Critères d'éligibilité du donneur en vue d'une transplantation rénale

Renaud SNANOUDJ

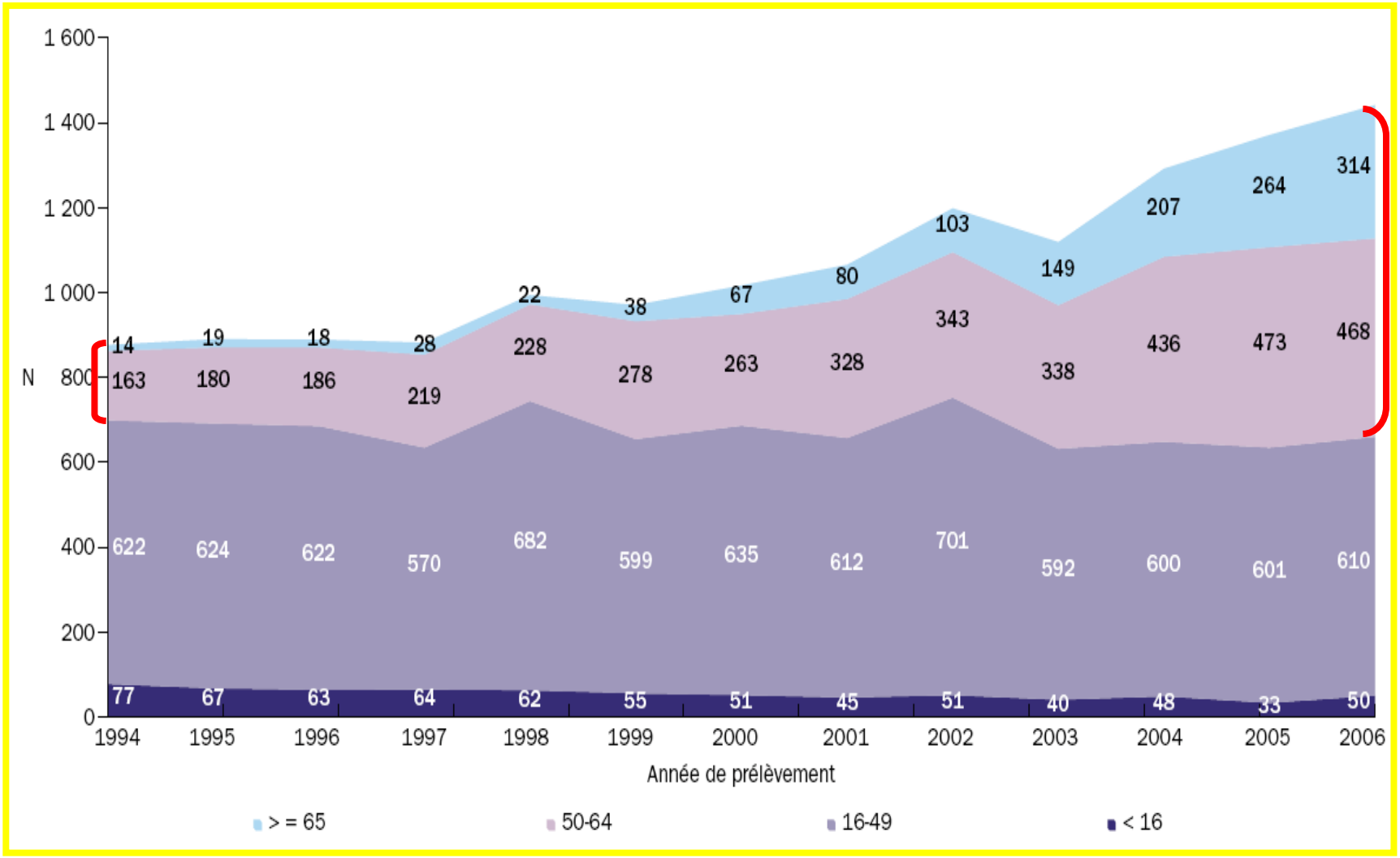
Service de Transplantation Rénale
Hôpital Necker, Paris

En pratique courante…

…la question est "dois-je accepter ce rein marginal"?

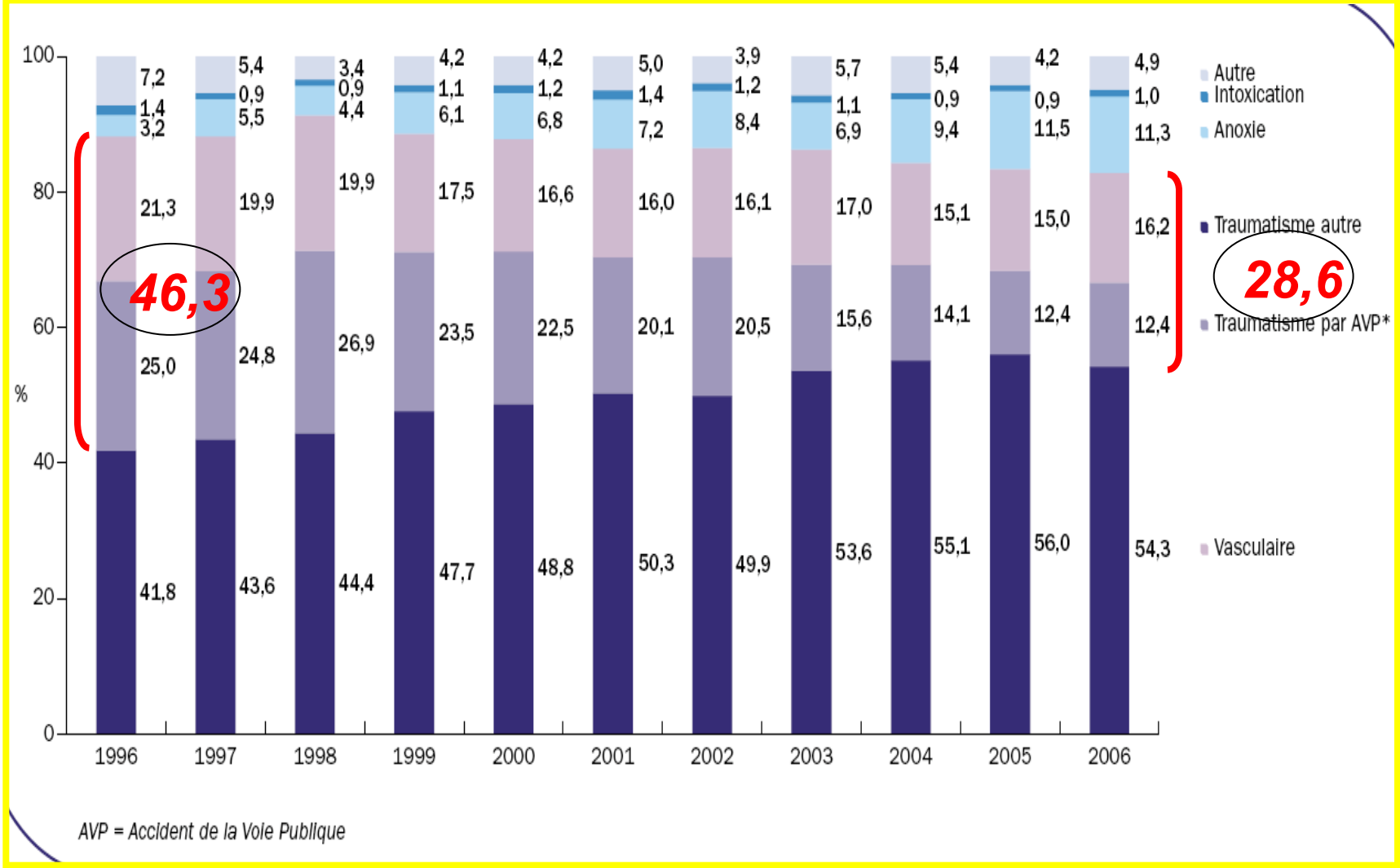
Comme la mode la marge évolue…

Evolution de l'âge des donneurs



Rapport Agence de la Biomédecine 2006

Causes de décès des donneurs



Rapport Agence de la Biomédecine 2006

Les donneurs marginaux: une solution pour augmenter le pool de donneurs

Avant 2002 :

Toute caractéristique susceptible de diminuer la survie du greffon

En 2002 : définition des donneurs aux critères élargis (ECD)

4 facteurs indépendants associés à risque accru de perte de greffon > 1,7

- **Tous les donneurs > 60 ans**
- **Donneurs de 50 à 59 ans avec ≥ 2 critères**
  - **Antécédent d'HTA**
  - **Décès d'AVC**
  - **Créatinine > 1,5mg/dl**

RR = 1,7

Port et al. Transplantation, 2002

Causes des refus

170 reins transplantés après refus d'au moins deux équipes comparés à 170 reins acceptés spontanément (1992-1998)

Table 1 | Main causes of graft refusals in the study group

Main cause of refusals	Percentage
Impaired donor hemodynamics	28
Cardiac arrest	16
Anuria	8
Severe hypotension (collapses)	4
Abnormal serum creatinine[a]	21
120 < Cr > 200 μmol/l	5
200 < Cr > 400 μmol/l	13.5
Cr > 400 μmol/l	2.5
Advanced donor age (years)	15
60–69	9
⩾70	6
Donor atheroma	14
Anatomic abnormalities	7
Donor history of hypertension	6
Prolonged ischemia time (>32 h)	5
Abnormal macroscopic characteristics	4

[a]Initial pre-harvesting serum creatinine.

