

Donneurs à critères élargis : jusqu'où ?*

Extended criteria donor: how far?

C. Antoine

Reçu le 18 octobre 2012 ; accepté le 19 novembre 2012
© SRLF et Springer-Verlag France 2012

Résumé Les donneurs à critères élargis sont en augmentation, du fait du vieillissement de la population des donneurs, des modifications des causes de décès et des progrès dans le domaine de la transplantation permettant de prélever des donneurs de plus en plus âgés et/ou présentant des comorbidités en particulier vasculaires. L'utilisation de greffons provenant de tels donneurs est rationnelle et bénéfique pour les receveurs à condition d'être attentifs aux modalités de réanimation de ces donneurs, à l'expertise de la qualité des organes, à leur conservation et à leur attribution. L'usage d'un score permet d'identifier les greffons à risque significatif d'échec, pour lesquels les outils diagnostiques seront multipliés afin d'évaluer au mieux leur qualité et leur masse fonctionnelle. Cette stratégie doit aboutir à la mise en place de toutes les stratégies d'optimisation de fonction mais aussi, le cas échéant, doit permettre de reconnaître un greffon qui présente tous les risques d'être non ou peu fonctionnel et de l'écarter de la greffe.

Mots clés Donneur à critères élargis · Transplantation · Machine à perfusion · Survie greffons · Sélection du donneur

Abstract Extended-criteria donors are increasing due to aging of the donor population, changes in causes of death, and medical progresses in the field of transplantation, allowing to transplant grafts from older and/or with vascular co-morbidities donors. The use of grafts from such donors is evidence-based and beneficial for recipients with respect of certain conditions including maintenance of donors as well

C. Antoine (✉)

Agence de la biomédecine, DGMS,
direction prélèvement greffe organes-tissus,
pôle stratégie greffe, 1, avenue du Stade de France,
F-93212 Saint Denis la Plaine cedex
e-mail : corinne.antoine@biomedecine.fr

* Cet article correspond à la conférence faite par l'auteur au congrès de la SRLF 2013 dans la session : *Prélèvement multiorganes*.

as evaluation of viability, conservation, and allocation of the organs. Scoring systems allow the detection of grafts at significant risk of failure, for which diagnostic tools will be developed in order to better assess their quality and function. This policy should lead to the implementation of all strategies to optimize graft function but also allow, when appropriate, the recognition of grafts that present the risk of poor or no functional status, to be discarded from transplantation.

Keywords Extended donor criteria · Transplantation · Perfusion machine · Graft survival · Donor characterization

Introduction

Pour répondre à la question « donneurs à critères élargis, jusqu'où ? », il est important de caractériser le « donneur à critères élargis » en considérant toutes les étapes comprises entre le recensement et la greffe. Il s'agit de rechercher les marqueurs identifiés comme prédictifs de la qualité et de la durée de vie du greffon issus des grandes études multivariées des registres nationaux tels ceux de l'*United Network for Organ Sharing* (UNOS) ou de l'Agence de la Biomédecine (ABM), tout en gardant à l'esprit le contexte actuel de pénurie d'organes. Une interprétation trop tranchée, binaire, de ces grandes analyses de registre, peut conduire, par erreur de jugement, à des critères de refus de certains greffons qui se seraient avérés tout à fait fonctionnels dans des conditions optimales de conservation et de greffe. Enfin, il faut intégrer dans cette réflexion la question du bénéfice individuel de la greffe, c'est-à-dire comparer le risque d'aggravation de la maladie ou de décès sur liste d'attente faute de greffe, au risque de la non-fonction ou du décès en post-greffe imputable à la qualité du greffon.

Évolution du profil des donneurs

Le nombre de donneurs prélevés en France est passé de 17 à 24,3 par million d'habitants entre 2000 et 2011 [1]. Cette

augmentation significative de l'activité de prélèvement est avant tout le résultat du déploiement des coordinations hospitalières formées et expérimentées dans les hôpitaux autorisés mais aussi la conséquence de l'élargissement des critères de prélevabilité, dont l'âge, pour le recensement et le prélèvement des donneurs en mort encéphalique.

