

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE



ANNEE 2001

THESE N° 147 / M

**ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE ET DE L'INFLUENCE
DE LA REANIMATION DU DONNEUR D'ORGANES
SUR LE PRONOSTIC FONCTIONNEL DES GREFFONS RENAUX :**

A PROPOS DE 316 RECEVEURS

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 100270 6

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 12 octobre 2001

par

Sandrine MONS NORMAND

Née le 17 décembre 1972 à Bonneville (74)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Mr le Professeur C. LEROUX-ROBERT..... Président
Mr le Professeur J.C ALDIGIER Juge
Mr le Professeur H. GASTINNE..... Juge
Mr le Professeur P. VIGNON..... Juge
Mr le Docteur B. FRANCOIS Membre invité
Mr le Docteur R.F. GOBEAUX Membre invité
Mr le Docteur P. PEYRONNET..... Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE



ANNEE 2001

THESE N° 147

**ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE ET DE L'INFLUENCE
DE LA REANIMATION DU DONNEUR D'ORGANES
SUR LE PRONOSTIC FONCTIONNEL DES GREFFONS RENAUUX :**

A PROPOS DE 316 RECEVEURS

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 12 octobre 2001

par

Sandrine MONS NORMAND

Née le 17 décembre 1972 à Bonneville (74)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Mr le Professeur C. LEROUX-ROBERT..... Président
Mr le Professeur J.C ALDIGIER Juge
Mr le Professeur H. GASTINNE..... Juge
Mr le Professeur P. VIGNON..... Juge
Mr le Docteur B. FRANCOIS Membre invité
Mr le Docteur R.F. GOBEAUX..... Membre invité
Mr le Docteur P. PEYRONNET..... Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

ASSESSEURS :
Monsieur le Professeur LASKAR Marc
Monsieur le Professeur VALLEIX Denis
Monsieur le Professeur COGNE Michel

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS :

* C.S = Chef de Service

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Jean-Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BAUDET Jean (C.S)	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
BEDANE Christophe	DERMATOLOGIE
BENSAID Julien	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOULESTEIX Jean (C.S)	PEDIATRIE
BOUTROS-TONI Fernand	BIOSTATISTIQUE ET INFORMATIQUE MEDICALE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIODIAGNOSTIC
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE ADULTE
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
JAUBERTEAU-MARCOHAN M. ODILE	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LEGER Jean-Marie	PSYCHIATRIE D'ADULTES
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
MABIT Christian	ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
MAUBON Antoine	RADIOLOGIE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MENIER Robert (C.S)	PHYSIOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE

MOREAU Jean-Jacques (C.S)
 MOULIES Dominique
 NATHAN-DENIZOT Nathalie
 PERDRISOT Rémy
 PHILIPPE Henri-Jean (C.S)
 PILLEGAND Bernard (C.S)
 PIVA Claude (C.S)
 PRALORAN Vincent (C.S)
 RIGAUD Michel (C.S)
 ROUSSEAU Jacques (C.S)
 SALLE Jean-Yves
 SAUTEREAU Denis
 SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)
 TREVES Richard (C.S)
 TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)
 VALLAT Jean-Michel
 VALLEIX Denis
 VANDROUX Jean-Claude (C.S)
 VERGNENEGRE Alain
 VIDAL Elisabeth (C.S)
 VIGNON Philippe
 VIROT Patrice (C.S)
 WEINBRECK Pierre (C.S)

PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS

BUCHON Daniel

NEUROCHIRURGIE
 CHIRURGIE INFANTILE
 ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
 BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
 GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
 HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
 MEDECINE LEGALE
 HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
 RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
 MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
 HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
 OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
 RHUMATOLOGIE
 CANCEROLOGIE
 NEUROLOGIE
 ANATOMIE
 BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
 EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION
 MEDECINE INTERNE
 REANIMATION MEDICALE
 CARDIOLOGIE
 MALADIES INFECTIEUSES

MEDECINE GENERALE

A Richard

*Pour la générosité et l'intelligence qui m'ont séduite,
puis pour ta patience, ton indulgence, ta tendresse infinie. Pour
aimer une femme qui préfère les tuyaux aux fourneaux...
Surtout, pour tout le bonheur à venir, les tours à bois, les
combinés, les moulins et une famille, enfin... Je t'aime.*

A Maman

Tu nous as donné la force d'accomplir nos rêves, Ton exigence nous a aguerris,

Ta générosité et ta culture nous ont ouvert le cœur et l'esprit,

Tu as pansé avec une tendresse et une patience infinies chacune de nos blessures, même quand tu souffrais toi-même.

Pour tout ça, pour avoir ménagé envers et contre tous le « réconfort du nid »... Merci.

Que cette thèse soit enfin une marche vers l'insouciance qui te rendrait la vie plus légère...

A Muriel

Tu es tout ce que je ne suis pas : douceur, patience, tolérance, cuisinière émérite et mère attentive...