Dahmane D et al, Kidney Int 2006

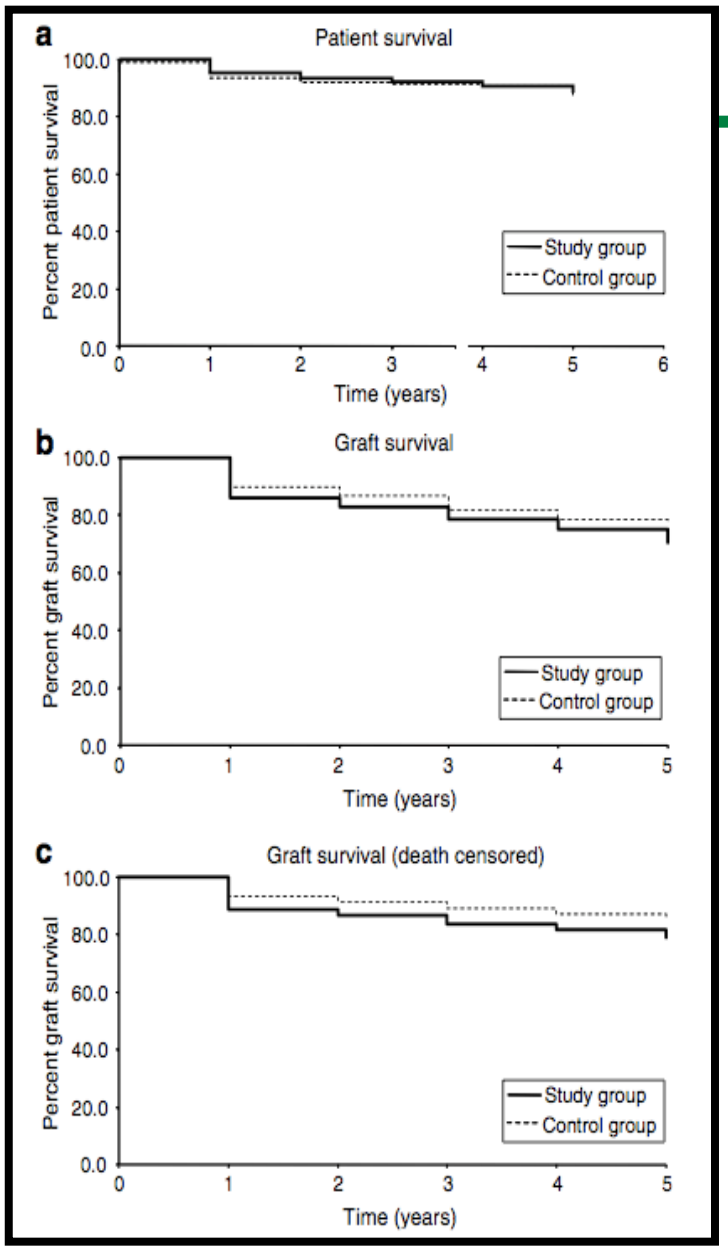
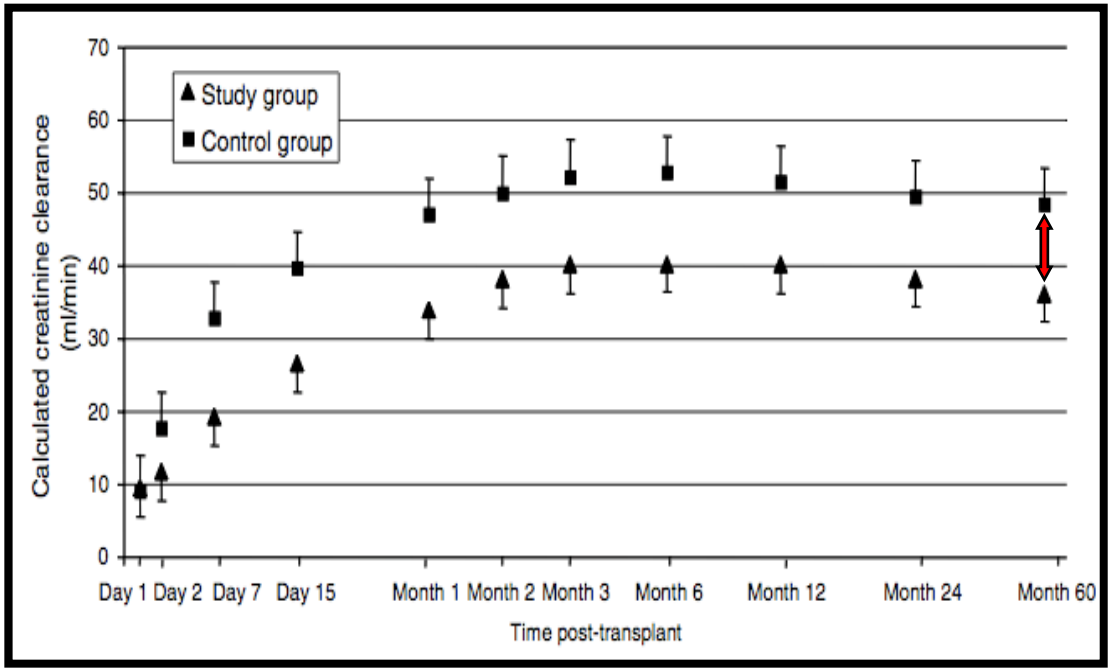


Table 3 | Causes of graft failure in the study and the control group

Causes of graft failure	Study group (*n*=39)	Control group (*n*=29)	*P*-value
PNFK	13	3	0.01
Chronic rejection	16	13	NS
Acute rejection	6	6	NS
Surgical complications	2	1	NS
Miscellaneous complications	2	6	NS

PNKF=primary non-functioning kidneys.