La notion de donneurs à critères élargis a été introduite par Kauffman et al. en 1997, dans un contexte de prélèvement chez des sujets de plus en plus âgés, afin de décrire les greffons qui ne présentaient pas les critères de qualité « habituellement » exigés et d'aider ainsi les cliniciens et les malades dans leur décision d'accepter ces greffons [2]. Depuis une dizaine d'années, l'évolution des caractéristiques des donneurs décédés de mort encéphalique prélevés d'au moins un organe en France tend vers une augmentation constante de leur moyenne d'âge (38 ans en 1998 versus 53,6 ans en 2011) [1]. Cette tendance s'observe surtout pour les donneurs, dont au moins un organe est greffé, prélevés de rein ou de foie et moins nettement pour les donneurs prélevés de pancréas, de cœur et de poumons. Les donneurs âgés de plus de 65 ans représentent, en 2011, 26 % des donneurs de rein et 29 % des donneurs de foie contre respectivement 5,8 % et 3,6 % en 2000. Pour le cœur et le poumon, la répartition par tranche d'âge est différente avec un recours à des donneurs globalement plus jeunes même si cette moyenne d'âge progresse, elle aussi, avec le temps (34,4 ans en 2002 versus 40,7 ans 2011 pour les donneurs prélevés d'un cœur par exemple) [1].

Du fait du vieillissement des donneurs, les causes de décès se sont modifiées sensiblement ces dix dernières années (prépondérance des accidents vasculaires représentant désormais plus de la moitié des décès), et surtout la fréquence des donneurs porteurs d'une, voire plusieurs comorbidités, est en augmentation importante. Le nombre de donneurs présentant au moins deux facteurs de risque parmi l'hypertension artérielle (HTA), le diabète, un décès de cause vasculaire ou une créatinémie supérieure à 150 $\mu\text{mol/l}$ a progressé de 4 à 9,7 % en dix ans, sachant que 70 % d'entre eux ont plus de 60 ans [1].

Dès lors, il est difficile de distinguer le rôle respectif sur le risque d'échec post-greffe des comorbidités d'une part et de l'âge et du vieillissement naturel des organes d'autre part. Une analyse multivariée réalisée à partir des données françaises de 1998 à 2000, suggérait que la survie du greffon n'était pas liée à l'âge après prise en compte de facteurs tels que le décès de cause vasculaire, les antécédents d'HTA ou l'élévation de la créatinine [3]. Avec le vieillissement conséquent et plus de comorbidités observées chez les donneurs ces dix dernières années, les données plus récentes issues des grands registres sur les fonctions de risque de perte du greffon hépatique ou rénal montrent finalement que l'âge est un facteur indépendant parmi d'autres [4,5]. Une analyse récente des données françaises (période 1993-2009) montre

que les taux de survie des greffons rénaux prélevés sur des donneurs âgés de 60 ans et plus sont significativement moindres que ceux issus de donneurs plus jeunes, y compris après censure des décès : cette étape méthodologique permet de s'amender du biais lié à l'attribution de ces greffons à des receveurs âgés dont l'espérance de vie est de fait plus courte (Fig. 1).

Sur le plan physiologique, il existe effectivement un vieillissement du rein avec une altération naturelle de la filtration glomérulaire. Celle-ci a été chiffrée à une perte de 1 ml/min par an entre 40 et 80 ans, et s'avère plus rapide en cas d'HTA associée [6]. Il en découle une notion de masse critique de néphrons insuffisante responsable : 1) d'une hyperfiltration glomérulaire avec l'apparition de lésions de glomérulosclérose ; 2) d'une plus grande sensibilité aux agressions et tout particulièrement à l'ischémie froide, aux effets de la reperfusion du greffon lors du déclampage ou de la néphrotoxicité de certains immunosuppresseurs. Les facteurs âge et comorbidités vasculaires ou métaboliques ont donc un effet négatif synergique et non additif [3].

Le foie, lui, semble mieux « vieillir » avec toutefois une baisse des capacités de régénération avec l'âge [7], une baisse du volume hépatique [8], une modification des artérioles hépatiques à type d'épaississement de la paroi et réduction de la lumière [9] alors que les tests évaluant la fonction hépatique (facteurs de la coagulation, bilirubine, albumine...) semblent assez peu perturbés avec l'âge, contrairement au rein. Selon Stewart et al., cela se traduit par une augmentation, non pas précoce mais à long terme des complications d'ordre vasculaire avec plus de thromboses artérielles et de complications biliaires d'origine ischémique [10].