Pour ton soutien indéfectible, pour les vieilles disputes, pour les rendez-vous secrets, pour les coups de fils interminables, pour Arthur, pour tout...

A Patrick, mon « petit frère »

Tu sais transformer la sensibilité en force... Que la quête d'Absolu qui nous rend si semblables te permette quand même d'être heureux.

Pour un combat dont seules les armes diffèrent...

A Jean Paul

*Tu m'as mise sur des skis, ce qui reste un de mes plus
grands plaisirs,*

Tu m'as fait découvrir une autre manière de vivre,

Tu m'as toujours ouvert ton cœur et ton toit,

Tu es l'un des êtres phares de ma vie.

A Madeleine, Clovis et Mémie

*Merci pour la chaleur de votre accueil et la quiétude des
week-ends en Creuse.*

**A Afshin, Holy, Fred, Danielle, Martial,
Julie et les autres...**

Pour le meilleur et pour le pire...

A Holy

Pour ton écoute et ton soutien indéfectibles. Pour qu'un jour, tu arrives à prendre une décision ferme et que tu viennes au ski !!!

A Michel

Merci d'avoir fait en sorte que l'amitié l'emporte en dépit des pressions. J'espère qu'on pourra travailler ensemble.

A Monsieur le Docteur Voultoury,

Sociologue et Réanimateur

Auprès de vous, tout paraît si logique... même l'hémodynamique n'est plus si obscure ! La Réanimation pourrait même en paraître à la portée d'une femme... Oui mais, quand vous disparaîsez, les angoisses reviennent ! Restent tous ces conseils, prodigués l'air de rien, qui sont les racines des dernières générations de réanimateurs. Pussions-nous en être dignes.

A Arnaud

Ta franchise, ton honnêteté et ta droiture sont pour moi des phares dans la tempête hospitalière. J'ai rarement rencontré plus universitaire que toi... Il y a des logiques qui m'échapperont toujours... Merci pour ton soutien et ta confiance.

A Rémi Boudet, mon premier « chef »

*La néphrologie chez vous ressemble au saxophone :
dynamique et nostalgique.*

Merci pour ces six mois et pour votre confiance.

A Jérôme

*Pour la patience dont tu as fait preuve pour m'inculquer
quelques rudiments d'informatique,*

*Pour la patience dont j'ai fait preuve pour encaisser tes
réflexions acerbes,*

*Pour avoir relooké le bureau des chefs, même si,
décidément, on n'a pas les mêmes goûts...*

*Sois heureux sous le soleil du sud, mais n'oublie pas le
charme du brouillard limousin...*

**Au personnel de Réanimation, de Néphrologie
-de Limoges et de Brive- et d'Hémodialyse**

Travailler avec vous est un vrai plaisir. Vous m'avez entourée depuis plus de quatre ans de votre gentillesse et de votre soutien, ils m'ont été indispensables. Merci.

A toute l'équipe de Réanimation de Garches

A David, mon chef de six mois,

dont la gentillesse quotidienne a adouci mon exil (!).

Merci de votre accueil et de votre patience à entendre vanter les mérites de Limoges...

A Catherine et Nadine

Votre efficacité, votre compétence et votre gentillesse sont autant de qualités sans lesquelles la Réanimation ne serait pas ce qu'elle est. Merci de tout cœur.

A Jeanine et Marie-France

Combien de fois avez-vous recherché pour moi de vieux dossiers égarés ?

Pour ces séjours dans la poussière et pour votre soutien souriant dans les moments difficiles, merci de tout cœur.

A Monsieur le Professeur Leroux-Robert

Professeur des Universités de Néphrologie
Médecin des Hôpitaux, Chef de service

Au cours de nos études, vos cours toujours impeccables nous ont donné goût à la Néphrologie. Malgré vos conseils, les trois mois d'externat se sont compliqués d'un internat en néphrologie !

En travaillant à vos côtés, nous avons pu apprécier votre rigueur, votre dévouement à votre service et à vos patients, votre expérience mais aussi votre culture extra-médicale.

Pour l'honneur que vous nous faites de présider ce jury, nous vous prions d'accepter nos plus respectueux remerciements.

A Monsieur le Professeur Gastinne

Professeur des Universités de Réanimation Médicale
Médecin des Hôpitaux, Chef de service

Vous nous avez accueillis dès notre externat dans un service performant, où le mot compagnonnage prend tout son sens. En respectant les caractères et les différences de chacun, vous permettez une émulation qui favorise une exceptionnelle qualité de formation. Les mois passés dans votre service constituent une expérience professionnelle et humaine décisive pour beaucoup d'entre nous.

Pour cela et pour l'honneur que vous nous faites de participer au jury de cette thèse, nous vous prions d'accepter nos sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Aldigier

Professeur des Universités de Néphrologie
Médecin des Hôpitaux

Allergique pour ma part aux gerbilles (surtout mutées), c'est avec une fascination circonspecte que je vous vois évoluer, plein d'imagination enthousiaste, entre tubules, cellules endothéliales et RATIII... Votre sens de l'humour et votre don des contacts humains font votre force.