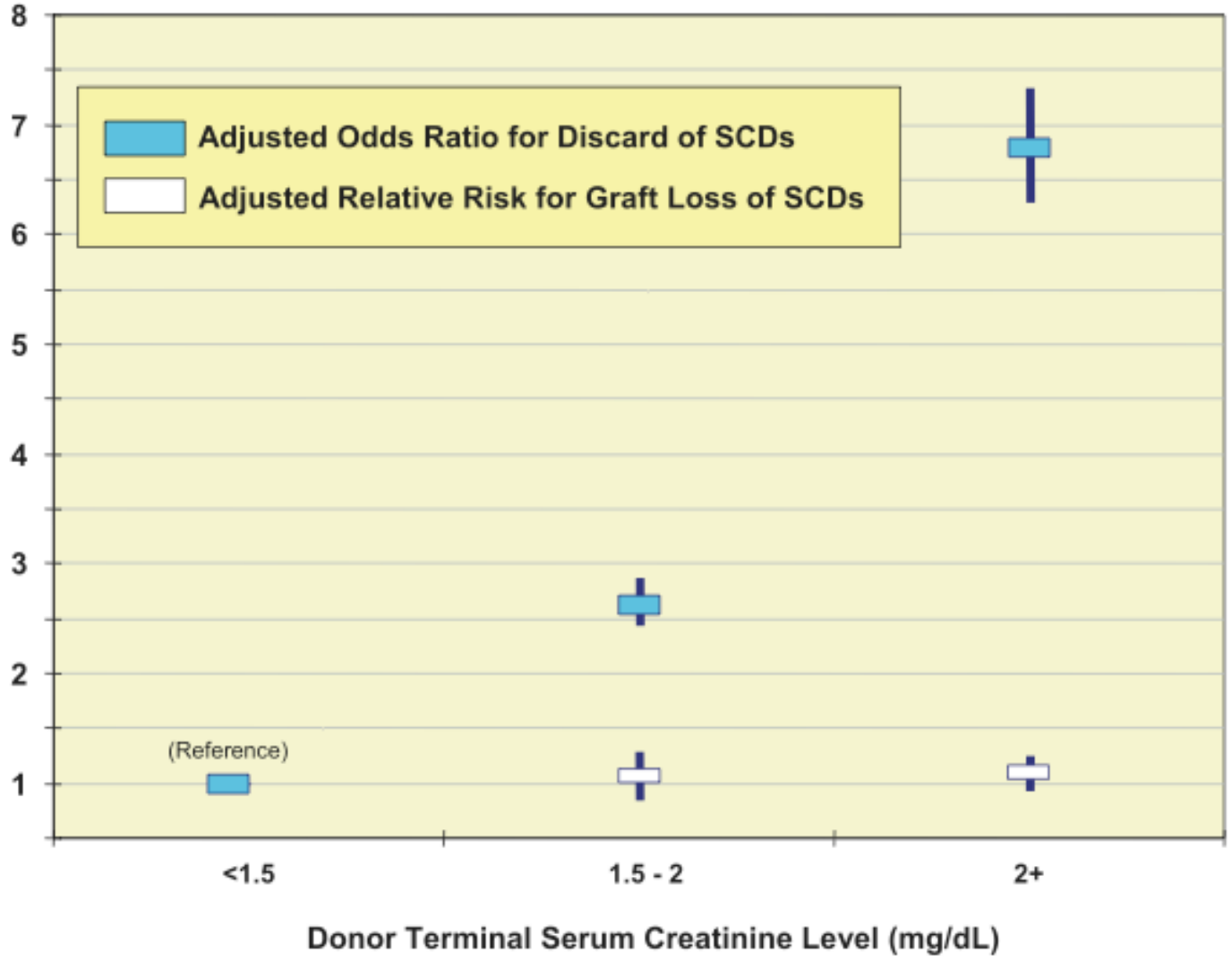
Dahmane D et al, Kidney Int 2006

Refus des greffons pour IRA chez le donneur

- 82 262 Tx SCD et 16978 Tx ECD entre 1995 et 2007.
- Créatininémie au prélèvement
  - < 1,5 mg/dL (133 umol/L)
  - 1,5 à 2 mg/dL (133 à 177 umol/L)
  - > 2 mg / dL (>177)
- L'IRA constitue un critère de refus important

Kayler et al, Am J Transpl 2009

Refus des greffons pour IRA



Kayler et al, Am J Transpl 2009

Refus des greffons pour IRA

Table 2: Adjusted hazard ratio (AHR) for graft loss by donor serum creatinine for SCD and ECD kidneys

	SCD		ECD	
Group	AHR	95% CI	AHR	95% CI
Donor serum creatinine (mg/dL)				
≤1.5	Ref	Ref	Ref	Ref
1.6–2.0	1.03	0.98, 1.08	1.14	1.06, 1.23
>2.0	1.06	0.99, 1.12	1.17	1.05, 1.30

CI = confidence interval; Ref = reference.

Table 3: Adjusted graft survival at 3 months, 1 year, 5 years and 10 years of SCD and ECD kidney recipients stratified by donor terminal serum creatinine

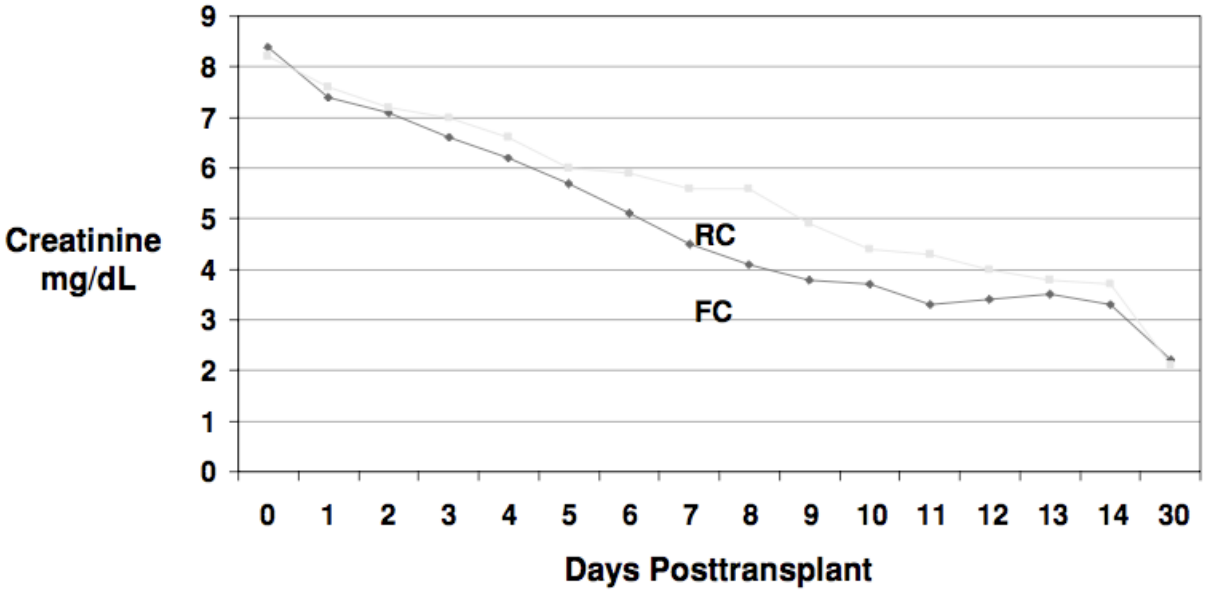
Risk status	3 Months	1 Year	5 Years	10 Years
SCD, terminal serum creatinine ≤1.5	94.2	89.8	70.0	47.5
SCD, terminal serum creatinine 1.6–2.0	94.1	89.6	69.6	47.0
SCD, terminal serum creatinine >2.0	94.1	89.5	69.4	46.7
ECD, terminal serum creatinine ≤1.5	91.2	84.7	57.7	31.8
ECD, terminal serum creatinine 1.6–2.0	90.3	83.2	54.5	28.2
ECD, terminal serum creatinine >2.0	90.4	83.3	54.8	28.5

Adjusted for gender, race, history of diabetes, cause of death, donation after cardiac death (yes/no) and recipient age, gender, race, cause of end-stage renal disease (congenital, diabetes, hypertension, lymphoma, nephritis, polycystic, other), vintage (time on dialysis prior to transplantation), year of transplantation, number of HLA-A, B, and DR mismatches (MM), panel-reactive antibody (PRA) level (0–9, 10–79 and > 80%) and cold ischemia time.