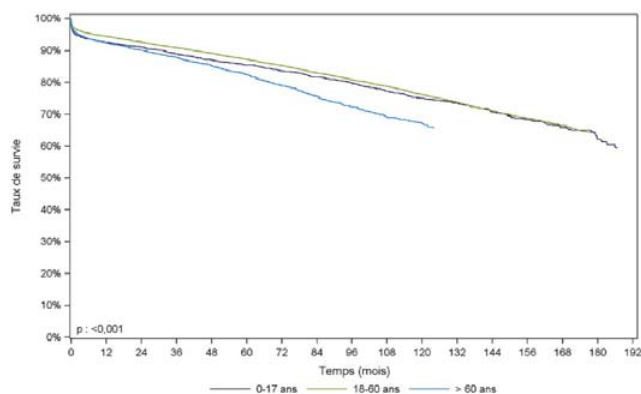


Fig. 1 Survie du greffon rénal avec censure des décès selon l'âge du donneur (1993-2009). La courbe bleue représente la courbe de survie des greffons provenant de donneurs âgés de plus de 60 ans. Les taux de survie des greffons rénaux prélevés sur ces donneurs sont significativement moindres que ceux issus de donneurs plus jeunes (courbes de survie grise et verte), y compris après censure des décès (données de l'Agence de la biomédecine, non publiées)

Ainsi, s'il existe des modifications architecturales et fonctionnelles des greffons rénaux ou hépatiques liés à l'âge, la présence de facteurs de risque associés est tout aussi importante en termes de résultats post-greffe.

Existe-il des marqueurs prédictifs de la qualité du greffon?

Ont été définis comme greffons à critères élargis ceux dont le risque d'échec post-greffe s'avère supérieur à celui observé avec des greffons prélevés sur des donneurs jeunes après ajustement sur des variables dépendantes des conditions de la greffe (par exemple, durée de l'ischémie froide), et sur celles spécifiques du receveur (âge, compatibilité HLA, immunisation anti-HLA, rang de la greffe, maladie initiale...).

Ce procédé est à la base de la méthode des scores, très utilisée en pratique clinique. Le but est d'identifier les facteurs liés au donneur qui conduisent à une augmentation significative et indépendante du risque de perte de greffon et de prendre en compte la diversité et l'accumulation de facteurs de risque afin d'éviter une décision péremptoire sur une simple variable dichotomique comme la barrière d'âge. Le plus connu est celui utilisé par les organisations OPTN (*Organ Procurement and Transplantation Network*) et UNOS publié par Port et al. en 2000 [11]. Ce score a été construit à partir des données américaines pour identifier les facteurs liés au donneur s'avérant prédictifs de la perte du greffon pour tous les malades en attente d'une 1^{ère} greffe rénale. Les donneurs à critères élargis (*Extended Criteria Donor* ou ECD en langue anglosaxonne) sont ceux dont le risque relatif d'échec de greffe s'avère 1,7 fois supérieur à celui observé avec des greffons prélevés sur des donneurs âgés de 10 à 39 ans, avec une créatininémie < 1,5 mg/dL, sans antécédents d'HTA et décédés de cause non vasculaire (Tableau 1) [11]. Ainsi, tous les donneurs âgés de 60 ans et plus ou tous les donneurs âgés de 50 à 59 ans avec au moins deux facteurs de risque (FDR) parmi les trois cités au-dessus sont considérés à critères élargis (Tableau 1). À titre indicatif, en France, en 2010, 47 % des donneurs en mort encéphalique prélevés d'au moins un rein greffé sont considérés comme ECD selon les critères UNOS alors que ce taux est de 20 % aux États-Unis en 2009 [12].

D'autres modèles d'algorithme de prédiction des risques liés au donneur ont vu le jour ces dernières années comme le modèle développé par Nyberg et al. du *Deceased donor score* [13] et surtout le *Donor Risk Index*, qui se décline différemment pour les greffons rénaux et hépatiques [14] en proposant une estimation continue du risque au lieu d'une classification binaire. Le score proposé par Nyberg et al. [13] utilise neuf variables pronostiques du donneur mais aussi quatre variables liées au receveur dont le nombre de *mismatch* HLA entre donneur et receveur. L'addition des points

Tableau 1 Donneurs à critères élargis de l'UNOS classés selon l'âge et les facteurs de risque des donneurs

Facteurs de risque des donneurs	Catégorie d'âge des donneurs (en année)				
	< 10	10-39	40-49	50-59	≥ 60
AVC + HTA + créat >1,5				X	X
AVC + HTA				X	X
AVC + créat >1,5				X	X
HTA + créat >1,5				X	X
AVC					X
HTA					X
Créat >1,5					X
Aucun					X

UNOS : *United Network for Organ Sharing* ; AVC : décès du donneur par accident vasculaire cérébral ; HTA : hypertension artérielle ; Créat > 1,5 : créatininémie > 1,5 mg/dL. X : désigne les donneurs à critères élargis définis par un risque relatif d'échec de greffe supérieur à 1,7 par rapport aux greffons prélevés à partir de donneurs âgés de 10 à 39 ans, décédés d'une cause non vasculaire, avec une créatininémie < 1,5 mg/dL et sans antécédent d'HTA

accumulés s'étend de 1 à 39 avec une division en quatre catégories selon le taux de survie et la qualité de fonction post-greffe obtenus. Ainsi, les greffons de la catégorie A ont la meilleure fonction rénale à un an (clairance de la créatinine ≥ 40 ml/min : 81 %). Les catégories C et D correspondent aux donneurs dits à critères élargis avec respectivement 56 % et 37 % de bonne fonction du greffon à un an (clairance créatinine ≥ 40 ml/min).