Votre gentillesse et votre attention m'ont accompagnée tout au long de mon internat. Pour avoir accepté de juger ce travail, je vous prie d'accepter mes sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Vignon

Professeur des Universités de Réanimation Médicale
Médecin des Hôpitaux

Chacun respecte tes talents littéraires et ta force de travail. Plus attachante me semble ta volonté de réformer le système de l'intérieur : c'est un « challenge », et je te souhaite la force nécessaire pour maintenir le cap de ton idéal de changement. Mais voilà en fait, ce qui compte pour moi : quand certains s'abritent dans la sécurité du quotidien, tu as eu le courage de suivre ton cœur...

A Bruno François

Praticien Hospitalier, Médecin des Hôpitaux

Tu m'as mise sur la voie de la Réanimation et tu m'y as ramenée... Ton exigence et ta rigueur ont jalonné ma route. Ta lutte acharnée contre la médiocrité nous entraîne tous vers le haut.

En dépit de ton absence de « U », tu as accepté la direction de cette thèse (et la pénible réalisation de ses statistiques !...), tu m'as enseigné pas à pas la Réanimation, la Publication, la Recherche clinique, la complexité des rapports humains... Et par-dessus tout, tu m'as donné confiance en moi (enfin... ça dépend des jours...).

Pour ce que tu sais donner, merci.

A Pierre Peyronnet

Praticien hospitalier, Médecin des Hôpitaux

Vous m'avez suggéré ce travail, et, avec la modestie et la discrétion qui vous caractérisent, vous m'avez guidée dans le monde de la Transplantation, puis soutenue dans mes choix. Votre dévouement à vos malades, votre rigueur, votre sens clinique, sont autant de modèles. J'aurais aimé travailler avec vous.

Merci pour votre disponibilité et tous les judicieux conseils prodigués...

A Monsieur le Docteur Gobeaux

Praticien hospitalier, Médecin des Hôpitaux,

Vos profondes qualités humaines, votre sens clinique, votre dévouement à la « cause » des prélèvements nous impressionnent tous.

Merci de m'avoir encouragée à réaliser cette thèse et de me faire l'honneur de votre présence.

PLAN

1. INTRODUCTION

- 1.1. La xénotransplantation
- 1.2. L'allogreffe
- 1.3. Le concept d'immunosuppression
- 1.4. Dons d'organes

2. GENERALITES

2.1. Organisation de la greffe en France

- 2.1.1. Aspects légaux
- 2.1.2. L'Etablissement Français des Greffes

2.2. Le donneur

- 2.2.1. Mort cérébrale : définition
- 2.2.2. Données épidémiologiques
- 2.2.3. Conséquences physiopathologiques du passage en état de mort cérébrale
- 2.2.4. Buts de la réanimation du donneur

2.3. Le receveur

- 2.3.1. Caractéristiques
- 2.3.2. Données épidémiologiques

2.4. Les facteurs pronostiques du devenir des greffons rénaux

- 2.4.1. Facteurs liés au receveur
- 2.4.2. Facteurs liés aux relations donneur receveur
- 2.4.3. Facteurs externes
- 2.4.4. Facteurs liés au donneur
- 2.4.5. Types de prélèvements
- 2.4.6. Facteurs liés à la réanimation du donneur

