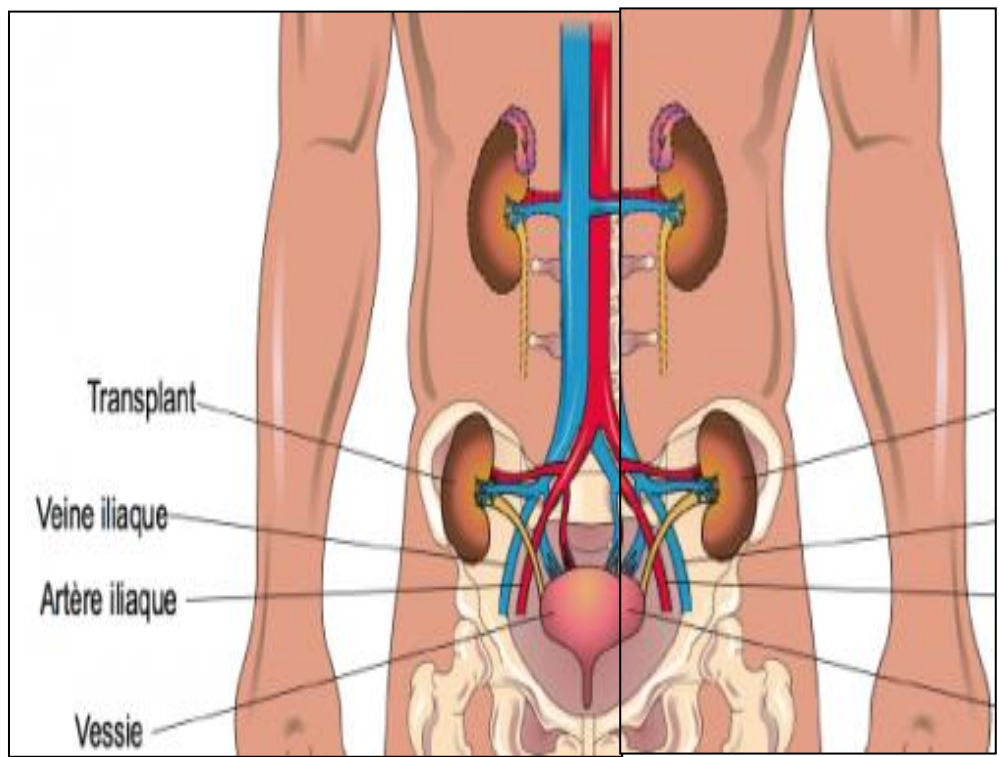
---

# 3 – Les bigreffes rénales

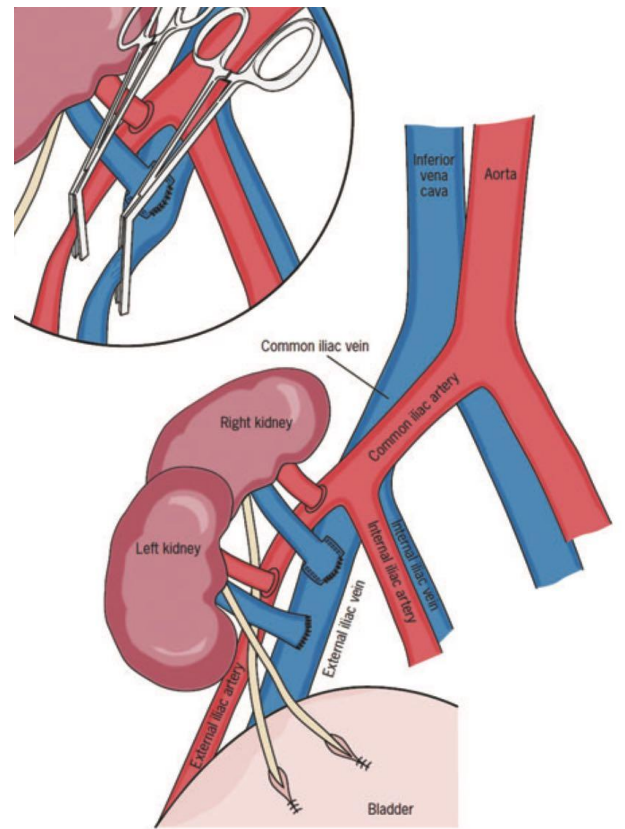
---

- AUGMENTER LE POOL ... Et ne pas le diviser par deux, donc ne pas utiliser des reins qui auraient pu réaliser deux monogreffes
    - → utiliser des critères d'allocation qui attribuent les moins bons reins en bigreffes et les meilleurs en monogreffes
  - AVOIR D'AUSSI BONS RESULTATS QUE LES MONOGREFFES DE REINS DE MEILLEURE QUALITE (en termes de survie et fonction)
  - AVEC UNE SECURITE EQUIVALENTE
-