Le *Liver Donor Risk Index* (LDRI) en greffe hépatique fait lui aussi appel à des facteurs de risques pré-, per- et post-greffe. Cet index offre une mesure continue, quantitative, objective de la qualité du foie sur la base de facteurs connus ou appréciables au moment d'une offre de greffon [5]. Le modèle initial se sert de sept FDR indépendants d'échec de greffe, identifiés à partir des résultats post-greffe aux États-Unis pour la période 1998-2002. Le modèle final prend en compte l'échelon de répartition (régional ou national) et le délai d'ischémie froide qui sont des variables post-prélèvement. La survie à trois ans d'un greffon de score LDRI ≥ 2 (6 % des greffes) est de 60 % contre 81,2 % en cas de recours à un donneur dit de référence (score LDRI ≤ 1 [2 % des greffes]).

Même si la méthode du score permet d'identifier rapidement le caractère « non optimal » du greffon au moment de la proposition et du choix du ou des receveurs, elle ne permet pas de récuser le greffon. La décision se doit aussi d'être étayée le plus largement possible par les données de

l'anamnèse (recherche des FDR) et par un faisceau d'arguments issus des données radiologiques, biologiques, morphologiques (aspect peropératoire) et quand cela est possible, histologiques. À titre d'exemple, un élément déterminant, indépendamment de l'âge du donneur, pour la décision de prélever ou non un greffon hépatique est la suspicion d'une stéatose de nature micro- ou macrovésiculaire et de son importance. Les facteurs de risque de stéatose sont entre autres le surpoids, le diabète, la dyslipidémie avec un impact sur le succès de la greffe influencé par l'âge du donneur, la durée d'ischémie froide et les modalités de conservation mais aussi le choix du receveur et en particulier la présence d'une infection virale C chez le receveur. En présence d'éléments faisant suspecter une stéatose importante, la lecture extemporanée en urgence de l'histologie hépatique est une méthode efficace, précise, prédictive de la qualité du greffon et donc cruciale pour décider du devenir du greffon [15]. Le recours à des biopsies préimplantatoires est plus rare en greffe rénale (pour des raisons logistiques et de technique de fixation) bien qu'elles apporteraient des informations pertinentes sur l'intégrité des éléments du parenchyme rénal qui permettent d'extrapoler le devenir fonctionnel du greffon [16–18].

Comment optimiser l'utilisation des greffons issus de donneurs à critères élargis

La 1^{ère} règle est de ne pas multiplier les facteurs de risque comme un âge avancé (≥ 80 ans), la présence d'une HTA et d'un diabète avec un effet synergique des comorbidités et de l'âge sur la survie du greffon [3].

Un des facteurs les plus critiques mais surtout modifiables est le temps d'ischémie froide (IF). De nombreux travaux ont démontré que plus l'IF est longue, plus les taux de survie post-greffe sont mauvais et ce d'autant plus que le donneur est âgé [19]. Les équipes de greffe d'*Eurotransplant* (organisme supranational d'allocation des greffons intégrant huit pays européens) ont bien compris cet effet synergique de l'IF et du vieillissement des donneurs : le délai moyen d'IF de leur programme « *Old for Old* » est seulement de 11 heures ! [20]. En greffe hépatique, Spitzer et al. [21] montre que l'impact d'un taux de stéatose de 20–30 % conjugué à un délai d'IF >11 h augmentent de 70 % le risque de perte du greffon. Alors, comment gagner du temps ? Premièrement, en identifiant des patients informés et consentants pour ce type de greffon ; deuxièmement, en réalisant le plus tôt possible le typage HLA du donneur avant le prélèvement pour débiter la répartition des greffons rénaux avant le prélèvement ; troisièmement, en n'attendant pas le résultat du *cross-match* en cas de receveur naïf non immunisé ; et bien sûr, en organisant la greffe dès l'attribution définitive du greffon, si nécessaire sur des plages d'urgence du bloc opératoire.