3. BUTS DE L'ETUDE

4. PATIENTS ET METHODE

4.1. Type d'étude

4.2. Population de l'étude

- 4.2.1. Critères d'inclusion

4.2.2. Critères d'exclusion

4.3. Méthodes

4.3.1. Recueil des données

4.3.2. Analyse statistique

5. RESULTATS

5.1 Résultats descriptifs

5.1.1. Dossiers analysables

5.1.2. Donneurs

5.1.3. Types de prélèvements

5.1.4. Receveurs

5.2. Résultats analytiques

5.2.1. Facteurs influençant la survenue d'une dysfonction primaire

5.2.2. Facteurs influençant la survenue d'un rejet aigu

5.2.3. Facteurs influençant la survenue d'un dysfonctionnement chronique

5.2.4. Facteurs influençant la survie du greffon à cinq ans

5.2.5. Influence du dysfonctionnement primaire sur le fonctionnement tardif

6. DISCUSSION

6.1. Facteurs influençant la survenue d'une dysfonction primaire du greffon

6.1.1. Facteurs liés au donneur

6.1.2. Facteurs liés à la réanimation

6.1.3. Types de prélèvements

6.1.4. Durées des ischémies froides et des anastomoses

6.1.5. Facteurs liés au receveur

6.1.6. Maladies sériques

6.1.7. Facteurs immunologiques

6.2. Facteurs influençant la survenue d'un rejet aigu

6.2.1. Facteurs liés au donneur

6.2.2. Facteurs liés à la réanimation

6.2.3. Durées des ischémies froides et des anastomoses

6.2.4. Facteurs liés au receveur

6.2.5. Dysfonction primaire

6.2.6. Facteurs immunologiques

6.3. Facteurs influençant la survenue d'un dysfonctionnement chronique

6.3.1. Facteurs liés au donneur

6.3.2. Facteurs liés à la réanimation

6.3.3. Durées des ischémies froides et des anastomoses

6.3.4. Facteurs liés au receveur

6.3.5. Dysfonction primaire

6.3.6. Facteurs immunologiques

6.4. Facteurs influençant la survie du greffon à cinq ans

6.4.1. Facteurs liés au donneur

6.4.2. Facteurs liés à la réanimation

6.4.3. Types de prélèvements

6.4.4. Durées des ischémies froides et des anastomoses

6.4.5. Facteurs liés au receveur

6.4.6. Dysfonction primaire

6.4.7. Immunologie

6.5. Limites de l'étude

BIBLIOGRAPHIE

1. INTRODUCTION

Si la transplantation rénale est actuellement le traitement de choix de l'insuffisance rénale chronique, sa mise au point a été lente et difficile, comme l'attestent les traces retrouvées dans la littérature à partir du début du 20^{ème} siècle.

1.1. La xénotransplantation

Les premières tentatives de transplantation rénale avec anastomoses vasculaires ont été décrites entre 1906 et 1923, à partir de donneurs animaux [43] et ont conduit à la mort rapide des receveurs.

Bien que l'obstacle biologique n'ait pas été compris, l'application des techniques de suture vasculaire mises au point par Alexis Carrel et la possibilité d'utiliser des sites d'implantation pelviens étaient déjà exploitées. Jusqu'à la surprenante description en 1964 d'essais fructueux de greffes de reins de babouins et de chimpanzés, s'étant finalement soldés par la mort des receveurs, aucune nouvelle tentative n'a fait parler d'elle [84, 99, 100]. Et ce n'est qu'en 1985 que la xénotransplantation a connu son premier vrai succès avec la greffe d'un cœur de babouin à un nouveau-né [4].

1.2. L'allotransplantation

Après plusieurs tentatives sporadiques d'allogreffes (en Russie en 1936, entre des patients de groupes sanguins incompatibles, à Boston en 1947, en France en 1951 avec des reins prélevés sur des morts guillotins), a finalement eu lieu, en 1952, la première transplantation rénale française « officielle » sous la direction de J. Hamburger. Le receveur était un adolescent porteur d'un rein unique congénital rompu lors d'une chute. Le donneur, sa mère, avait un groupe sanguin compatible. Le rein transplanté a fonctionné quatre semaines avant d'être rejeté. Ce n'est qu'en 1953 qu'a été obtenu, à Boston, le premier greffon rénal « durablement » fonctionnel. Le receveur est mort sept mois et demi plus tard de l'hypertension artérielle provoquée par ses reins natifs. Cette expérience a généré l'idée de retirer les reins natifs du receveur, mise en pratique avec succès lors d'une greffe entre deux jumeaux homozygotes en 1956 [62].

1.3. Le concept d'immunosuppression

Le problème majeur de la transplantation a été explicité dès 1944 par Medawar qui a caractérisé le rejet comme un événement immunologique [61]. Bien plus tard, Jean Dausset a entrepris des recherches sur les groupes histioleucocytaires et a décrit en 1958 le premier antigène du complexe majeur d'histocompatibilité, suivi en 1975 par Van Rood qui découvre le locus HLA DR. Parallèlement, plusieurs équipes ont cherché à inhiber le développement des défenses immunitaires du receveur. Les premières tentatives en ce sens ont été fondées sur l'expérience acquise à Paris dans la greffe de moelle et ont utilisé l'irradiation par la bombe au cobalt [67]. Depuis 1960, d'autres traitements immunosuppresseurs sont apparus, en commençant par la 6-mercaptopurine et son dérivé, l'azathioprine (Imurel[®]), en 1961.

La découverte de l'activité immunosuppressive des corticoïdes à l'université du Colorado a marqué un tournant dans l'histoire de l'immunologie. Puis, en 1966, sont mis au point les sérum antilymphocytaires [101]. En 1970, Jean Borel décrit l'utilisation de la ciclosporine, et en 1989 apparaît le tacrolimus (Prograf[®]). Ces différentes molécules ont permis, étape par étape, d'augmenter la survie des greffons.

C'est ainsi que la transplantation rénale a acquis la place de choix qu'elle occupe aujourd'hui, offrant aux insuffisants rénaux chroniques l'espoir d'une plus grande longévité et d'une meilleure qualité de vie [83], et, à la société, une nette diminution des coûts de prise en charge de l'insuffisance rénale chronique.