# Bigreffe rénale - Aspects chirurgicaux



Placement unilatéral



Placement bilatéral

---

# RESULTATS DES BIGREFFES

CRITERES D'ALLOCATION

COMPLICATIONS, SELECTION



## GRAFT SURVIVAL (GS)

12 studies with GS available,  
and an ECD SKT control group

10 studies  
GS similar in  
DKT and SKT

2 studies  
GS higher in  
DKT

## PATIENT SURVIVAL (PS)

10 studies with PS available and an  
ECD SKT control group

8 studies  
PS similar in  
DKT and SKT

2 studies  
PS higher in  
DKT

## DELAYED GRAFT FUNCTION (DGF)

9 stud. with information on function  
recovery, and ECD SKT control group

4 studies  
DGF frequency  
similar in  
DKT and SKT

5 studies  
DGF frequency  
lower in  
DKT

## RENAL FUNCTION (RF)

9 studies with RF available and  
an ECD SKT control group

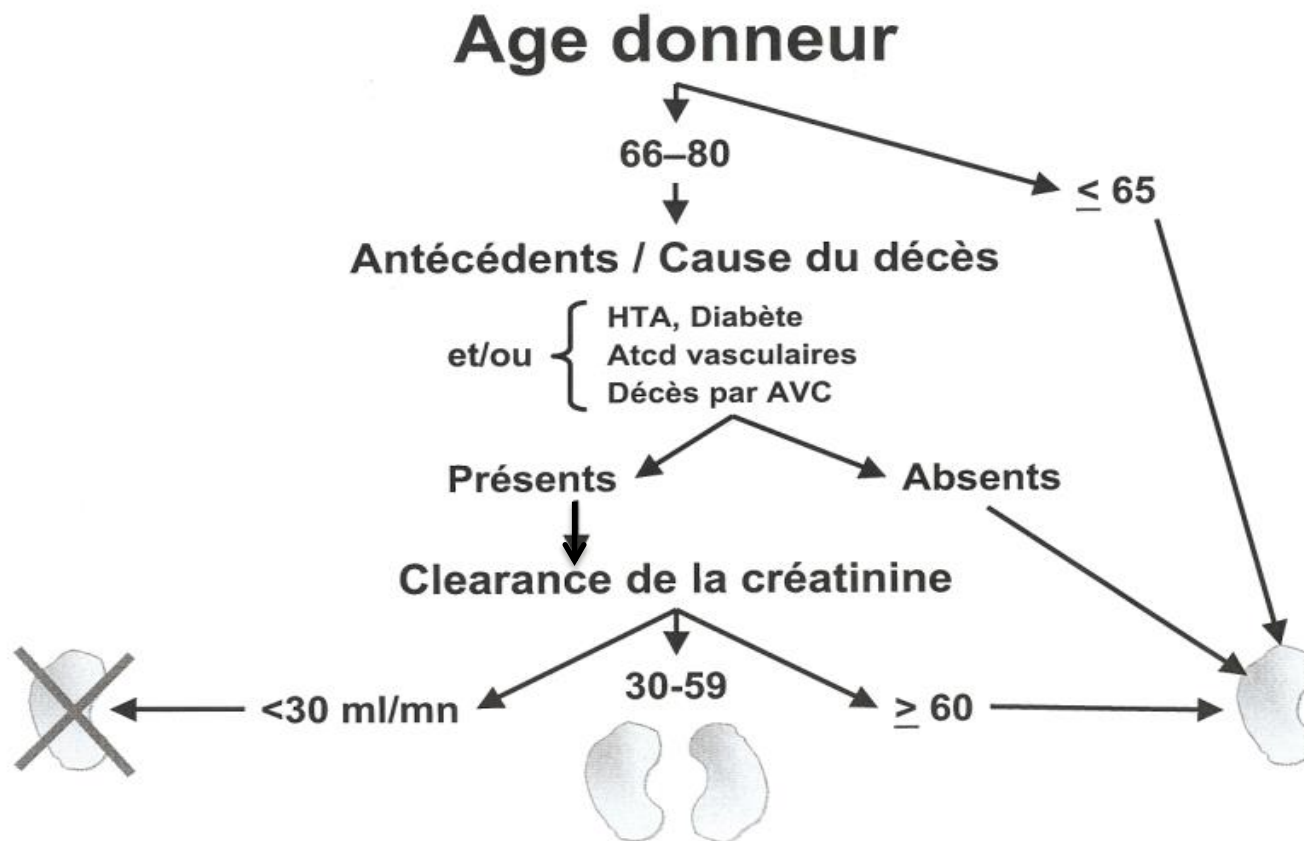
6 studies  
RF similar in  
DKT and SKT

3 studies  
RF better in  
DKT



# Bigre Bigre... Le programme français

## Programme BIGRE

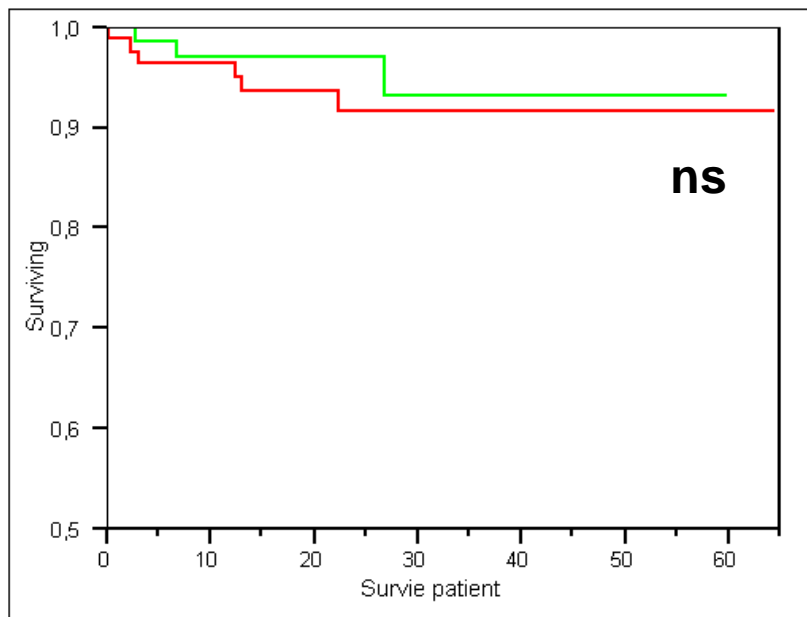


# Population

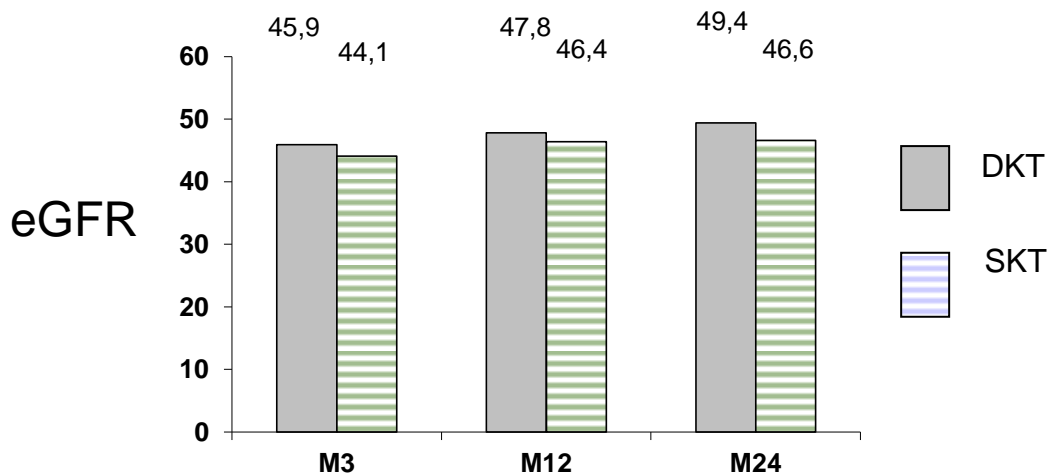
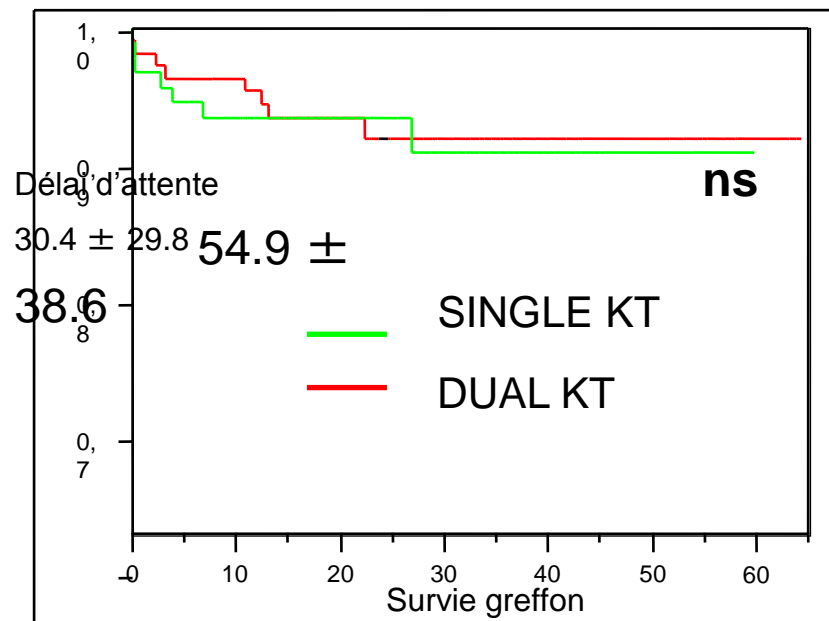
	BIGREFFE N=81	MONOGREFFE N=70	
Donor characteristics			
Age, years (mean $\pm$ SD)	75.1 $\pm$ 5.8	71.4 $\pm$ 4.1	<0.0001
Male gender (%)	33.3	44.3	n.s.
Weight, kg (mean $\pm$ SD)	66.4 $\pm$ 12.5	72.5 $\pm$ 13.8	<0.01
BMI, kg/m <sup>2</sup> (mean $\pm$ SD)	24.7 $\pm$ 3.6	25.9 $\pm$ 4.2	n.s.
Hypertension (%)	52.1	52.5	n.s.
Diabetes mellitus (%)	18.7	18.9	n.s.
Cerebrovascular death (%)	82.7	74.3	n.s.
Cardiac arrest (%)	13.6	7.3	n.s.
Collapsus (%)	17.3	15.9	n.s.
HLA mismatches (mean $\pm$ SD)	4.1 $\pm$ 1.1	3.1 $\pm$ 1.1	n.s.
Serum creatinine ( $\mu$ mol/L)	97.2 $\pm$ 32.8	76.0 $\pm$ 25.7	<0.0001
eGFR (mL/min)	52.2 $\pm$ 14.9	79.4 $\pm$ 26.0	<0.0001

