

### ÉVALUATION DE LA FONCTION RÉNALE DES DONNEURS VIVANTS DE REIN

En 1952, Gilberte Renard donne un rein à son fils Marius. Pour cette intervention, sa fonction rénale a été évaluée et son débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé par la clairance urinaire de l'urée. Rapidement, dès 1958, les premiers critères d'éligibilité au don vivant de rein sont formalisés et publiés. Ils sont alors très simples et se limitent à la présence de deux reins normaux, d'un arbre urinaire normal, de l'absence d'infection et enfin de la compréhension suffisante des enjeux du don vivant de rein. Jusqu'en 2014, les données sur la sécurité du don vivant de rein ont été extrêmement rassurantes lorsque l'on comparait les donneurs à la population générale. En 2014, 2 études indépendantes l'une américaine et l'autre norvégienne ont montré un sur-risque d'insuffisance rénale terminale pour les donneurs vivants de rein. Ces études ont comparé les donneurs de rein à une population en bonne santé (qui aurait été éligible au don de rein) et non pas à la population générale comme c'était le cas jusque-là. Le sur-risque d'insuffisance rénale terminale, est multiplié entre 7 et 10 fois chez les donneurs par rapport à cette population de référence. Il faut toutefois garder à l'esprit que le risque d'insuffisance rénale terminale chez les donneurs reste bien inférieur à celui de la population générale.

Ce constat a conduit plusieurs équipes de recherche à étudier plus en détail les causes d'insuffisance rénale terminale chez les donneurs vivants. L'incidence des maladies rénales (diabète, hypertension, glomérulonéphrite) est heureusement tardive par rapport au don. Ces maladies apparaissent entre 10 et 20 ans après le don. Cela est rassurant puisque nous sélectionnons des individus dont la santé est excellente et compatible avec un don de rein. Il est

donc normal que ces individus ne développent pas un diabète dans les 2 ans qui suivent le don. Mais cela pose question sur nos pratiques car le vrai risque après le don n'est pas immédiat mais très retardé. Il faut donc pouvoir prédir un risque à long terme pour les donneurs ou à défaut les suivre suffisamment longtemps pour dépister ces pathologies. Une alternative à la mesure du risque est de considérer la fonction rénale des donneurs, le DFG, comme un filet de sécurité. Plus le DFG sera élevé, y compris en présence d'une maladie, plus le donneur sera à l'abri « longtemps » d'une insuffisance rénale terminale. En pratique, cela fait du DFG un élément central de l'évaluation des candidats au don de rein.

#### Comment évaluer le DFG d'un candidat au don vivant de rein

L'évaluation du DFG des donneurs est encore sujet à controverse. Le DFG peut être soit estimé à partir de la concentration plasmatique de la créatinine à l'aide de formules (CKDEPI, MDRD) ou bien mesuré à l'aide d'un traceur exogène (lohexol, <sup>99m</sup>Tc-DTPA). Il n'y a pas de consensus international sur la méthode à utiliser pour évaluer les candidats au don de rein. En effet, tous les centres de transplantation rénale au monde n'ont pas accès à un service de physiologie pour une mesure du DFG. En pratique il leur est donc impossible de mesurer le DFG. D'autre part, le recours à la mesure du DFG peut être un frein au processus de sélection des donneurs car cette exploration peut être couteuse et ralentir la sélection. Pour ces raisons, il n'y a pas de consensus international sur la nécessité absolue de mesurer le DFG pour les candidats au don de rein. En pratique, il est recommandé de mesurer le DFG chaque fois que cela est possible.

**François GAILLARD**

chef de clinique

Service de Néphrologie

Hôpital Bichat

PARIS

## La transplantation rénale

Par ailleurs plusieurs initiatives ont pour objectif de simplifier la mesure du DFG afin de faciliter son développement. Dans une étude Française sur 2733 candidats au don de rein nous avons comparé l'estimation du DFG à la mesure du DFG sur plusieurs critères. Puisque la mesure du DFG par un traceur exogène est la technique de référence nous avons calculé le taux d'erreur résultant de l'utilisation du DFG estimé à la place du DFG mesuré. C'est à dire le nombre de candidats au don de rein qui seraient acceptés si l'on utilisait le DFG estimé et le nombre de ceux qui seraient acceptés si l'on utilisait le DFG mesuré. La discordance entre les 2 techniques va de 5 % à 26 % en fonction du seuil de DFG retenu pour définir l'éligibilité au don de rein. En pratique, l'existence de discordance entre DFG mesuré et estimé doit systématiquement faire préférer la mesure du DFG par un traceur. En France, la mesure du DFG est toujours possible et doit être réalisée pour tous les candidats au don de rein.