1.4. Dons d'organes

Cependant, au terme de cette évolution historique, c'est la greffe d'organes à partir de sujets en état de mort cérébrale qui s'est avérée la plus réalisable, la greffe à partir de donneurs vivants étant réservée à des cas particuliers et la xénotransplantation restant expérimentale. Or les prélèvements d'organes chez des personnes décédées cérébralement pose, en plus des problèmes humains, des problèmes importants de prise en charge médicale. En effet, si le problème du refus

de prélèvement par les familles reste la cause majeure de non prélèvement, les organes non prélevés pour défaut de réanimation représentent quand même 6 p.100 des causes de non prélèvement [58]. De plus, la qualité des organes prélevés dépend probablement en partie de la qualité de la réanimation du donneur. La réanimation du sujet en état de mort cérébrale est donc un problème réel qui mérite d'être approfondi.

2. GENERALITES

2.1. Organisation de la greffe en France

2.1.1. Aspects légaux

Le premier texte législatif (loi Caillavet) date de 1976 et est fondé sur le consentement présumé. Il permet les prélèvements d'organes sur personne décédée, en poursuivant les manœuvres de maintien hémodynamique dans le cadre de la mort encéphalique. Les règles de prélèvement et de transplantation d'organes humains relèvent actuellement pour l'essentiel des lois du 29 juillet 1994, dites « lois bioéthiques ». Ces lois reposent sur quatre principes généraux : nécessité du consentement de la personne, gratuité des dons, anonymat des dons et soumission à des règles de sécurité sanitaire.

En théorie, la loi autorise le prélèvement d'organes chez un patient en état de mort cérébrale après vérification auprès de ses proches de sa non-opposition au prélèvement puis de sa non-inscription au registre national des refus, interrogeable depuis le 15 septembre 1998 (27123 refus validés en 1998).

2.1.2. L'Etablissement Français des Greffes

L'Etablissement Français des Greffes (EFG) a remplacé l'association France Transplant créée en 1969 pour développer le meilleur appariement biologique entre donneur et receveur de reins. Cet établissement public, sous la tutelle directe du ministère de la santé, est né en 1994 de la prise de conscience de l'Etat qu'il était de son devoir et de sa responsabilité de prendre en charge « directement, sans délégation » le prélèvement et la greffe dans son ensemble. La gestion de l'EFG est assurée par deux instances, nommées par le ministre de la santé : le conseil d'administration et le conseil médical et scientifique. Son rôle est d'une part de gérer la liste nationale d'attente des patients devant bénéficier d'une greffe d'organes ou de cornées, d'autre part de répartir les organes disponibles selon des règles parues au Journal Officiel du 6 novembre 1996, respectant les principes d'équité et d'éthique médicale. Outre les patients « prioritaires », existent des règles

de répartition par échelon : local, inter-régional selon le découpage territorial de l'EFG, national et international, basées sur l'immunocompatibilité et la réduction maximale du temps d'ischémie froide. Enfin, l'EFG est chargé de l'évaluation des activités de prélèvements et de greffes, du respect des règles de sécurité sanitaire et de la promotion du don. L'EFG découpe la France en sept inter-régions : Nord, Est, Centre-Est/La Réunion, Sud-Est/Corse, Sud-Ouest, Ouest et Ile de France/Centre/Les Antilles. Limoges appartient à l'inter-région n° 6 (Ouest) avec notamment Tours et Poitiers, d'où les rapports privilégiés entre ces centres.

L'interrégion Ouest comptait 11 215 214 habitants en 1998. Au sein de cette interrégion, 45 centres sont autorisés à prélever, soit quatre par million d'habitants. Les départements de Charente, Corrèze, Creuse, Indre et Mayenne ne comportent pas d'établissement préleveur, et les patients sont donc adressés vers le CHU « référent ».

2.2. Le donneur

2.2.1. Mort cérébrale : définition

La définition de l'état de mort cérébrale est longtemps restée floue, posant autant de problèmes scientifiques, qu'éthiques ou philosophiques. En 1959, Mollaret et Goulon ont présenté pour la première fois une description du « coma dépassé » lors de la 23^{ème} réunion internationale de Neurologie et l'ont défini par « l'état se situant au-delà du coma même le plus profond : à l'abolition des fonctions de la vie de relation, se surajoute l'abolition totale et définitive des fonctions végétatives ». Il s'agit de la période de quelques heures pendant laquelle la vie d'organes, autres que le cerveau déjà mort, est assurée de façon artificielle. Actuellement, la définition légale et scientifique de la mort cérébrale en France repose sur la présence de trois signes cliniques : absence totale de conscience et d'activité motrice spontanée, abolition de tous les réflexes du tronc cérébral, absence de ventilation spontanée en hypercapnie. En complément de ces trois critères cliniques, il doit être recouru pour attester du caractère irréversible de la destruction encéphalique « soit à deux EEG nuls et aréactifs effectués à un

intervalle minimal de quatre heures, réalisés avec amplification maximale sur une durée d'enregistrement de trente minutes et dont le résultat doit être immédiatement consigné par le médecin qui en fait l'interprétation ; soit à une angiographie objectivant l'arrêt de la circulation encéphalique et dont le résultat doit être immédiatement consigné par le médecin radiologue qui en fait l'interprétation » (Journal Officiel, décret n° 96-1041 du 2 février 1996).