Il faut par ailleurs mettre tout en œuvre pour optimiser les conditions de préservation. Le recours à la machine à perfusion des greffons est fortement recommandé en greffe rénale. Elle permet une « réanimation ex vivo » du greffon dans le but d'en améliorer les performances, en particulier dans le cas des greffons rénaux prélevés sur des donneurs décédés dits à critères élargis. Jusqu'en 2009, les études monocentriques ou nationales, rétrospectives et non randomisées de mise sur machine des greffons rénaux montraient une baisse significative du taux de retard de reprise de fonction (RRF) sans amélioration du taux de survie, y compris dans le sous-groupe particulièrement à risque des donneurs ECD ou âgés (doublement du risque de RRF si le donneur > 55 ans) [22]. En 2009, puis en 2012, sont publiées les études prospectives randomisées réalisées à l'échelon de la zone *Eurotransplant* comparant la survie à un an [23] et à trois ans [24], la survenue d'un RRF et d'une non-fonction primaire (NFP) pour 336 paires de reins, selon le mode de conservation des reins (machine de perfusion vs incubation statique). Le schéma de l'étude ne comprenait aucun critère de sélection, tous les reins ont été transplantés et l'ischémie froide était en moyenne de 15 heures. Cette étude conclut à un impact significatif de la perfusion des reins par une machine sur la survie des greffons : le bénéfice est plus particulièrement marqué pour les greffons ayant développé un RRF avec une amélioration de 12 % de la survie à un an (avec censure des décès) pour les greffons perfusés comparés à ceux conservés en statique. Des analyses plus ciblées sur les donneurs dits à critères élargis (91 paires sélectionnées selon les critères ECD de l'UNOS) ont été publiées [24,25] :

- la fréquence de survenue d'un RRF est plus grande dans le groupe des greffons conservés en statique (29,7 %) versus les greffons perfusés (22 %), $p = 0,047$;
- la fréquence de survenue d'une NFP est plus grande dans le groupe des greffons conservés en statique comparée aux greffons perfusés (12 % vs 3 %, $p = 0,04$) ;
- la survie du greffon (avec censure des décès) est significativement meilleure pour les greffons perfusés comparée aux greffons conservés en statique (92,3 % vs 80,2 % à 1 an, $p = 0,02$ et 86 % vs 76 % à trois ans, $p = 0,01$) ;
- surtout l'impact sur la survie-greffon à un an est considérable pour les greffons ECD ayant développé un RRF avec une survie à un an passant de 41 % pour les greffons conservés en statique à 85 % pour ceux perfusés sur machine ($p = 0,003$) ;
- en analyse multivariée (modèle de Cox), le risque de perte fonctionnelle du greffon à un an en cas de donneur ECD baisse de 35 %.

Une démarche identique à l'échelle européenne et américaine est en cours en greffe hépatique, ciblant plus particulièrement les foies stéatosiques [26], mais aussi en greffe pulmonaire [27] et cardiaque [28]. Les résultats, très attendus,

permettront de mieux cibler les greffons qui profiteront le mieux de cette stratégie de conservation.

Le choix du receveur est un élément clé pour l'optimisation des résultats de la greffe à partir d'un greffon ECD

L'adéquation à l'âge consiste à privilégier l'efficacité pour une utilisation optimale des greffons marginaux et à appairer les besoins du receveur avec les capacités fonctionnelles du greffon, pour mieux prendre en considération :

- le ratio (besoins du receveur [qui diminuent avec l'âge] et son espérance de vie) / (performances attendues de l'organe greffé), avec une baisse, avec l'âge, si ce n'est des fonctions, du moins de la masse néphronique ou hépatique ;
- l'évolution identique de la pyramide des âges des donneurs et des receveurs (évolution de la moyenne d'âge des nouveaux inscrits en greffe rénale et hépatique de 45 à 51 ans en dix ans) ;
- les mauvais résultats post-greffe si le greffon rénal non optimal est attribué à un sujet jeune [29].

D'après les données UNOS, cette stratégie permet de diminuer le nombre « d'années de vie greffons perdues », liées au décès des receveurs âgés avec un potentiel de fonction du greffon excellent [30].