### Comment interpréter le DFG d'un candidat au don vivant de rein

L'interprétation du résultat de la mesure du DFG fait appel à plusieurs paramètres. En premier lieu, il faut interpréter la valeur du DFG indexée à la surface corporelle (exprimée en  $\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ) car elle permet de comparer des individus de poids et de taille différente. Les valeurs « normales » de DFG sont exprimées dans cette unité. La valeur exprimée en  $\text{ml}/\text{min}$  est rendue par le laboratoire car il s'agit de la « vraie » valeur mesurée chez le donneur mais la fonction rénale s'interprète en fonction de la morphologie (et donc de la surface corporelle des individus). Ainsi, 2 individus de taille et de poids différents peuvent avoir un DFG identique. Cela signifie simplement que les greffons issus de ces 2 donneurs auront le même DFG. Il faut rappeler que l'objectif de l'évaluation de la fonction rénale du donneur n'est pas d'évaluer la qualité du greffon (qui sera toujours bonne par rapport à un greffon de donneur décédé) mais d'assurer que le donneur a un DFG suffisant pour donner un rein. C'est donc bien la valeur en  $\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  qui doit être retenue.

Ensuite, l'interprétation de cette valeur de DFG, exprimée en  $\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  doit prendre en compte l'âge du donneur. En effet, le DFG baisse physiologiquement avec l'âge : les individus les plus âgés ont un DFG plus faible que les individus les plus jeunes. Cette baisse du

DFG avec l'âge est liée à la perte de néphrons (unités de filtration qui composent les reins). Il est donc légitime d'interpréter le DFG en fonction de l'âge de l'individu. Au delà de ce rationnel physiologique, l'âge a une pertinence intrinsèque pour l'évaluation des candidats au don de rein. En effet, un donneur jeune aura une espérance de vie après le don supérieure à celle d'un donneur âgé. En d'autres termes un donneur jeune vivra plus longtemps avec un seul rein qu'un donneur âgé. Puisque le DFG baisse avec l'âge, il faut donc que le donneur jeune ait une « réserve » de fonction rénale suffisante pour les années qu'il lui reste à vivre après le don : on exige un DFG plus élevé pour les individus les plus jeunes que pour les donneurs plus âgés. Enfin, il faut envisager que le donneur puisse développer une maladie rénale à distance du don (diabète, hypertension, obésité). Si le donneur développe cette maladie il risque de dégrader rapidement sa fonction rénale et s'expose au risque d'insuffisance rénale terminale. Pour cette raison on sélectionne des donneurs en parfaite santé au moment du don. Toutefois, compte tenu de l'espérance de vie longue après le don, surtout pour les donneurs les plus jeunes, il est impossible de prédire avec certitude qu'un donneur ne deviendra jamais obèse, diabétique ou hypertendu. A l'inverse, un individu de plus de 60 ans, en parfaite santé au moment du don a peu de chances de développer un diabète ou une obésité après cet âge. En raison de cette incertitude sur la santé future des donneurs, on exige un DFG plus élevé chez les candidats les plus jeunes.

Pour illustrer ce point nous avons étudié 2000 donneurs Français. Dans cette population nous confirmons évidemment que les donneurs les plus jeunes ont un DFG plus élevé que les donneurs les plus âgés. Il existe donc deux situations extrêmes : celles des donneurs jeunes avec un DFG élevé et donc souvent éligibles au don et celle des donneurs âgés avec un DFG plus faible mais une espérance de vie plus courte. Pour faire la part entre ces deux situations, nous avons divisé le DFG par l'espérance de vie du donneur au moment du don. Ceci revient à calculer la réserve de fonction rénale par année de vie restante. Il apparaît que les donneurs les plus jeunes ont un DFG par année de vie restante bien plus faible que les donneurs âgés. Cela signifie qu'un donneur jeune a une réserve de DFG, par année de vie restante, plus faible qu'un donneur âgé. En cas de diabète ou d'hypertension survenant après

le don, la perte accélérée de la fonction rénale représente donc en théorie un risque plus grand pour les donneurs les plus jeunes que pour les donneurs âgés. A l'inverse, si l'on raisonne strictement en seuil de DFG sans prendre en compte l'âge du donneur on voit qu'un DFG plus élevé ne garantit pas une réserve de DFG plus importante. La prise en compte de l'âge est donc primordiale dans l'évaluation des donneurs.