2.2.2. Données épidémiologiques

Les sujets décédant en état de mort encéphalique, déclarés à l'EFG, représentent en France 0,34 p.100 des décès totaux.

En 1998, le nombre de sujets en état de mort encéphalique déclarés à l'Etablissement Français des Greffes a été de 1858 (11,2 % de plus qu'en 1997), soit 31 donneurs recensés par million d'habitants. Parmi les donneurs recensés, 993 (55 %) ont effectivement été prélevés. Pour l'interrégion Ouest, 380 donneurs potentiels ont été recensés en 1998 (33,9 par million d'habitants) et parmi eux, 197 (51,8 %) ont été prélevés. L'interrégion Ouest se place ainsi au quatrième rang des sept interrégions en terme de donneurs prélevés/donneurs recensés. Les causes les plus fréquentes de mort cérébrale sont traumatiques (accident de la voie publique ou autre) et par accidents vasculaires cérébraux. Entre 1994 et 1998, Limoges a effectué une moyenne de 20 prélèvements par an, Tours, 15 et Poitiers, 25.

2.2.3. Conséquences physiopathologiques du passage en état de mort cérébrale

Le passage en état de mort cérébrale s'accompagne d'une dysrégulation complète du milieu intérieur, avec troubles hémodynamiques, métaboliques, coagulopathie, lésions digestives et pulmonaires pouvant en théorie altérer la qualité des greffons, voire empêcher le prélèvement [58].

2.2.3.1. *Troubles hémodynamiques*

Le passage en mort cérébrale est souvent précédé d'une hypertension artérielle paroxystique, suivie d'une hypotension sévère. Celle-ci est secondaire d'une part à un état d'hypovolémie quasi constant chez les patients en état de mort encéphalique, d'autre part à une défaillance myocardique.

L'hypovolémie peut être favorisée par le relatif état de déshydratation maintenu afin de prévenir l'œdème cérébral chez les patients souffrant d'un traumatisme crânien. L'hypovolémie efficace est essentiellement liée à la vasoplégie induite par la paralysie du système vasomoteur central. En effet, on peut distinguer trois phases dans la réaction du système nerveux autonome à la mort cérébrale : la phase d'hypertension intracrânienne responsable d'une interruption de la perfusion cérébrale et caractérisée par une hypertonie parasympathique, parfois émaillée de crises neurovégétatives (accès de tachycardie et d'hypertension) ; la phase agonique avec hypertonie sympathique provoquant hypertension artérielle et tachycardie ; enfin la mort cérébrale elle-même au cours de laquelle l'interruption des afférences centrales entraîne une abolition complète du tonus vasomoteur. Enfin, la polyurie induite par la diminution de la sécrétion d'ADH (liée à l'altération du diencéphale et à la destruction de l'axe hypothalamohypophysaire) entretient et aggrave l'hypovolémie.

Outre ces troubles volémiques, une défaillance myocardique propre se traduisant par une tendance à la bradycardie peut favoriser des épisodes de fibrillation ventriculaire. Cette défaillance est attribuable à l'hypophosphorémie, à l'hypokaliémie et à la baisse de la T3 plasmatique. Elle participe à l'hypotension suivant la mort encéphalique.

2.2.3.2. *Troubles métaboliques*

Il s'agit essentiellement d'une hypokaliémie et d'une hypophosphorémie sévères, liées à des troubles de la perméabilité membranaire induite par le ralentissement circulatoire, l'hypoxie tissulaire, l'hypothermie et l'inhibition des ATPases membranaires. On constate également des troubles de l'équilibre

acidobasique, avec égalisation des pH intra et extracellulaires. Le diabète insipide aggrave l'hypokaliémie en induisant une hyperkaliurie et une hypernatrémie. L'hyperglycémie est la conséquence de la libération intense de catécholamines et de la réduction des besoins en hydrate de carbone. Ces désordres métaboliques peuvent être responsables de troubles du rythme ou d'arrêts cardiaques pouvant altérer la perfusion viscérale.

2.2.3.3. Coagulopathie

Elle s'observe surtout en cas de destruction ou d'attrition du tissu cérébral et est aggravée par l'hypothermie qui active les thromboplastines. Il s'agit d'une baisse du fibrinogène, des facteurs V et VIII et d'une thrombopénie.

2.2.3.4. Lésions digestives

Les troubles hémodynamiques entraînent une altération muqueuse qui favorise les translocations bactériennes. D'autre part, la souffrance cellulaire induite par le bas débit se traduit par une hyperbilirubinémie mixte, une hypothyrombinémie et une augmentation des transaminases.

2.2.3.5. Lésions pulmonaires

Quelques cas d'œdème pulmonaire par altération de l'endothélium capillaire ont été décrits.