# Un bout de l'expérience française

## Patient Survival

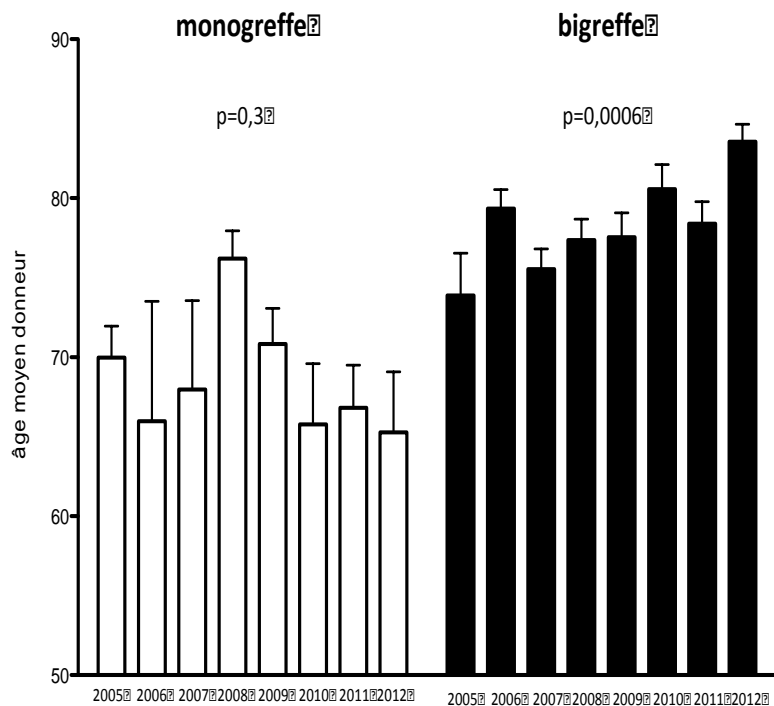


## Graft Survival

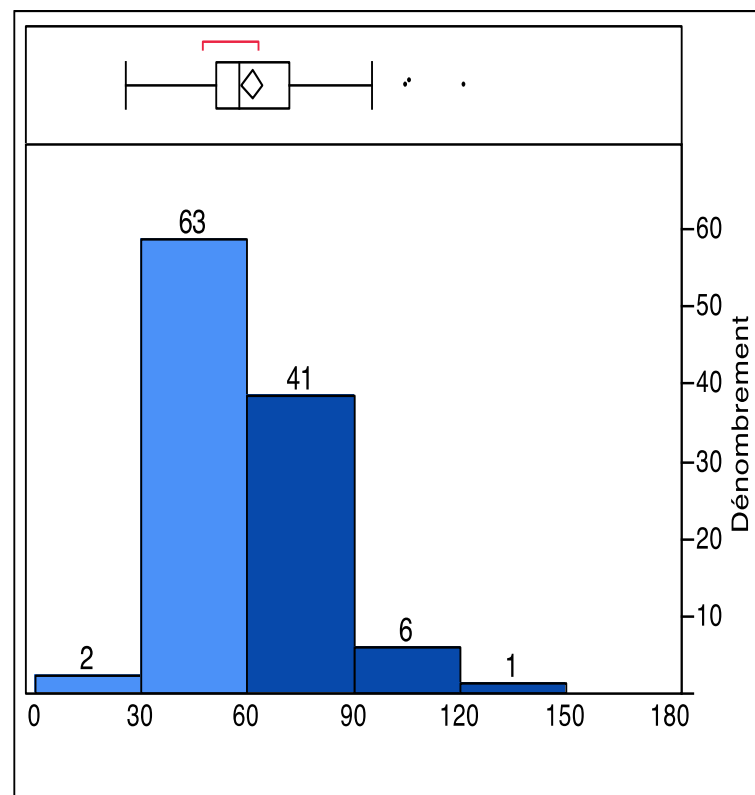


**Délai d'attente**  
 $30,4 \pm 29,8$  vs  $54,9 \pm 38,6$   
 $m p < 0,0001$