Kayler et al, Am J Transpl 2009

Evolution en fonction du type d'IRA du donneur

- 51 donneurs avec une IRA > 177 umol/L stratifiés en :
  - Créatininémie descendante avec un Pic > 177 (FC=falling creat) (n=27)
  - Créatininémie ascendante avec créat terminale=pic (RC=rising creat) (n=24)



Morgan et al, Am J Transpl 2007

Evolution en fonction du type d'IRA du donneur

Table 2: Recipient characteristics and outcomes

Characteristic	Rising creatinine ($n = 24$)	Falling creatinine ($n = 27$)	p-Value
Age – years	45 ± 16	58 ± 13	0.0033
Gender, male – (%)	12 (50)	19 (67)	0.2651
Race, white – (%)	17 (71)	19 (70)	0.9942
HLA mismatch (0–6)	4.5 ± 1.5	4.1 ± 1.9	0.6003
Dual kidney transplant – (%)	1 (4)	2 (7)	1.0000
Import – (%)	20 (83)	25 (93)	0.2323
Primary nonfunction – (%)	1 (4)	0 (0)	0.3963
Delayed graft function – (%)	10 (42)	8 (30)	0.3693
Post–op days to first creatinine decrease – mg/dL	5.4 ± 5.5	3.9 ± 5.0	
(range)	(1–21)	(1–26)	0.3311
Creatinine at POD 30 – mg/dL	2 ± 1.1	1.9 ± 1.5	0.8624
Creatinine at POD 90 – mg/dL	1.5 ± 0.5	1.4 ± 0.5	0.3388
Allograft survival – (%)	22 (92)	24 (89)	0.7392
Creatinine at follow-up – mg/dL	1.6 ± 0.6	1.6 ± 0.4	0.3875
Follow-up – days	306 ± 333 (38–1053)	264 ± 213 (37–704)	0.5771

Morgan et al, Am J Transpl 2007

Critères de sélection

- But : identifier au sein des reins ECD ceux à risque de dysfonction inacceptable ou d'échec de greffe
- Moyens: paramètres concernant le donneur / le receveur / la transplantation (paramètres prévisibles) en la possession du clinicien avant la prise de décision
- Il s'agit le plus souvent de scores cliniques et/ou histologiques, permettant de combiner plusieurs critères prédictifs
- Adéquation donneur / receveur

Score de NYBERG ou Deceased Donor Score

Age (années)	
<30	0
30-39	5
40-49	10
50-59	15
60-69	20
≥70	25

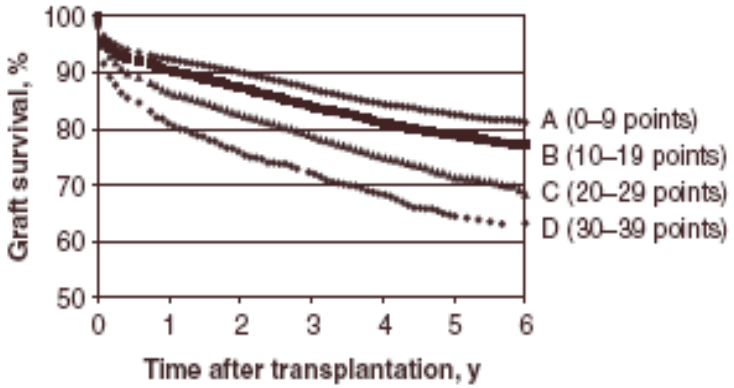
Antécédent d'HTA	
Aucun	0
Oui	2
≤5 ans	2
6-10 ans	3
>10 ans	4

Clairance de la créatinine (mL/min)	
≥100	0
75-99	2
50-74	3
<50	4

Nombre de mismatches HLA	
0	0
1-2	1
3-4	2
5-7	3

Cause du décès	
Non AVC	0
AVC	3

Total 0-39



Kidney grade	Points	Patients, no.	Mean CrCl, mL/min[1]
A	0–9	12 683	61.0
B	10–19	11 005	51.8
C	20–29	8 065	42.6
D	30–39	1 148	33.7