2.2.4. Buts de la réanimation du donneur

La réanimation du donneur pallie aux conséquences physiopathologiques de la mort cérébrale afin de limiter leur retentissement sur les organes prélevables. Il s'agit de repousser la mort organique afin de permettre le prélèvement, tout en corrigeant les désordres hémodynamiques et métaboliques pour préserver la qualité de la perfusion viscérale. Cette réanimation est guidée par la surveillance constante, aussi bien clinique que biologique, du sujet en état de mort encéphalique. Elle repose essentiellement sur le maintien d'un état hémodynamique satisfaisant et sur la correction des désordres métaboliques.

2.3. Le receveur

2.3.1. Caractéristiques

Tout patient insuffisant rénal chronique peut être inscrit sur la liste d'attente de transplantation rénale. Cette inscription se fait sous la responsabilité du médecin néphrologue en charge du patient, en fonction de son âge, de son état physiologique et éventuellement des problèmes existant en dialyse. En cas de problème aigu contre-indiquant la greffe, le patient sera inscrit en contre-indication temporaire. Les greffons sont attribués en fonction des compatibilités immunologiques (groupe sanguin et groupe HLA). Il existe des priorités nationales désignées par l'urgence de la greffe.

2.3.2. Données épidémiologiques

2250 nouveaux patients ont été inscrits sur liste d'attente de transplantation rénale en 1998 (soit un total de 6678 candidats) et 1883 greffes de reins ont été réalisées, dont 362 dans l'interrégion Ouest (44 à Tours, 37 à Poitiers et 26 à Limoges).

2.4. Les facteurs pronostiques du devenir des greffons rénaux

La durée de vie moyenne des greffons rénaux est en augmentation progressive. Elle est actuellement de 8,6 ans pour les greffons provenant d'un donneur en état de mort cérébrale. Le risque de perte du greffon se caractérise grossièrement par une période précoce de haut risque d'échec de la greffe et une période plus tardive de risque d'échec bas, mais prolongé et constant. Les facteurs pronostiques peuvent également être répartis en facteurs liés au receveur, aux relations donneur receveur, en facteurs externes et en facteurs liés au donneur.

2.4.1. Facteurs liés au receveur

L'influence de l'existence chez le receveur d'une hypertension artérielle ou d'un diabète sur la survie du greffon a été largement démontrée. Dans une étude portant sur 8154 patients, Thorogood et coll. ont confirmé ces données et montré

que l'âge et le sexe du receveur, ainsi que son groupe sanguin ABO jouaient également un rôle sur la fonctionnalité du greffon [107].

2.4.2. Facteurs liés aux relations donneur receveur

2.4.2.1. Sexe

L'altération du pronostic des greffons rénaux provenant d'un donneur de sexe féminin et attribués à des receveurs de sexe masculin, décrite pour la première fois en 1985 et plusieurs fois confirmée par la suite, semblerait expliquée par des problèmes immunologiques et techniques [115]. Les échecs de greffe liés à un rejet aigu seraient plus fréquents pour les donneurs de sexe féminin et les échecs techniques trois fois plus fréquents dans le groupe donneur femme, receveur homme. Ces échecs surviennent préférentiellement dans les trois premiers mois de greffe. La demi-vie des greffons de sexe masculin greffés à des receveurs féminins serait de 8,4 ans contre 6,9 ans pour l'inverse.

2.4.2.2. Masse néphronique

Cette altération du pronostic fonctionnel à un an des greffons féminins attribués à un receveur masculin pourrait également être liée à l'inadéquation de la masse néphronique donneur receveur, apparaissant comme facteur pronostique indépendant du devenir des greffons. D'abord démontrée expérimentalement [3], cette hypothèse a par la suite été plusieurs fois vérifiée cliniquement [12, 64, 105]. L'inadéquation de la performance rénale avec les besoins du receveur se traduit par une hypertension artérielle et une augmentation de la créatininémie affectant la survie à long terme du greffon [11].

2.4.2.3. Compatibilités immunologiques

Les compatibilités immunologiques donneur receveur sont longtemps restées l'un des facteurs pronostiques principaux de la transplantation rénale [38, 89, 103]. De nombreux articles démontrent en effet l'efficacité d'une bonne compatibilité HLA sur la survie des greffons rénaux. Les premières études publiées