# Necker : actualisation des résultats

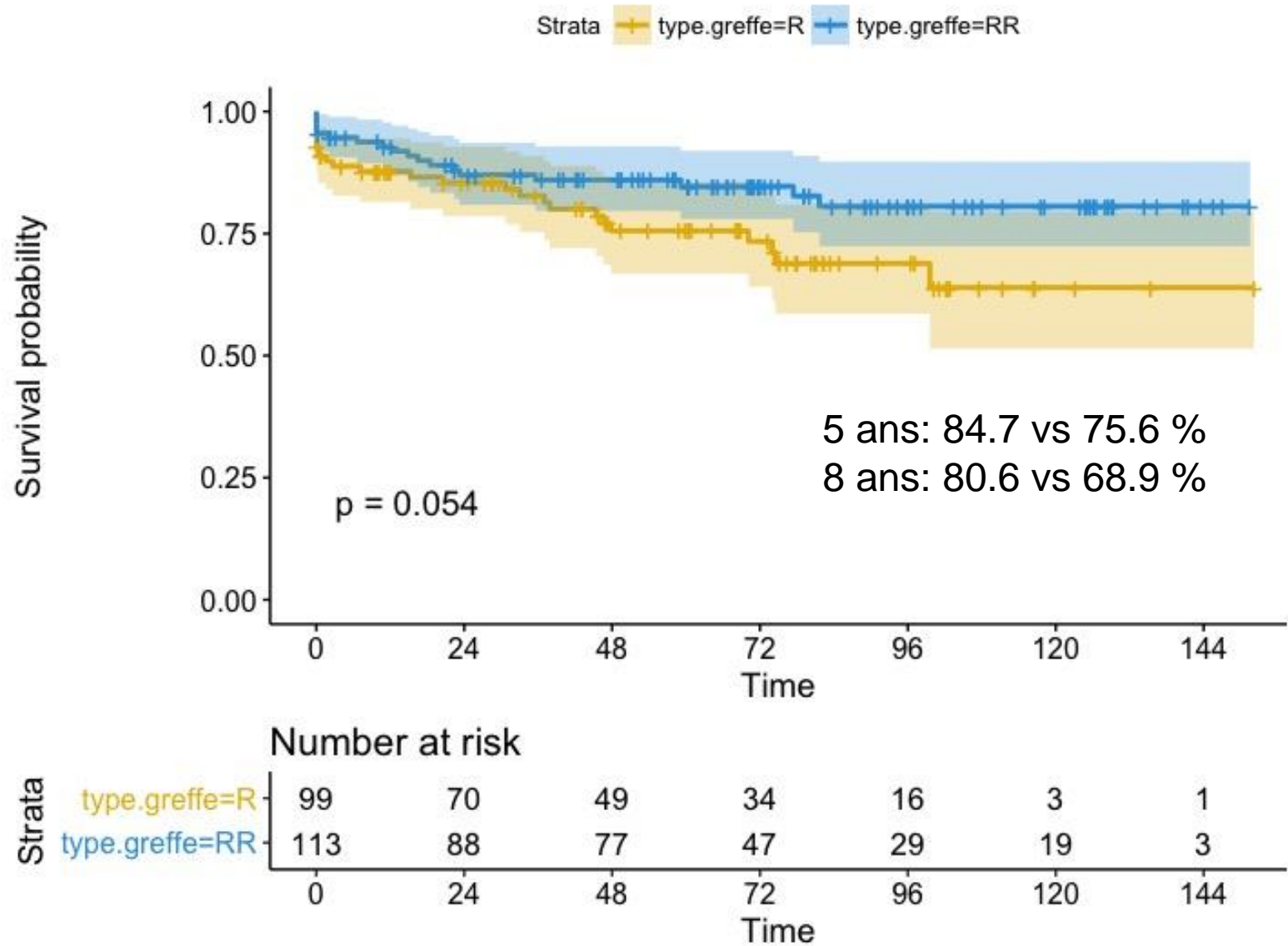


Augmentation de l'âge de  
2006 à 2012

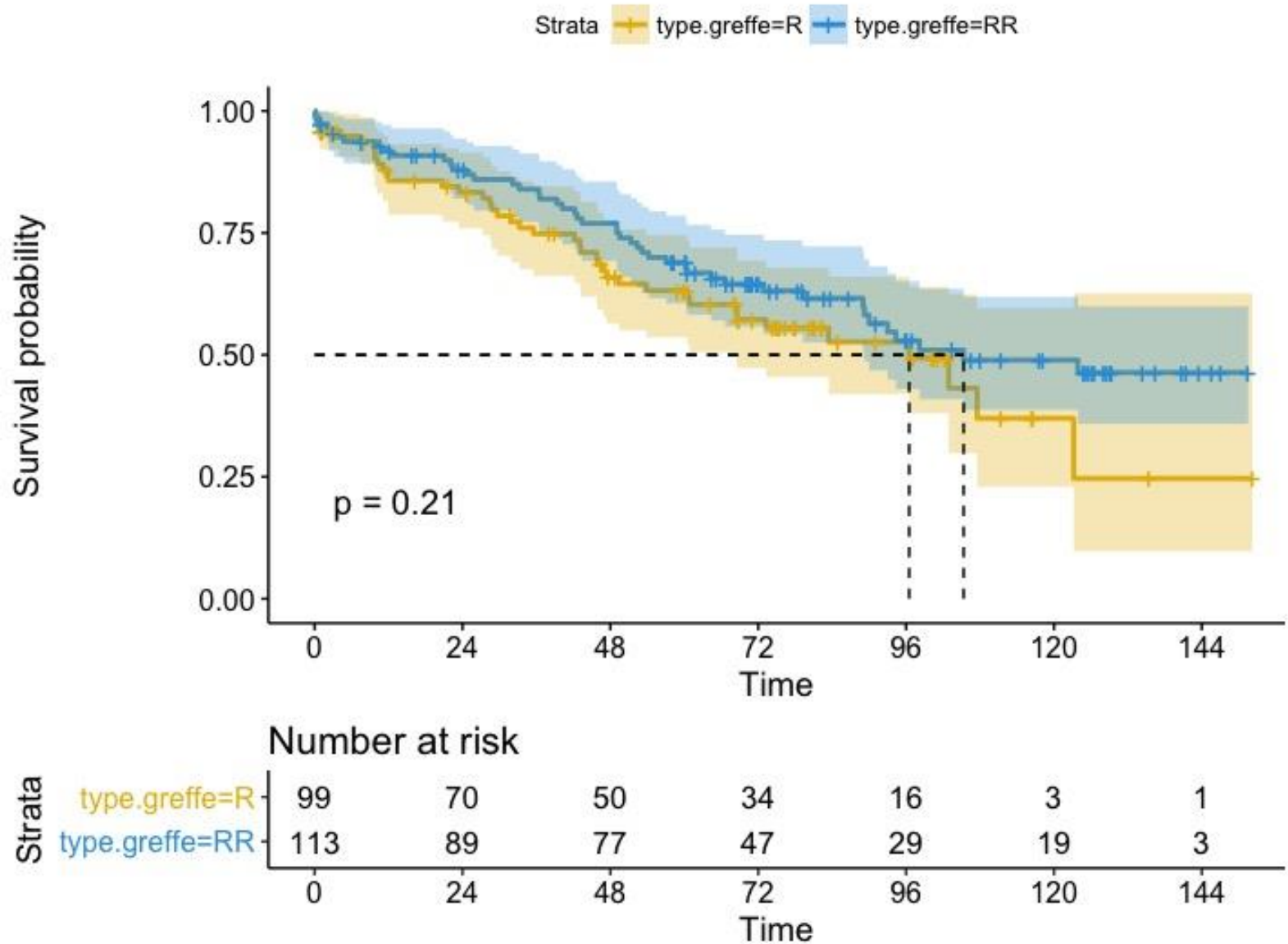


DFGe des donneurs

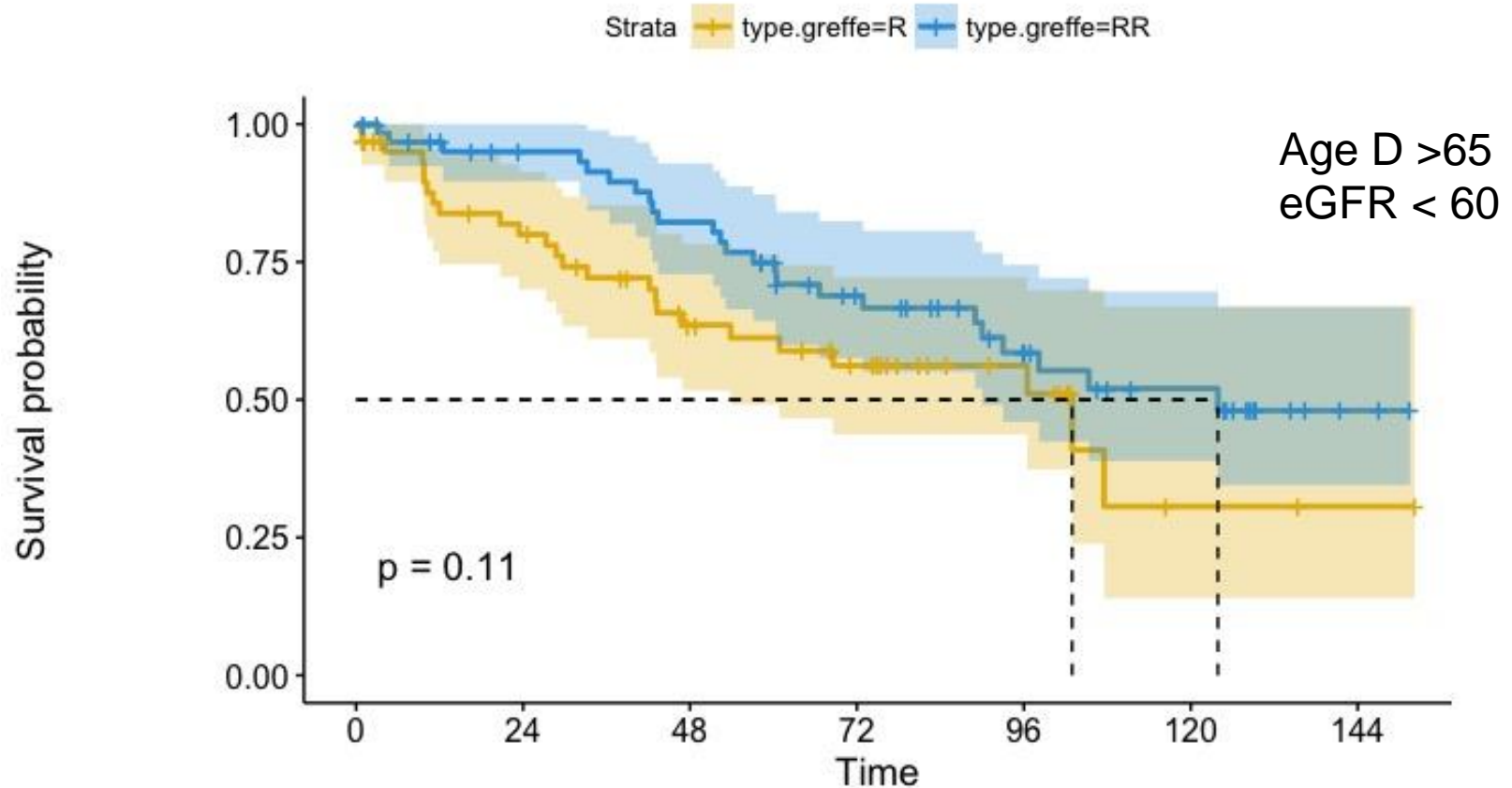
# Necker : survie greffon censurée pour le décès