SL Nyberg, Am J Transplant 2003

Score histologique de REMUZZI

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

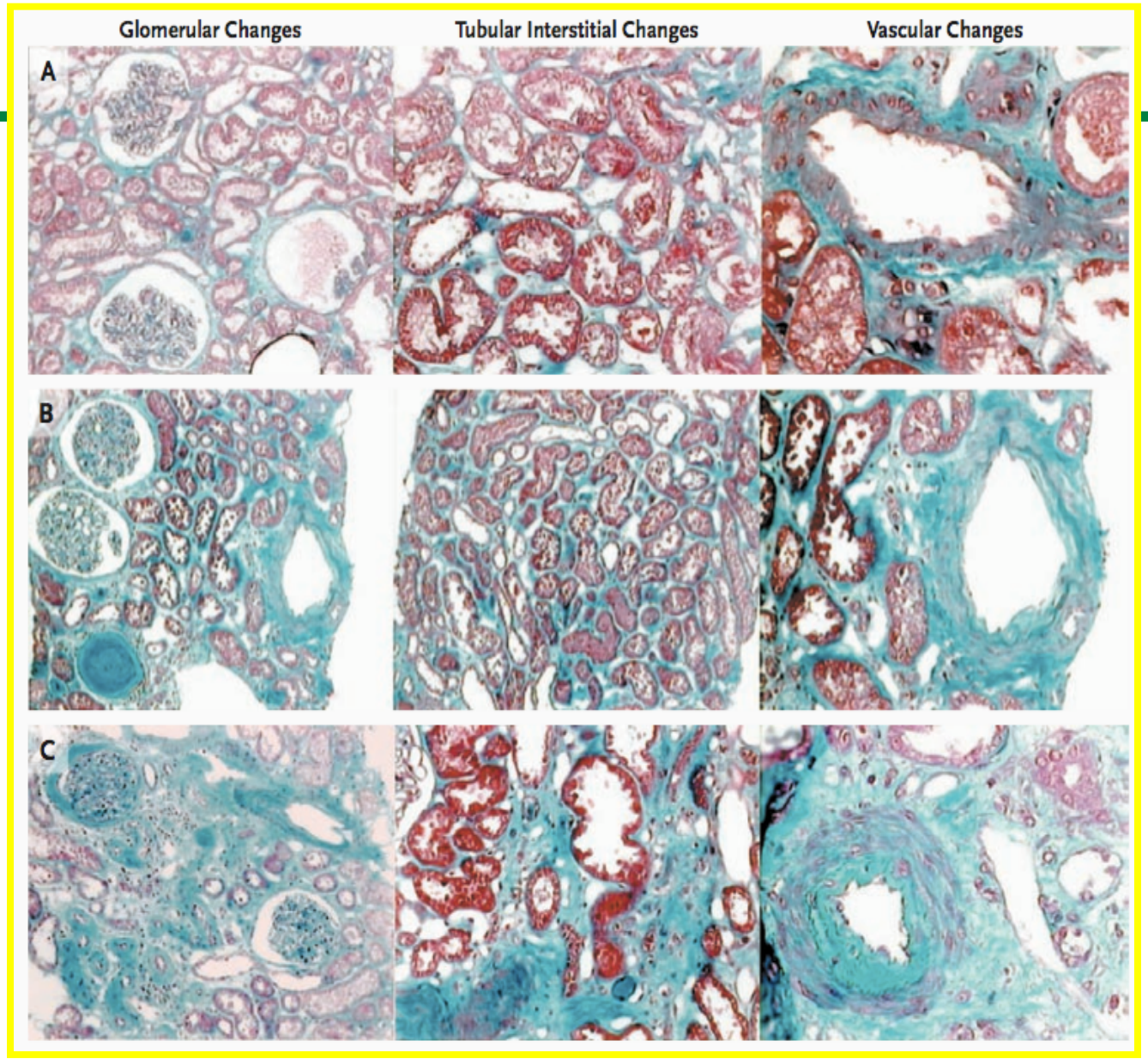
1 : réduction du diamètre<50%

2 : réduction du diamètre de 50%

3 : réduction du diamètre >50%

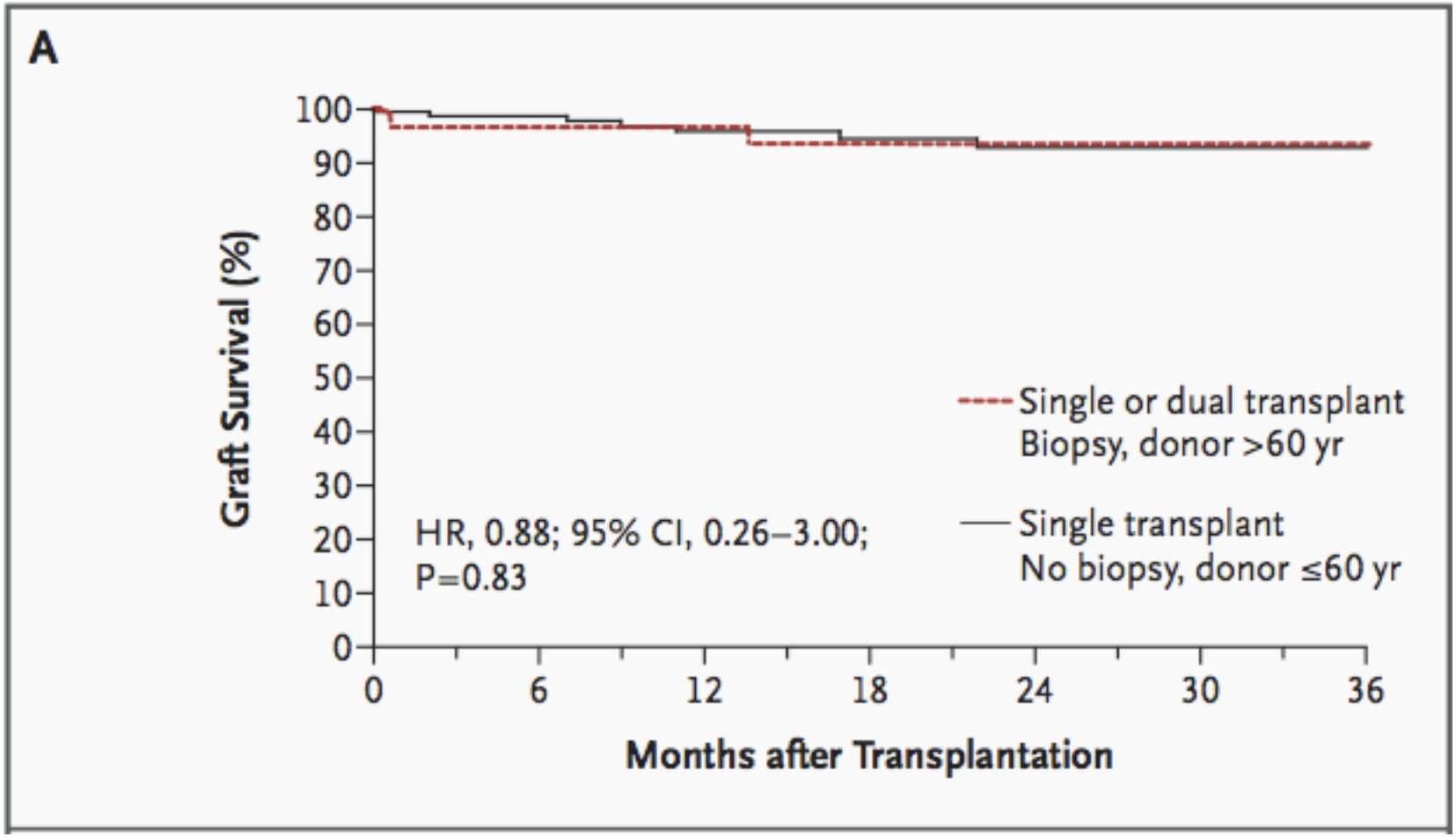
0-3: monogreffe
4-6: bigreffe
> 7: pas de greffe

Remuzzi G et al, N Engl J Med 2006



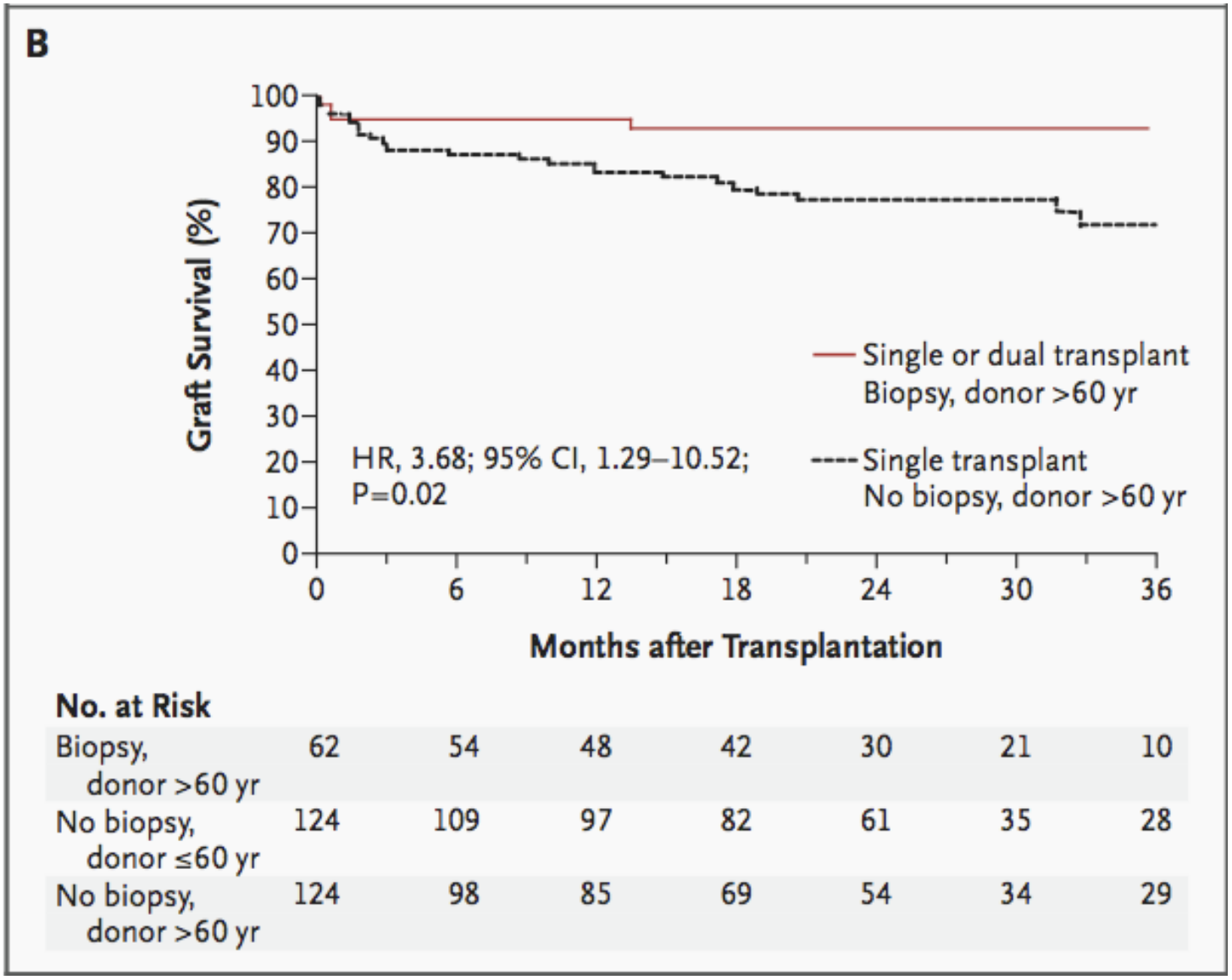
Remuzzi G et al, N Engl J Med 2006

Evaluation histologique



Remuzzi G et al, N Engl J Med 2006

Evaluation histologique



No. at Risk							
Biopsy, donor >60 yr	62	54	48	42	30	21	10
No biopsy, donor ≤60 yr	124	109	97	82	61	35	28
No biopsy, donor >60 yr	124	98	85	69	54	34	29

Un score clinico-histologique simple

- Analyse rétrospective sur 313 donneurs de plus de 50 ans
- Paramètres associés à un DFG à 1 an < 25 ml/min/1,73m2
- Faible valeur des scores cliniques

Table 2: Univariate and multivariate analysis of the association between donor-related clinical parameters and low eGFR at 1-year posttransplant

Donor parameter	eGFR at 1 year ≥25 mL/min (n = 164)	eGFR at 1 year <25 mL/min (n = 27)	p Univariate analysis	p Multivariate analysis[a]
Male donor (%)	54.9	74.0	0.06	0.48
Cause of death			0.63	0.75
CVA (%)	54.3	59.3		
Non-CVA (%)	45.7	40.7		
Serum creatinine				
Mean ± SD (µmol/L)	97.1 ± 42.0	125.1 ± 83.0	0.007	0.02
≥150 µmol/L (%)	12.2	25.9	0.06	–
Donor age				
Mean ± SD (year)	60.2 ± 7.5	59.0 ± 7.0	0.49	0.72
>60 years (%)	48.8	44.4	0.68	–
Hypertension (%)	28.0	48.1	0.04	0.03
Diabetes (%)	15.2	14.8	0.9	0.48
Nyberg score[b]	24.8 ± 4.3	25.6 ± 5.0	0.4	–
Pessione score[c]	1.58 ± 1.1	1.92 ± 1.3	0.13	–

Anglicheau, Am J Transpl, 2008

Valeur prédictive du % de glomérulosclérose

Table 3: Univariate and multivariate analysis of the association between histological parameters and low eGFR at 1-year posttransplant