Une fois établi que l'âge est un paramètre important pour l'interprétation du DFG, il faut définir un seuil de DFG compatible avec le don vivant de rein. Sur ce point il n'y a pas de consensus international. On peut citer deux grandes stratégies. La première est établie par les recommandations KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) : un DFG < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> est toujours incompatible avec le don vivant de rein, quelque soit l'âge ; un DFG > 90 ml/min/1,73m<sup>2</sup> est toujours compatible avec un don vivant de rein quelque soit l'âge. Entre les deux, il n'y a pas de seuil évident : la décision d'autoriser le don se base sur l'utilisation d'un calculateur de risque d'insuffisance rénale terminale plutôt que sur la valeur absolue du DFG. La seconde stratégie est incarnée par les recommandations BTS (British transplantation society) qui établit des seuils de DFG compatibles avec le don en fonction de l'âge du candidat. Ces seuils sont différents pour les hommes et les femmes.

### Comment utiliser le calculateur de risque d'insuffisance rénale terminale ?

L'observation d'un sur-risque d'insuffisance rénale terminale chez les donneurs vivants de rein par rapport à une population en bonne santé a conduit au développement de calculateurs de risque d'insuffisance rénale terminale. En 2017, les recommandations internationales KDIGO ont intégré l'utilisation de calculateurs de risque d'insuffisance rénale terminale dans l'évaluation des candidats au don. En pratique, chaque candidat au don doit bénéficier d'une évaluation du risque d'insuffisance rénale terminale à l'aide d'un calculateur permettant de prédire ce risque à l'échéance de 15 ans et en l'absence de don vivant. Ceci revient à calculer un risque d'insuffisance rénale terminale pour le candidat au don de rein, en l'absence de don. Ce risque prédict peut aider à la décision d'autoriser le don ou non. Théoriquement, chaque centre définit un seuil de risque au-delà duquel le don

n'est pas autorisé. En pratique il n'existe pas de consensus sur le seuil de risque acceptable pour le don vivant de rein. Malgré cela, le calculateur de risque a l'avantage d'agréger différentes variables associées au risque d'insuffisance rénale dans un seul calcul. Ceci permet d'avoir une vue plus synthétique de la situation du candidat pour lequel il n'est pas toujours facile de percevoir que plusieurs paramètres sont à la limite du pathologique. Par exemple, un homme de 30 ans, avec un IMC à 29 kg/m<sup>2</sup>, qui fume un peu, une pression artérielle à la limite (140/89 mm Hg), une micro albuminurie à 18mg/g, qui ne prend aucun traitement, qui faisait du sport jusqu'à la naissance de ses enfant et qui a un DFG à 90 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Stricto sensu ce candidat est éligible au don. Le calculateur nous dit que le risque à 15 ans est faible (0,16%), mais qu'il n'est pas nul sur l'ensemble de la vie (2.48%) ce qui correspond à un risque moyen. Ce risque est identique à celui d'un homme de 57 ans, avec un DFG à 75 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, une pression artérielle systolique à 150 mm Hg sous traitement antihypertenseur, fumeur, avec un IMC à 27 kg/m<sup>2</sup> et une micro albuminurie à 15 mg/g. Si le premier donneur est apparemment éligible, le second donneur ne l'est apparemment pas. Le calculateur nous dit pourtant que le risque est quasiment identique pour les 2. Ceci illustre l'utilité de cet outil.

Malheureusement, la définition de seuils de risque reste difficile pour une utilisation formalisée, dans une étude des candidats au don vivant de rein de l'hôpital Necker, nous avons montré que le risque d'insuffisance rénale terminale des donneurs (prédit par le calculateur) n'était pas différent du risque des non-donneurs (c'est à dire des individus qui présentent

### Conclusion

L'évaluation de la fonction rénale des candidats au don vivant de rein est une étape importante. Elle nécessite toujours la mesure du DFG par un traceur exogène. Le résultat, exprimé en ml/min/1,73 m<sup>2</sup> doit être interprété en fonction de l'âge de l'individu. Le risque prédict d'insuffisance rénale terminale est un paramètre supplémentaire à prendre en compte pour interpréter le DFG. Enfin, un DFG inférieur à 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> est très souvent considéré comme une contre-indication absolue au don vivant de rein, quel que soit l'âge de l'individu.