# Necker : survie patient



# Necker : survie patient (patients avec critères d'attribution respectés)



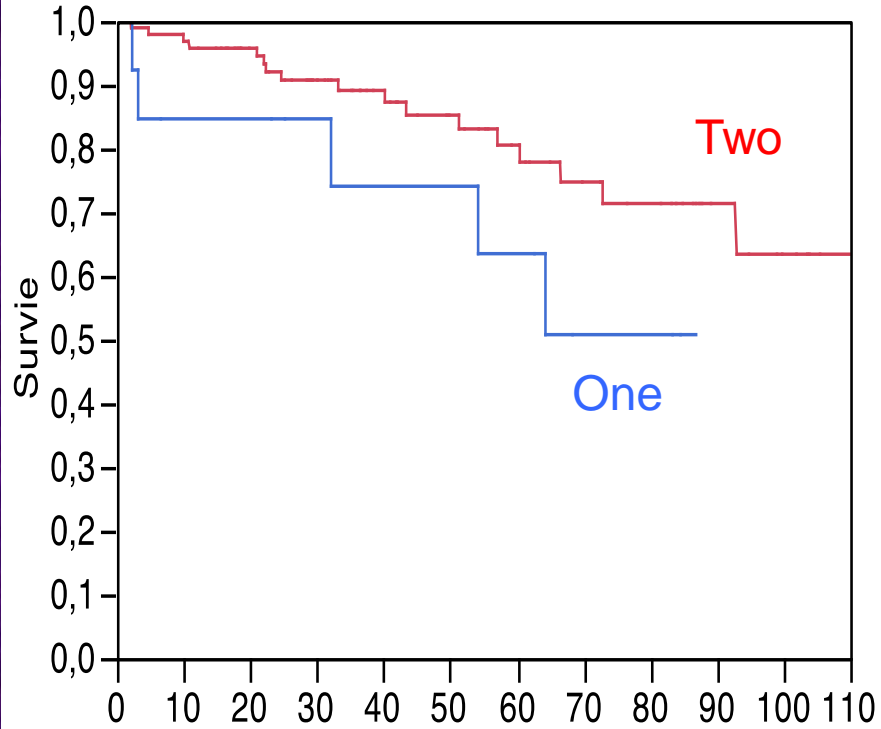
Number at risk

Strata	0	24	48	72	96	120	144
type.greffe=R	63	42	28	20	11	2	1
type.greffe=RR	65	52	45	31	20	13	2

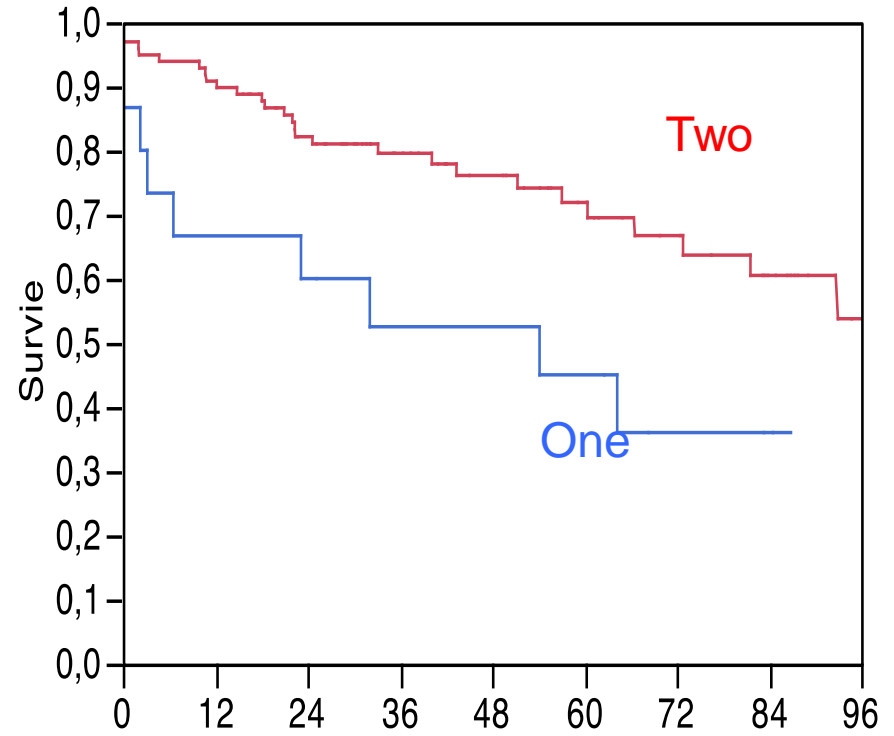
Time

# Perte d'un des deux greffons

**Patient survival**



**Death-Censored Graft Survival**



eGFR	ONE	TWO	p
M12	34.6 ± 11.4	50.9 ± 20.1	0.005
M24	38.7 ± 15.1	51.0 ± 19.2	0.06



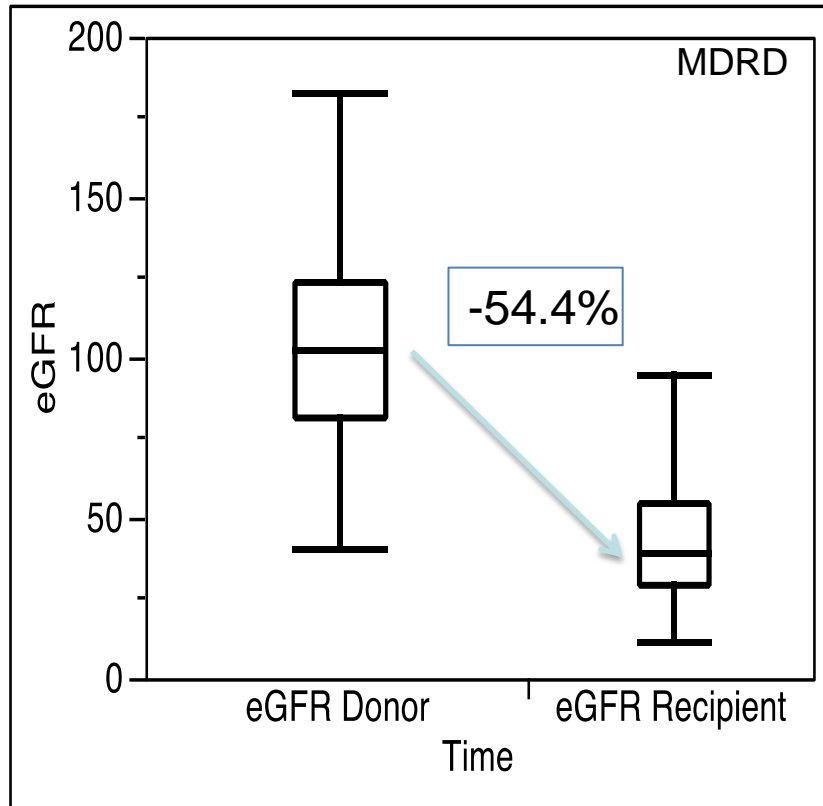
# Comparaison fonction donneur/receveur (1 an)