Histological parameters	n	eGFR at 1 year ≥25 mL/min (n = 164)	eGFR at 1 year <25 mL/min (n = 27)	p Univariate analysis	p[a] Multivariate analysis
Sclerotic glomeruli (%)					
0	69	38.4%	22.2%	0.02	0.01
1–9	45	26.2%	7.4%		
10–19	40	18.9%	33.3%		
>20	37	16.5%	37.0%		
Arteriolar hyalinosis					
0	62	36.0%	11.1%	0.03	0.07
1	75	37.8%	48.1%		
2	46	23.2%	29.6%		
3	8	3.0%	11.1%		
Chronic vascular changes					
0	59	30.5%	33.3%	0.83	0.66
1	91	48.8%	40.7%		
2	37	18.9%	22.2%		
3	4	1.8%	3.7%		
Tubular atrophy					
0	95	53.7%	25.9%	0.06	0.17
1	84	40.9%	63.0%		
2	9	4.3%	7.4%		
3	3	1.2%	3.7%		
Interstitial fibrosis					
0	123	65.9%	55.6%	0.32	0.40
1	55	28.7%	29.6%		
2	9	3.7%	11.1%		
3	4	1.8%	3.7%		
Pirani score					
≤3	130	71.3%	48.1%	0.056	-
4–6	56	26.2%	48.1%		
>7	5	2.4%	3.7%		

Anglicheau, Am J Transpl, 2008

Un score clinico-histologique simple

- **Paramètres associés à un DFG à 1 an < 25 ml/min/1,73m2 :**
  - **HTA du donneur**
  - **Créatininémie du donneur > 150 µmol/L**
  - **Glomérulosclérose**
  - **hyalinose artériolaire**
  - **Score de Remuzzi, Score CADI**

Table 6: Univariate and multivariate analysis of a composite score including clinical parameters (CP, donor serum creatinine ≥ 150 µmol/L and/or donor history of hypertension) and the percentage of glomerulosclerosis (GS) to predict the risk of low eGFR at 1-year posttransplant

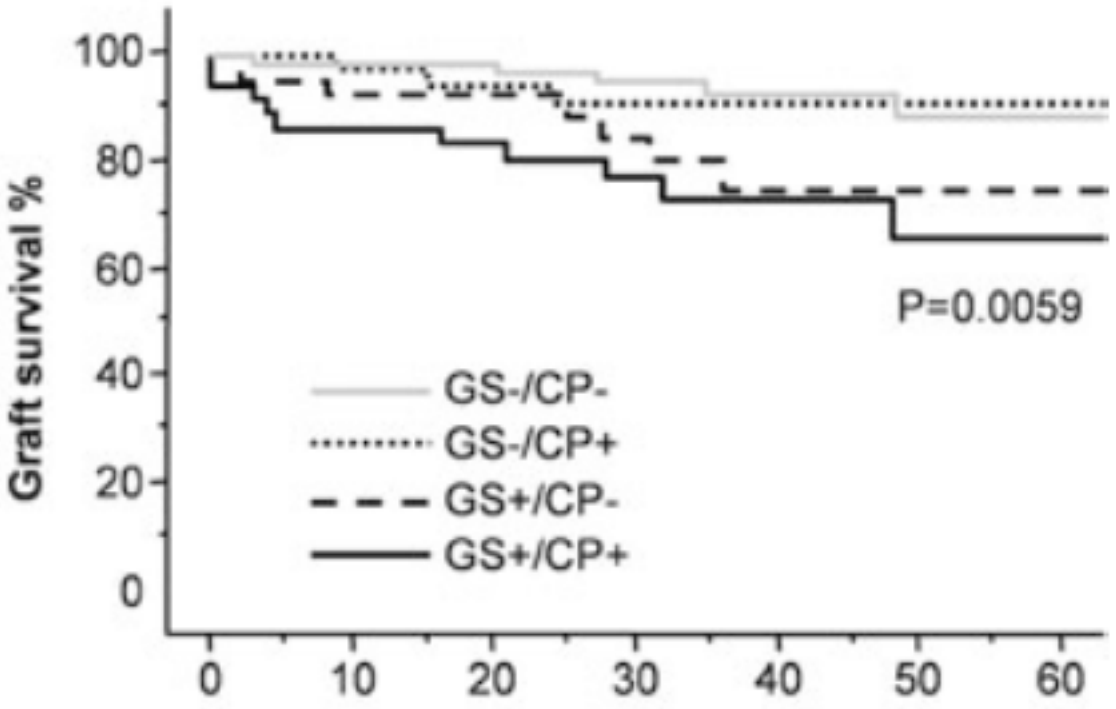
		Univariate analysis		Multivariate analysis	
Composite score	n	Low eGFR at 1 year (%)	p	OR	p
CP = 0 and GS < 10%	77	5.2	0.0003	1.0	0.0003
CP = 0 and GS ≥ 10%	40	12.5		5.2	
CP ≥ 1 and GS < 10%	37	13.5		5.5	
CP ≥ 1 and GS ≥ 10%	37	35.1		27.5	
AUC					0.84

AUC, area under the ROC (receiver operating characteristics analysis) curve; OR, adjusted odds ratio.

Anglicheau, Am J Transpl, 2008

Un score clinico-histologique simple

- **Bonne prédictivité de la survie du greffon**



Anglicheau, Am J Transpl, 2008

BIGREFFE: quels critères d'attribution?

Critères d'attribution différents

- Reins refusés *(Johnson)*
- DFG <90 mL/min et âge du donneur >59 ans *(Alfrey EJ)*
- Score de Dietl (âge, GS,Créatinine du donneur, Poids des reins)

-Critères de l'UNOS: 2 parmi les 5

- Age >60 ans
- Clairance <65 mL/min
- Antécédent d'HTA ou diabète
- Augmentation de la créatininémie
- Glomérulosclérose >15%

Score de REMUZZI

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

Score d'ANDRES

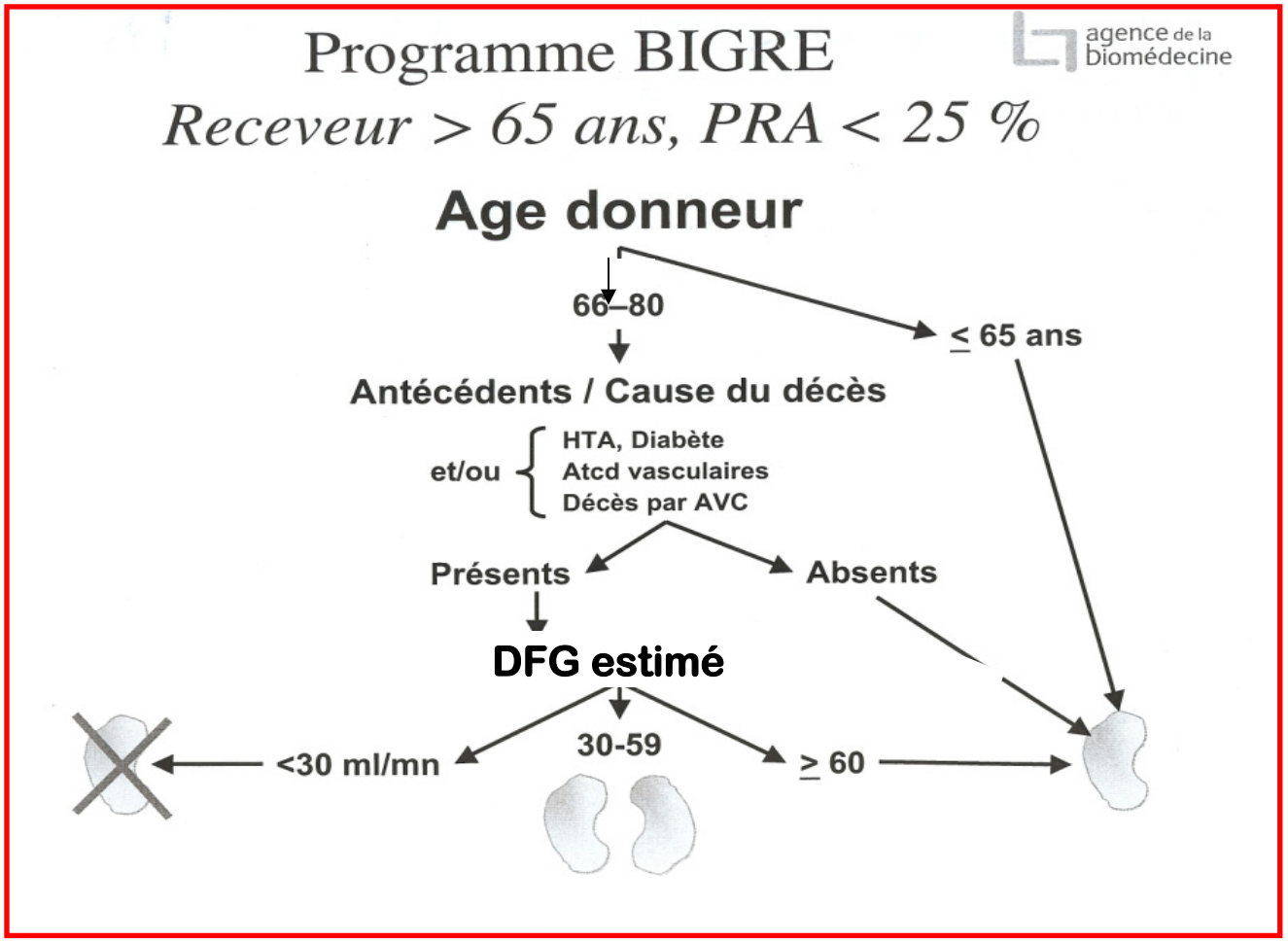
- **AGE** : <60, entre 60 et 74 ou >75ans
- **GLOMERULOSCLEROSE**:

<15%, >50%, 15<GS<50%

→ Age > 75 ans
ou
Age 60-75 ans
+
GS 15-50%
} bigreffe

PROGRAMME BIGRE

Critères d'inclusion



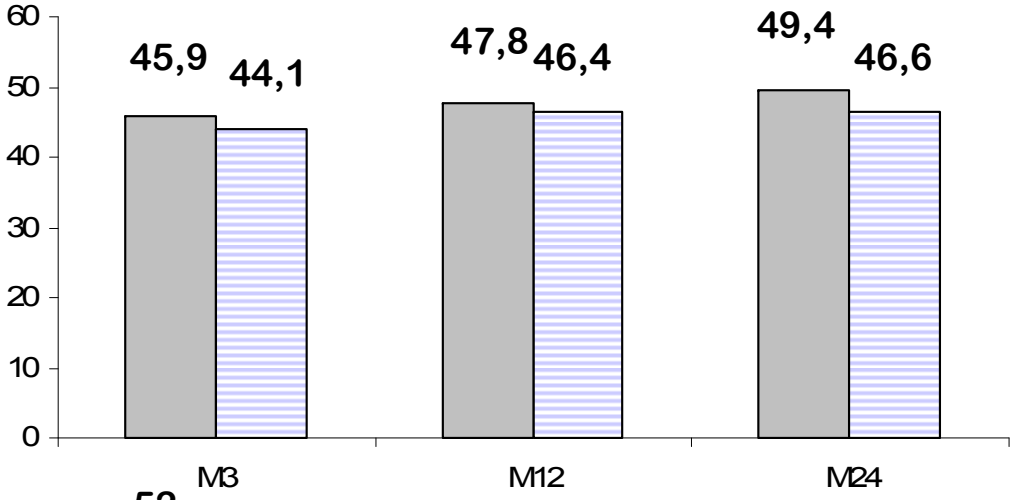
151 patients
entre fév 03 et Oct 07
Hôpital FOCH (n=32)
Hôpital NECKER (n=119)

3 mois de suivi minimum

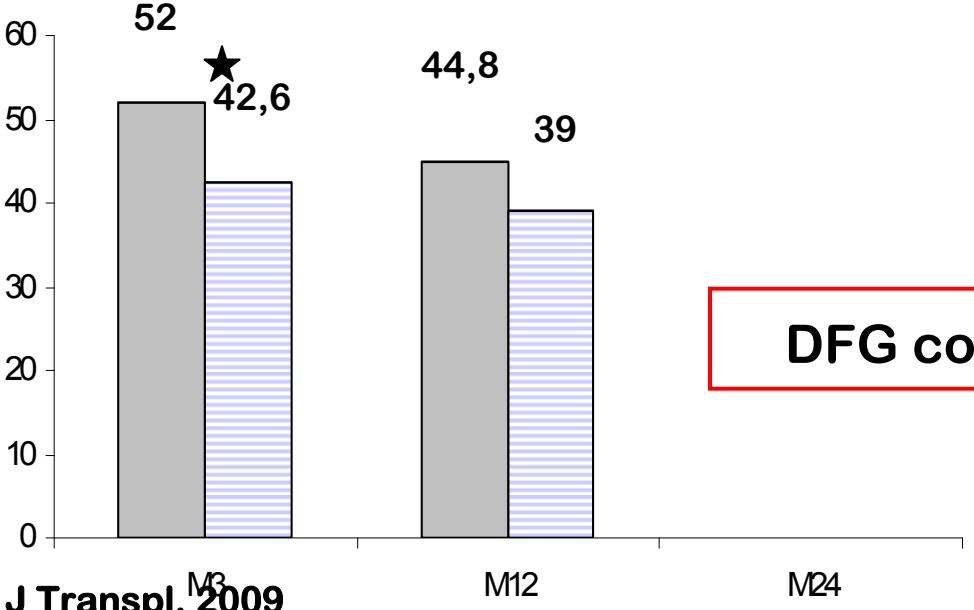
2 groupes
Groupe BIG: n=81
Groupe MONO: n=70