Les premiers à avoir généralisé l'adéquation à l'âge sont les pays de la zone *Eurotransplant* avec la mise en place en 1999 du programme *Eurotransplant Senior Program* (ESP) encore appelé « *old for old* ». L'objectif de ce programme était d'aboutir à une utilisation plus efficace des reins prélevés sur donneurs âgés et de réduire le temps d'attente pour les patients âgés. Les greffons rénaux prélevés sur des donneurs de 65 ans et plus sont proposés uniquement à des centres acceptant ce type de greffon (*centre profile*) et ayant des receveurs sur leur liste informés et consentants pour ce type de greffon (*patient profile*). La proximité est favorisée au profit de la compatibilité HLA avec des délais d'ischémie froide très courts, en moyenne < 11 heures ! Frei et al. [20] ont publié le bilan à dix ans et concluent à :

- une amélioration du recensement des donneurs âgés ;
- une amélioration du ratio greffons greffés / prélevés ;
- une diminution de la durée d'attente pour les receveurs > 65 ans ;
- l'absence de différence de survie patient ou greffon pour les receveurs de plus de 65 ans greffés, avec ou en dehors du programme ESP.

Toujours pour la zone *Eurotransplant*, cette stratégie a été étendue aux greffons hépatiques, considérés comme « marginaux » si au moins un des critères suivants est présent : âge

donneur > 65 ans, séjour en réanimation avec ventilation assistée > 7 jours, *body mass index* (BMI) > 30, stéatose hépatique > 40 %, natrémie > 165 mmol/l, alanine aminotransférases (SGPT) > 105 U/l, aspartate aminotransférases (SGOT) > 90 U/l et bilirubine > 3 mg/dl.

Une autre alternative consiste à doubler la masse néphronique : le programme Bi-greffe (BIGRE). Ce programme en place depuis 2003 en France consiste à greffer un receveur avec les deux reins du même donneur. Cette méthode est apparue et s'est développée aux États-Unis dans les années 1990 [31]. Le donneur chez lequel les deux reins sont prélevés est sélectionné en fonction de son âge (≥ 66 ans), de ses antécédents (décès de cause vasculaire, antécédents vasculaires, HTA, diabète) et de sa fonction rénale au moment du prélèvement pour le programme français (Fig. 2), complétés des données de l'histologie pour d'autres pays [32]. Les résultats non publiés présentés par l'Agence de la biomédecine font état d'une survie-greffon comparable entre les bénéficiaires du programme BIGRE et ceux d'une mono-greffe pour les receveurs ≥ 60 ans, en attente d'une 1^{ère} greffe et faiblement immunisés.

La dernière question et probablement la plus importante est : « Y a-t-il un bénéfice pour les patients à être greffés avec un greffon issu d'un donneur ECD ? »

La réponse est oui si on se réfère à la littérature en greffe rénale et hépatique. Dans une étude française, Savoye et al. ont étudié le devenir de 3001 patients âgés de 60 ans et plus, inscrits en liste nationale d'attente pour une greffe rénale

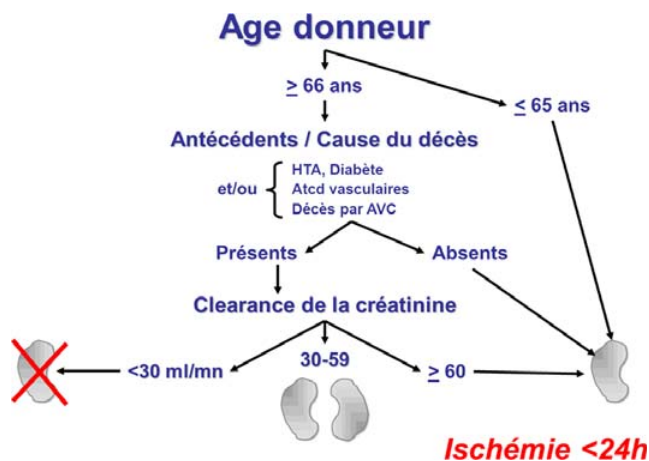


Fig. 2 Arbre décisionnel du programme français BIGRE. Le programme Bi-greffe (BIGRE), mis en place en France depuis 2003, consiste à greffer un receveur avec les deux reins du même donneur en fonction des critères d'âge, des antécédents, de la cause du décès et de la clairance de la créatinine chez le donneur

réalisée entre 1996 et 2004 et dont 2099 ont été transplantés [33]. Chez ces receveurs âgés, la transplantation avec un greffon rénal « ECD » est associée en analyse multivariée à des taux de survie supérieurs à ceux restant sur la liste d'attente. Des résultats similaires issus du registre américain ont été publiés [34] concluant à une augmentation moyenne de l'espérance de vie de cinq ans (trois à dix ans en fonction des caractéristiques des malades) pour les receveurs d'un greffon ECD par rapport aux patients restant en attente en dialyse. Les auteurs concluent que la transplantation d'un rein marginal est associée à un bénéfice de survie significatif par rapport au maintien en dialyse dans ce contexte de pénurie et d'allongement de la durée d'attente.