105.5 ± 38.9

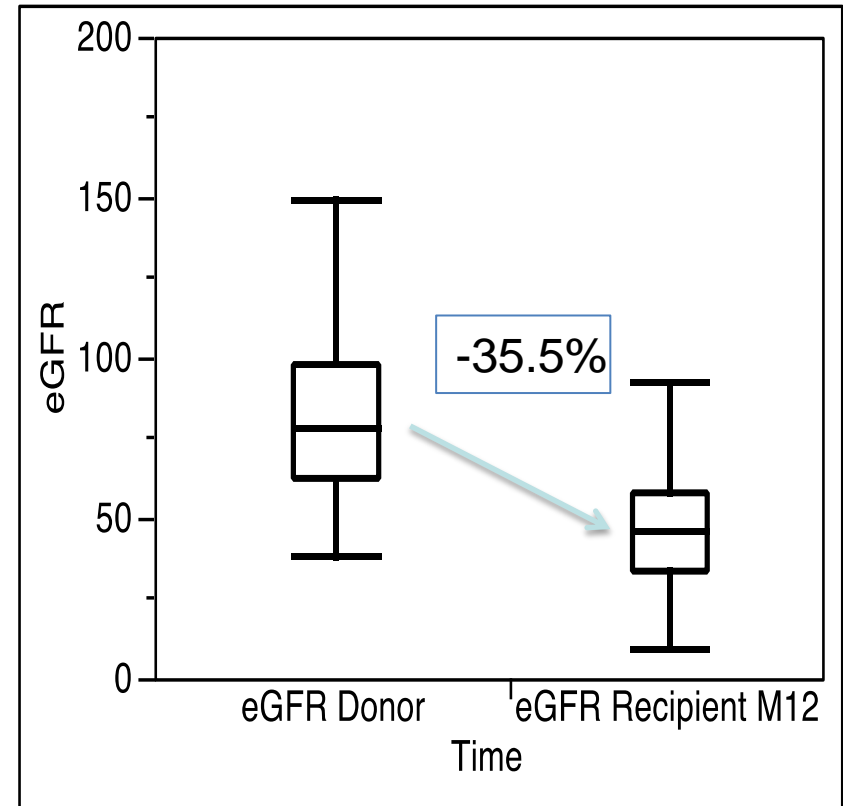
43.0 ± 18.3

82.7 ± 24.4

49.3 ± 20.0



**Monogreffes**



**Bigreffes**

---

RESULTATS DES BIGREFFES

**CRITERES D'ALLOCATION**

COMPLICATIONS, SELECTION



# Score de Remuzzi/Pirani (Age D > 60 ans)

---

## Glomérulosclérose 0-3

0 : absence                      2 : 20-50% de GS

1 : <20% de GS            3 : >50% de GS

## Atrophie tubulaire 0-3

0 : absence                      2 : 20-50%

1 : <20%                        3 : >50%

## Fibrose interstitielle 0-3

0 : pas de fibrose            2 : 20-50%

1 : <20%                        3 : >50%

## Lésions vasculaires 0-3

0 : pas de lésion

1 : réduction du diamètre <50%

2 : réduction du diamètre de 50%

3 : réduction du diamètre >50%



0-3: monogreffe  
4-6: bigreffe  
> 7: pas de greffe

Glomerular Changes

Tubular Interstitial Changes

Vascular Changes

A

SINGLE

2

B

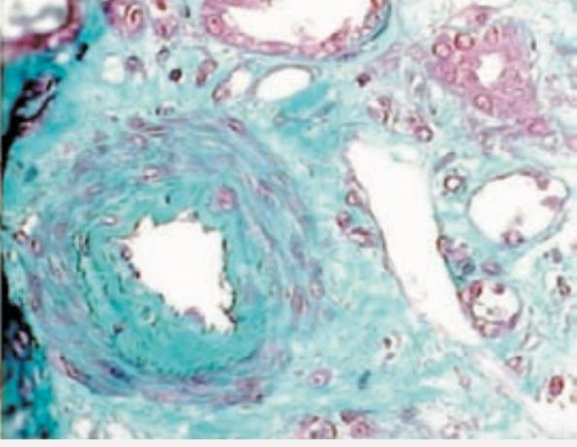
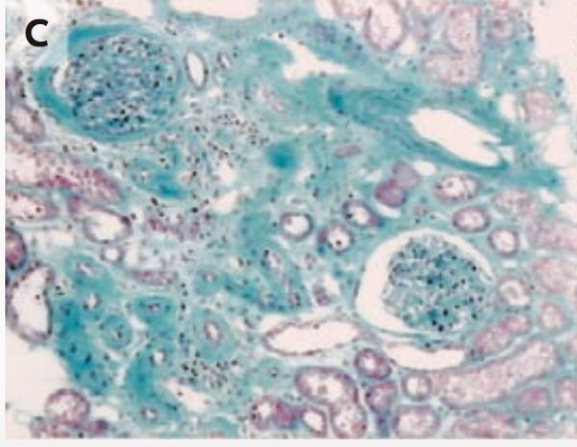
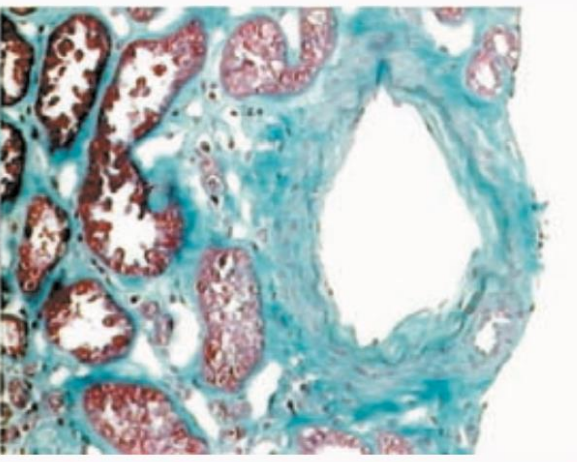
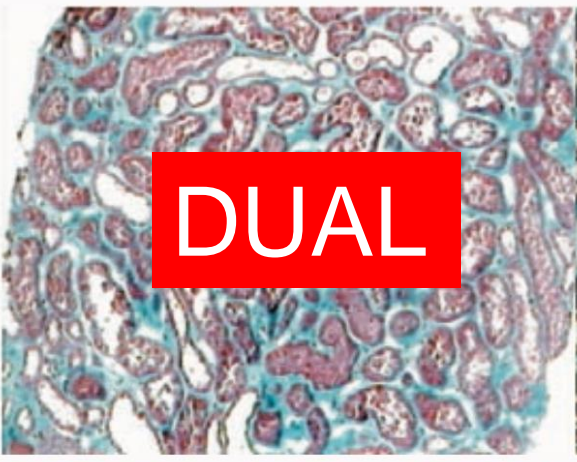
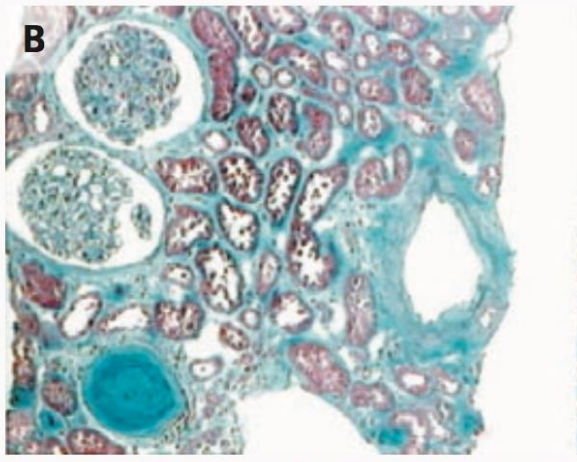
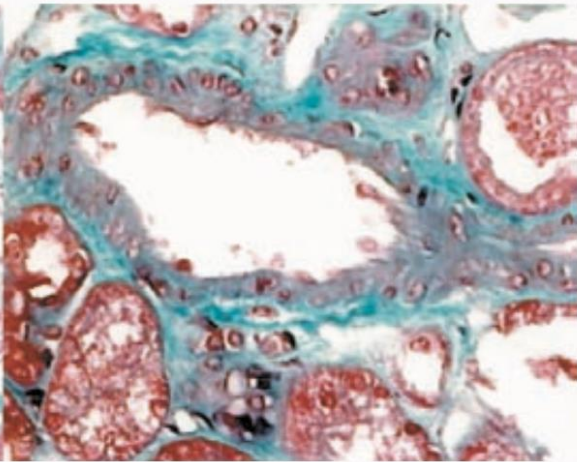
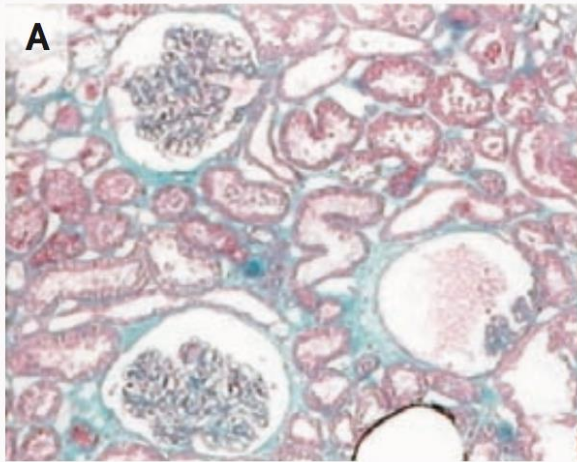
DUAL