Fonction rénale

DFG estimé (Cockcroft) mL/min



DFG mesuré Iohexol mL/min/1,73m2



bigreffe

monogreffe

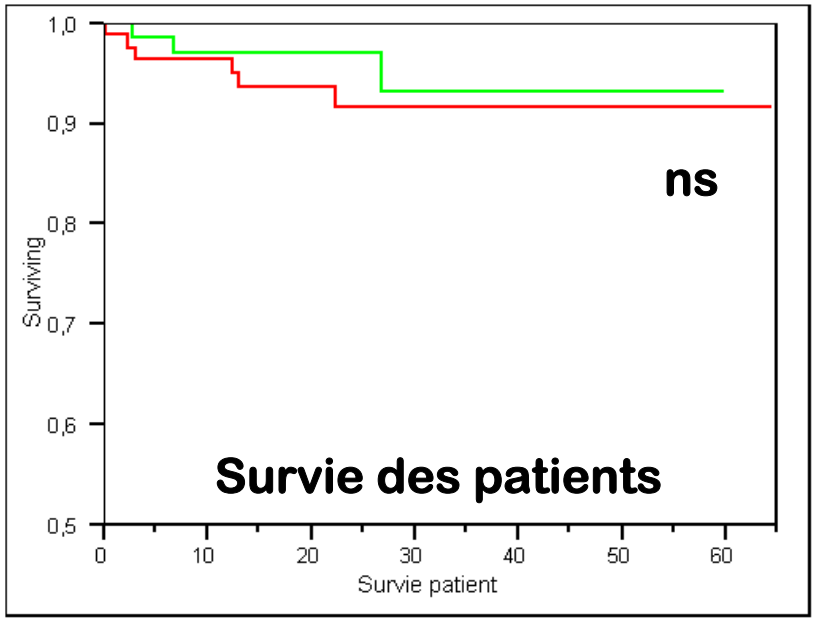
DFG comparables à 1 an

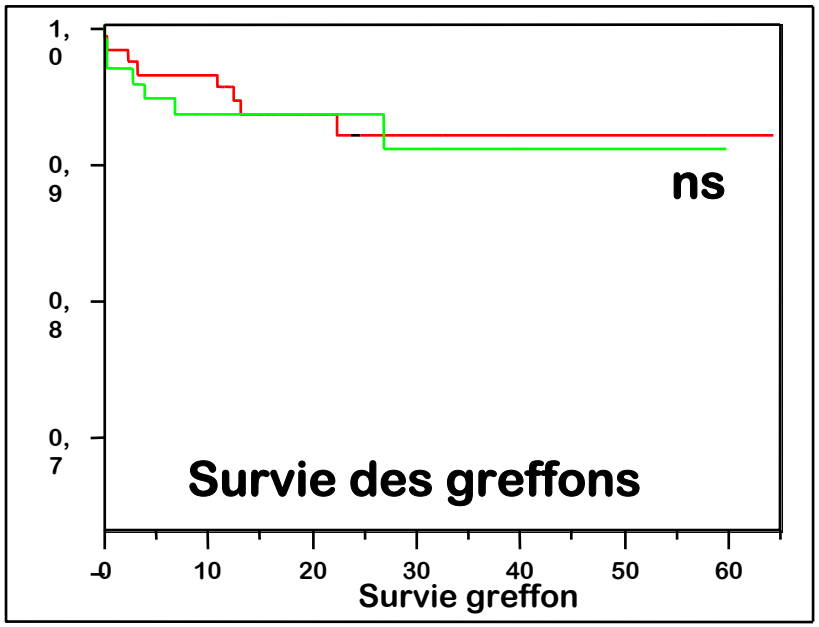
Snanoudj et al, Am J Transpl, 2009

Survie des patients et des greffons

Suivi médian 22 mois

BIGREFFE
MONOGREFFE





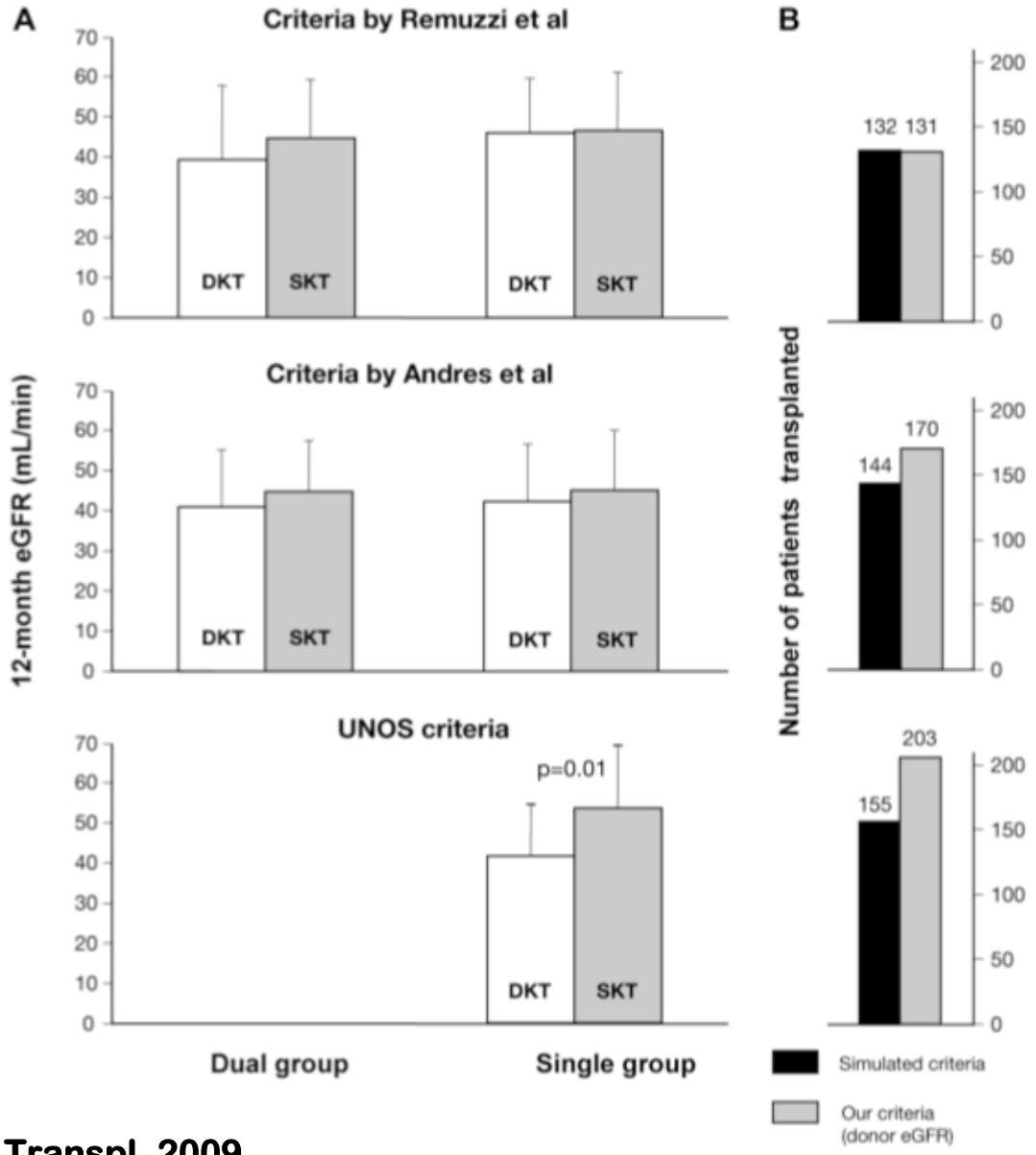
Survie des patients comparables à 1 an

96,3% *vs* 97% (BIG vs MONO), ns

Survie des greffons comparables à 1 an

93,8% *vs* 91,2% (BIG vs MONO), ns

Evaluation des autres critères



Snanoudj et al, Am J Transpl, 2009

Apport des machines de perfusion

Table 1: Predictive value of donor and graft characteristics for deceased donor kidney viability

		Univariate regression analysis		Multivariate regression analysis	
		p value	Odds ratio	p value	Odds ratio
Donor characteristics[1]					
Sex (female / male)[2]	88/138 (39%/61%)	0.15	1.66	0.06	2.30 (95% CI: 0.97–5.45)
Age (years)	48 (13–67)	0.20	1.02	0.54	
Serum creatinine (umol/L)	80 (8–289)	0.38	1.00	0.57	
History of hypertension	30 (15%)	0.006	3.35	0.02	3.50 (95% CI: 1.21–10.1)
Maastricht category[2]					
HB	26 (11%)	0.86		0.18	
NHB-2	43 (19%)	0.45	0.60	0.76	
NHB-3	157 (68%)	0.82	0.89	0.81	
NHB-4	5 (2%)	0.93	0.90	0.04	
Cause of death[2]					
Trauma	75 (33%)	0.29		0.37	
Cardiovascular	49 (22%)	0.06	2.51	0.11	
Neurological	99 (43%)	0.14	1.91	0.55	
Other	5 (2%)	0.61	1.83	0.62	
Resuscitation time (min)[3]	36 (0–125)	0.04	1.03	—	
Warm ischemic time (min)	25 (0–90)	0.84	1.00	0.38	
Cold ischemic time (h)	27 (14–48)	0.80	0.99	0.99	
Graft characteristics[4]					
Kidney weight (g)	226 (101–432)	0.97	1.00	0.83	
Flow rate (mL/min/100g kidney weight)	65 (12–168)	0.25	0.99	0.40	
Resistive index (mmHg/mL/min)	0.30 (0.13–2.2)	0.64	1.45	0.65	
LDH (U/l/100g kidney weight)	464 (92–1731)	0.005	1.00	0.06	1.001 (95% CI: 1.000–1.003)
GST (U/L/100g kidney weight)	50 (5–268)	0.17	1.01	0.40	
Redox-active iron (umol/L/100 g kidney weight)	3.70 (1.11–6.45)	0.001	1.72	0.01	1.68 (95% CI: 1.13–2.49)
Short-term graft function					
Immediate function	50 (22%)				
Delayed graft function	134 (59%)				
Primary non-function	43 (19%)				

[1] Data are presented as number (percentage) or as median (range).
[2] Female sex, HB donors and trauma as cause of death were chosen as reference categories for regression analysis.
[3] Applicable only to NHB-2 and NHB-4 donors.
[4] Machine pulsatile perfusion characteristics and perfusate concentrations of LDH, GST and redox-active iron were measured after 4 h of perfusion.

De Vries et al, Am J Transpl, 2006

Conclusion

- La sélection des donneurs repose beaucoup sur l'expérience/conviction du clinicien
- Les critères cliniques sont les plus simples d'accès mais sont pris en défaut chez les donneurs marginaux
- L'histologie pré-implantatoire a une forte valeur prédictive et particulièrement le % de glomérulosclérose qui est le plus simple d'accès
- Les données des machines de perfusion ont pour l'instant une faible valeur prédictive
- Nécessité d'évaluer ces scores dans des études prospectiveLe pancréas donor risk index