Ce principe s'avère encore plus pertinent en transplantation hépatique où l'attente prolongée sur la liste est souvent synonyme de décès. La discussion reste par contre ouverte sur le profil des receveurs à qui doivent être proposés ces foies marginaux, dont les caractéristiques principales en post-greffe sont la reprise plus lente de fonction et les complications vasculaires à long terme. Certains proposent d'attribuer ces greffons aux patients ayant le risque intrinsèque d'échec de greffe le plus élevé. Il s'agit le plus souvent de malades avec un MELD¹ élevé et en pratique une défaillance rénale et hépatique sévère, conditions particulièrement défavorables pour recevoir un greffon qui accusera un retard de reprise de fonction. D'autres proposent d'optimiser, non pas la survie d'un receveur mais celle du greffon, en le proposant à un sujet âgé, sans défaillance d'organes vitaux y compris hépatique mais avec une urgence vitale à être greffé, par exemple les receveurs en attente pour carcinome hépatocellulaire (CHC) avec forte masse tumorale [35].

Enfin, l'information au patient est un exercice difficile et il est important qu'il puisse accéder à la connaissance des conditions de réalisation de sa greffe. La formalisation de cette information soulève beaucoup d'interrogations et en particulier le « comment » définir le donneur ECD, sans aggraver l'anxiété du patient, en lui laissant un délai de réflexion et en l'informant de son droit de revenir sur sa décision.

Au total, peut-on accepter les greffons de donneurs âgés ou dits à critères élargis ? La réponse est oui, mais à la condition :

- de ne pas multiplier les facteurs de risque pour un même donneur : identification des FDR en particulier cardiovasculaires et métaboliques au moment du recensement, recours à une imagerie performante thoraco-abdomino-pelvienne avec au mieux transfert d'images vers les

professionnels de la greffe et quand cela est possible le recours à l'histologie, en particulier pour la greffe hépatique ;

- de limiter les agressions prégreffe grâce à une ischémie froide la plus courte possible et une préservation optimale des greffons par leur mise sur une machine à perfusion ;
- de limiter les agressions post-greffe en adaptant les traitements immunosuppresseurs pour diminuer la néphrotoxicité de certains agents en contexte de lésions vasculaires préexistantes chez le donneur ;
- de choisir un appariement optimal donneur/receveur en fonction de la masse fonctionnelle du greffon ou des besoins métaboliques du receveur avec une espérance estimée pour le greffon similaire à l'espérance de vie du receveur âgé ;
- de prendre en compte le bénéfice attendu pour le receveur d'une greffe dont le résultat n'est pas optimal en termes de fonction mais permettant une baisse significative du risque de décès ou du risque de sortie de liste pour aggravation de la maladie initiale en cas d'attente prolongée ;
- d'en informer le patient et d'avoir son consentement.

Conflit d'intérêt : l'auteur déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. Rapport d'activité 2011 de l'activité de prélèvement et de greffe de l'agence de la biomédecine (<http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2011/accueil.htm>)
2. Rosengard BR, Feng S, Alfrey EJ, et al (2002) Report of the Crystal City meeting to maximize the use of organs recovered from the cadaver donor. *Am J Transplant* 2:701–11
3. Pessione F, Cohen S, Durand D, et al (2003) Multivariate analysis of donor risk factors for graft survival in kidney transplantation. *Transplantation* 75:361–7
4. Chavalitdhamrong D, Gill J, Takemoto S, et al (2008) Patient and graft outcomes from deceased kidney donors age 70 years and older: an analysis of the Organ Procurement Transplant Network/United Network of Organ Sharing database. *Transplantation* 85:1573–9
5. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, et al (2006) Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transplant* 6:783–90
6. Odden MC, Tager IB, Gansevoort RT, et al (2010) Age and cystatin C in healthy adults: a collaborative study. *Nephrol Dial Transplant* 25:463–9
7. Ono Y, Kawachi S, Hayashida T, et al (2011) The influence of donor age on liver regeneration and hepatic progenitor cell populations. *Surgery* 150:154–61
8. Schmucker DL (2005) Age-related changes in liver structure and function: Implications for disease? *Exp Gerontol* 40:650–9
9. Fiel MI, Deniz K, Elmali F, et al (2011) Increasing hepatic arteriole wall thickness and decreased luminal diameter occur with increasing age in normal livers. *J Hepatol* 55:582–6

1. MELD pour *Model for End-Stage Liver Disease* : score qui permet d'identifier les maladies cirrhotiques les plus exposées au risque de décès, calculé à partir de trois variables biologiques (bilirubine, INR, créatinine).