5

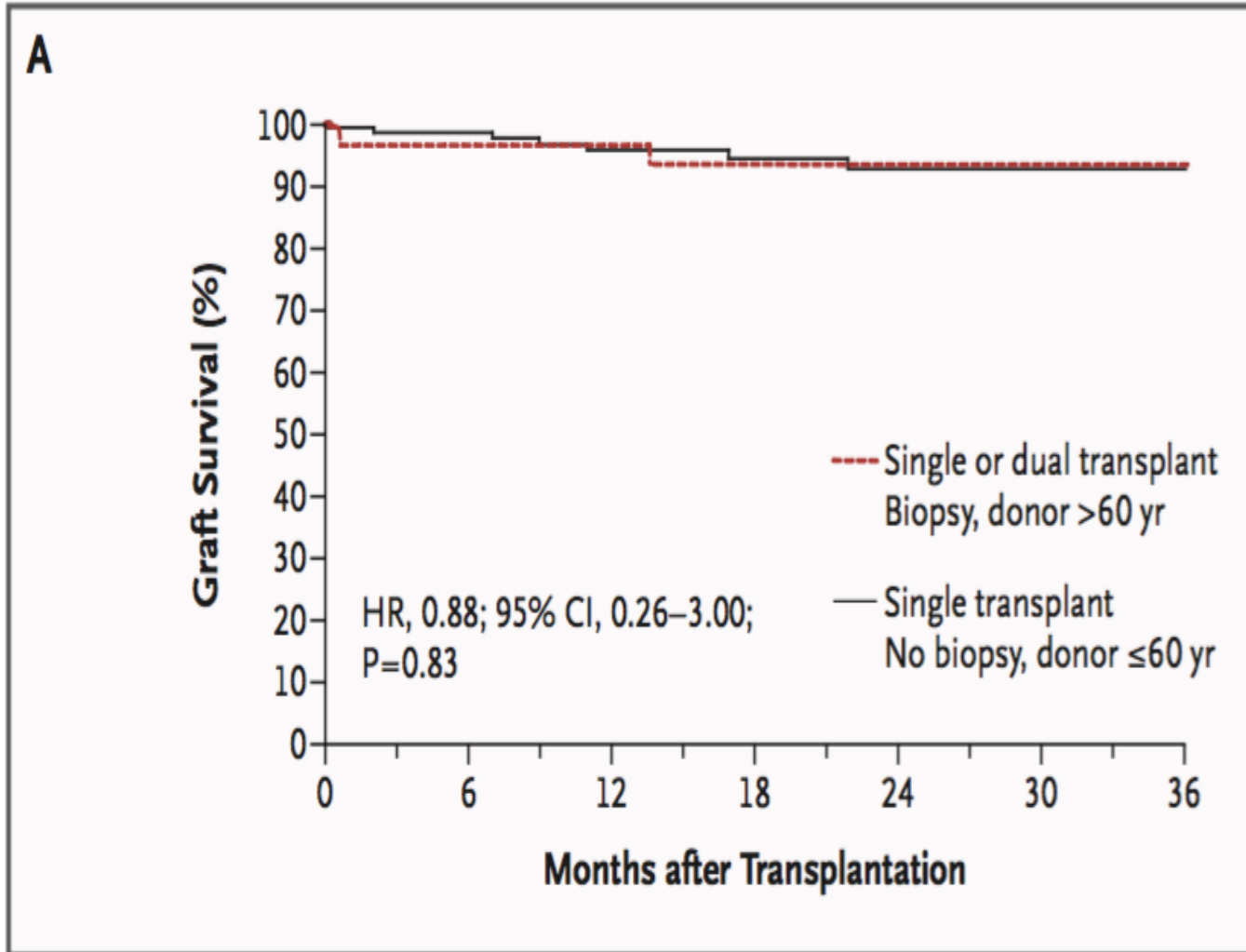
C

TRASH

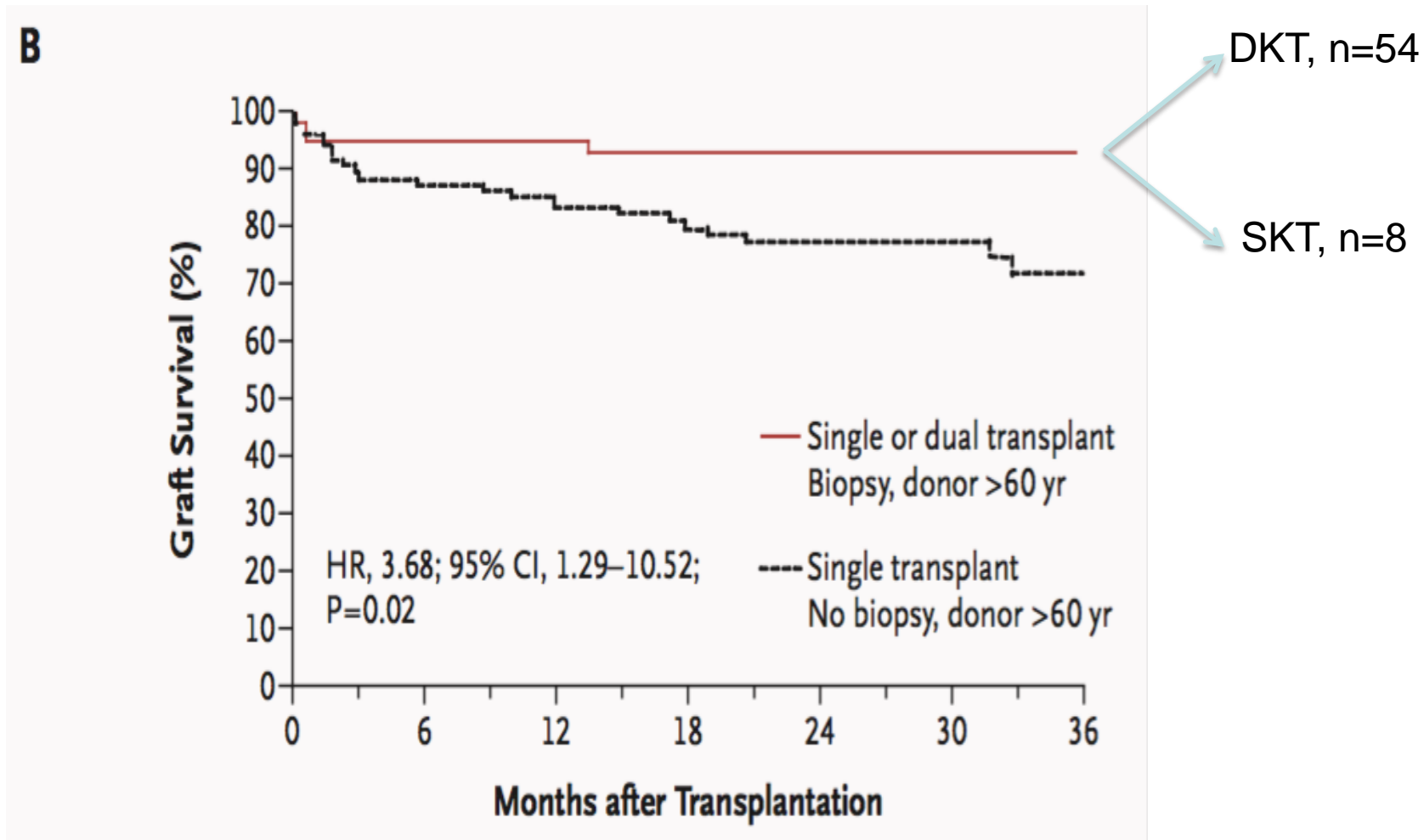
7



# Remuzzi's score



# Remuzzi's score



# Score de Remuzzi conclusion

---

- 3 études / 4 : meilleure survie des patients et greffons
- Nécessité d'une permanence pathologique et d'un temps de fixation long (> 4 heures)

Remuzzi, NEJM 2006  
Pierobon, Transpl Int 2013  
Rigotti, Clin Transpl 2014  
Gandolfini Am J Transpl 2014

---

# Critère combiné : kidney donor profile index

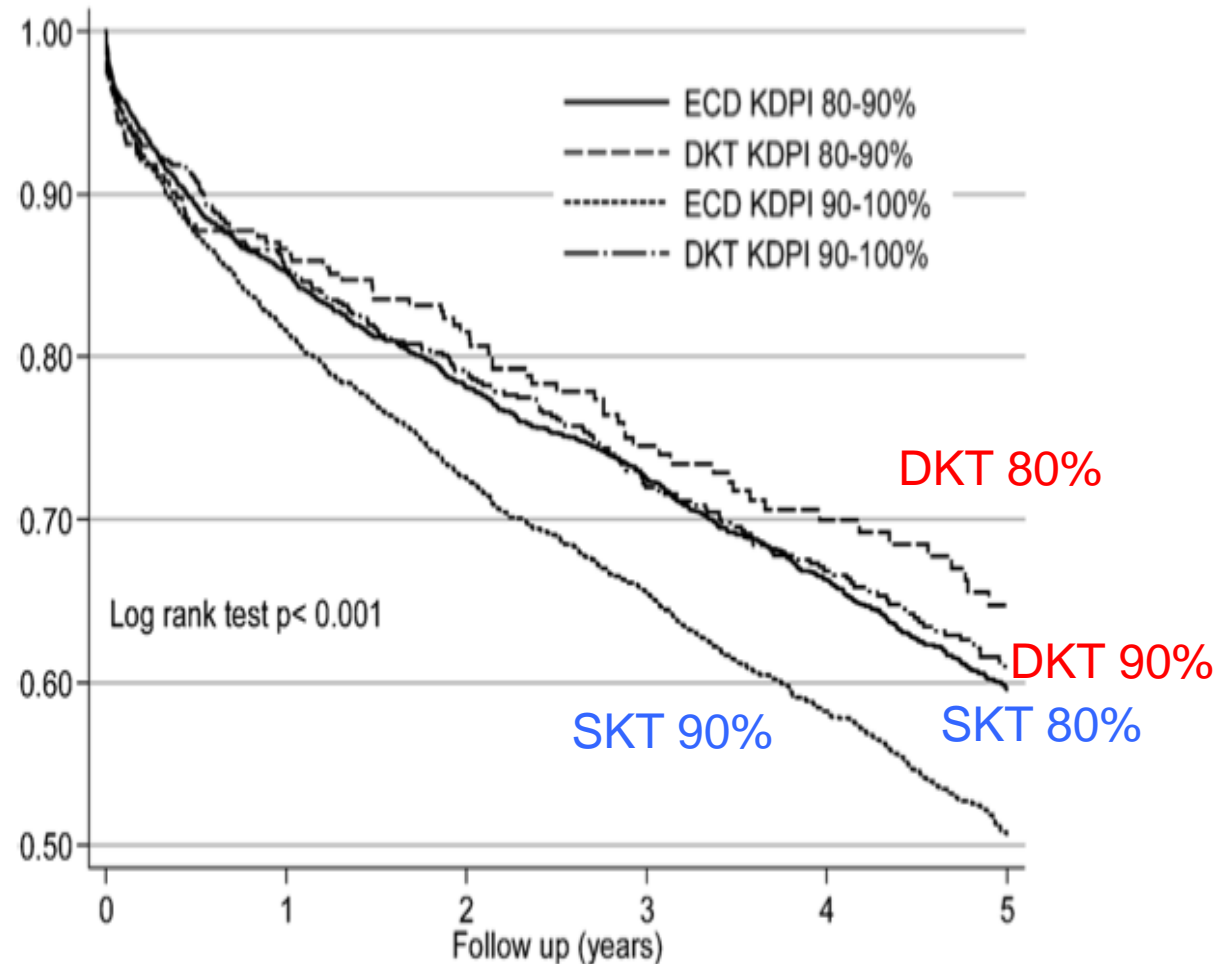
14 donor and transplant factors

## Donor

- Age
- Afro-american
- Serum creatinine
- HTA
- Diabetes
- CV cause of death
- Height
- Weight
- Cardiac death
- HCV+

## Transplant

- HLA mismatch
- CIT
- En bloc transplant
- Double kidney Tx





# Evolution précoce, complications

	DUAL	SINGLE	p-value
<b>Cold Ischemic Time. hours</b>	23.3 ± 7.0	20.5 ± 8.9	0.0139
<b>Delayed Graft Function. n (%)</b>	38 (33.6)	27 (27.3)	ns
<b>Number of post T dialysis</b>	2.2 ± 8.1	6.9 ± 16.2	0.0076
<b>Day of Graft Recovery</b>	6.3 ± 9.6	10.6 ± 15.2	0.0155
<b>Primary Non Fonction. n (%)</b>	4 (3.5)	12 (12.1)	0.017
<b>Transfusion. n (%)</b>	92 (82.1)	65 (67.0)	0.012
<b>Thrombosis - n (%)</b>	17 (15.0)	6 (6.1)	0.036
<b>Arterial – n (%)</b>	6 (35.2)	1 (16.7)	
<b>Venous – n (%)</b>	7 (41.2)	3 (50)	
<b>Unknown</b>	4 (23.4)	2 (33.3)	
<b>Loss of one of the two graft</b>	15 (13.3)	-	-

# Conclusion : bigreffe

---

- Réponse appropriée à la demande croissante: permet de transplanter des reins “très ECD” dont une partie serait rejetée
  - Transplantation rapide des sujets âgés
  - En dépit de ces reins très ECD, la bigreffe est associée à une survie équivalente voire meilleure des patients et des greffons
  - Retour progressif à un système “kidneys that nobody wants”
  - Analyse nationale (ABM) pour identifier de nouveaux facteurs/un nouveau système d'allocation
-