10. Stewart ZA, Locke JE, Segev DL, et al (2009) Increased risk of graft loss from hepatic artery thrombosis after liver transplantation with older donors. *Liver Transpl* 15:1688–95
11. Port FK, Bragg-Gresham JL, Metzger RA, et al (2002) Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors. *Transplantation* 74:1281–6
12. 2010 OPTN / SRTR Annual Report: Transplant Data 2000–2009. http://www.srtr.org/annual_reports/2010/
13. Nyberg SL, Matas AJ, Kremers WK, et al (2003) Improved scoring system to assess adult donors for cadaver renal transplantation. *Am J Transplant* 3:715–21
14. Rao PS, Schaubel DE, Guidinger MK, et al (2009) A comprehensive risk quantification score for deceased donor kidneys: the kidney donor risk index. *Transplantation* 88:231–6
15. Fiorentino M, Vasuri F, Ravaioli M, et al (2009) Predictive value of frozen-section analysis in the histological assessment of steatosis before liver transplantation. *Liver Transpl* 15:1821–5
16. Gaber LW, Moore LW, Alloway RR, et al (1995) Glomerulosclerosis as a determinant of posttransplant function of older donor renal allografts. *Transplantation* 60:334–9
17. Remuzzi G, Cravedi P, Perna A, et al (2006) Long-term outcome of renal transplantation from older donors. *N Engl J Med* 354:343–52
18. Randhawa PS, Minervini MI, Lombardero M, et al (2000) Biopsy of marginal donor kidneys: correlation of histologic findings with graft dysfunction. *Transplantation* 69:1352–7
19. Tullius SG, Reutzel-Selke A, Egermann F, et al (2000) Contribution of prolonged ischemia and donor age to chronic renal allograft dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 11:1317–24
20. Frei U, Noeldeke J, Machold-Fabrizii V, et al (2008) Prospective age-matching in elderly kidney transplant recipients—a 5-year analysis of the Eurotransplant Senior Program. *Am J Transplant* 8:50–7
21. Spitzer AL, Lao OB, Dick AA, et al (2010) The biopsied donor liver: incorporating macrosteatosis into high-risk donor assessment. *LiverTranspl* 16:874–84
22. Halloran PF, Hunsicker LG (2001) Delayed graft function: state of the art, November 10–11, 2000. Summit meeting, Scottsdale, Arizona, USA. *Am J Transplant* 1:115–20
23. Moers C, Smits JM, Maathuis MH, et al (2009) Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *N Engl J Med* 360:7–19
24. Moers C, Pirenne J, Paul A, et al (2012) Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *N Engl J Med* 366:770–1
25. Treckmann J, Moers C, Smits JM, et al (2011) Machine perfusion versus cold storage for preservation of kidneys from expanded criteria donors after brain death. *Transpl Int* 24:548–54
26. Guarrera JV, Henry SD, Samstein B, et al (2010) Hypothermic machine preservation in human liver transplantation: the first clinical series. *Am J Transplant* 10:372–81
27. Cypel M, Yeung JC, Liu M, et al (2011) Normothermic ex vivo lung perfusion in clinical lung transplantation. *N Engl J Med* 364:1431–40
28. Cobert ML, West LM, Jessen ME (2008) Machine perfusion for cardiac allograft preservation. *Curr Opin Organ Transplant* 13:526–30
29. Kasiske BL, Snyder J. (2002) Matching older kidneys with older patients does not improve allograft survival. *Am SocNephrol.* 13 (4):1067–72.
30. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Gaston RS, et al (2005) Kidneys from deceased donors: maximizing the value of a scarce resource. *Am J Transplant* 5:1725–30
31. Lee CM, Scandling JD, Shen GK, et al (1996)The kidneys that nobody wanted: support for the utilization of expanded criteria donors. *Transplantation* 62:1832–41
32. Remuzzi G, Grinyò J, Ruggenti P, et al (1999)Early experience with dual kidney transplantation in adults using expanded donor criteria. Double Kidney Transplant Group (DKG). *J Am Soc Nephrol* 10:2591–8
33. Savoye E, Tamarelle D, Chalem Y, et al (2007) Survival benefits of kidney transplantation with expanded criteria deceased donors in patients aged 60 years and over. *Transplantation* 84:1618–24
34. Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesche H, et al (2001) Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *J Am Soc Nephrol* 12:589–97
35. Feng S (2010) The dilemma of high-risk deceased donor livers: who should get them? *Liver Transpl* 16: S60–S64