dans les années 80 insistaient sur l'importance des compatibilités HLA A et B [78]. A l'époque, le typage HLA de classe II n'était pas réalisé en routine. Avec les progrès du typage immunologique, l'importance du matching HLA DR a été établie [14]. En 1988, OPELZ et al. publient une étude démontrant l'importance d'une bonne compatibilité HLA dans la survie des greffons, même au prix d'un temps d'ischémie plus long [76, 77]. Le taux de survie à un an des greffons rénaux serait ainsi de 86, 84 et 82 p.100 respectivement pour 0, 1 et 2 mismatches HLA DR et 86, 85, 84, 83 et 82 p.100 pour 0 à 4 mismatches A et B. Certains pensent que l'existence d'incompatibilités HLA A aurait une influence sur le pronostic des greffons rénaux à long terme, tandis que les conséquences délétères des mismatch HLA DR et B s'exprimeraient plus dans les premiers temps de la transplantation [117]. L'amélioration de l'immunosuppression a nivelé ces différences et il semble actuellement que le seul bénéfice réel obtenu le serait par une absence totale d'incompatibilités [66]. Le rôle des compatibilités HLA n'est en effet pas absolu. Environ 5 p.100 des receveurs sans mismatch HLA perdent leur greffon de rejet aigu, dû à une réaction immunologique dirigée contre des systèmes non HLA et inversement des receveurs ayant six mismatches HLA ne font pas de rejet. Les statistiques de l'EFG de 1998 ne montrent pas de modification de survie des greffons en fonction du nombre d'identités HLA.

2.4.2.4. *Rejets aigus*

La survenue d'un ou plusieurs rejets aigus altèrent la fonction du greffon, à court et plus long terme [111]. Certains auteurs suggèrent qu'outre les problèmes immunologiques, la survenue d'un rejet aigu serait favorisée par les lésions rénales, en particulier ischémiques, induites par le processus de prélèvement et de transplantation. Ainsi, minimiser les lésions rénales en optimisant la perfusion rénale chez le donneur et en raccourcissant les durées d'ischémie pourrait diminuer le nombre de rejets aigus [54]. D'autre part, le rôle de ces rejets aigus dans la survenue d'un dysfonctionnement chronique du greffon reste controversé, ainsi que les inter-relations entre rejet aigu et dysfonction initiale.

2.4.2.5. *Cytomegalovirus*

Les infections à cytomegalovirus sont rendues responsables d'un accroissement du risque d'infections bactériennes opportunistes, d'une augmentation du nombre de rejets aigus et chroniques, et d'une augmentation du risque de pertes de greffons et même d'une altération de la survie de patients transplantés rénaux. Dans son étude, Schnitzler retrouve une survie du greffon de 73,4 p.100 à trois ans chez les donneurs séronégatifs receveurs séronégatifs, 68,4 p.100 pour les donneurs séropositifs receveurs séropositifs, 72,13 p.100 pour les donneurs séronégatifs receveurs séropositifs et 65,8 p.100 pour les donneurs séropositifs receveurs séronégatifs [93].

2.4.3. **Facteurs externes**

2.4.3.1. *Facteurs médicamenteux*

De nombreux médicaments indispensables en transplantation rénale sont néphrotoxiques. Parmi eux, la ciclosporine, dont l'utilisation a notablement amélioré la survie du patient transplanté [75], est caractérisée par sa néphrotoxicité directe et dose dépendante. A la phase aiguë, la ciclosporine induit une augmentation des résistances vasculaires avec vasoconstriction de l'artériole afférente, pouvant être responsable de lésions tubulaires, réversibles. A la phase chronique, apparaît une fibrose interstitielle et des artéioles avec dépôts hyalins amputant le capital néphronique [25]. La surveillance de la ciclosporinémie est donc capitale en transplantation rénale, bien que ses modalités restent controversées (T0 ou aire sous la courbe des taux sur 24 h ?).

2.4.3.2. « *Effet centre* »

Il existerait un « effet centre » associé au devenir des greffons [66]. La survie des greffons varierait ainsi de 72 à 91 p.100 [20].

Ces variations sont mal expliquées et les hypothèses en sont multiples : expérience des équipes, taille des centres, biais de recrutement des receveurs et pourquoi pas, qualité de la réanimation des donneurs ?

2.4.3.3. *Ischémie froide*

Les statistiques 1998 de l'Etablissement Français des Greffes font état d'une survie à un an des greffons de 88,5 p.100 pour une ischémie froide de 0 à 23 heures contre 83,5 p.100 pour une ischémie froide supérieure à 36 heures, et cette différence perdure jusqu'à la survie à dix ans.

Les mécanismes impliqués sont multiples de la « simple » tubulopathie au rejet aigu, et largement étudiés dans la littérature.

2.4.4. *Facteurs liés au donneur*

Dans une étude publiée en 1996 et réalisée sur 189 « paires » de receveurs (ayant le même donneur), Cosio et al. ont pu calculer que 64 p.100 des variations de la créatinine sérique à six mois de greffe étaient liés à des facteurs donneurs [23].

2.4.4.1. *Antécédents*

En plus des antécédents contre-indiquant formellement le prélèvement (comme une néoplasie évolutive), certains peuvent altérer le pronostic des greffons. Dans une étude portant sur 25039 transplantations rénales, Ojo et coll. [74] ont retrouvé un taux de donneurs atteints d'hypertension artérielle de 15% et de diabète de 2%. Si ces deux antécédents ne paraissent pas altérer de façon majeure la survenue d'une dysfonction précoce du greffon, ni favoriser les rejets aigus, la survie à trois ans des greffons, elle, était diminuée de 75 à 71% ($p = 0,001$) pour les receveurs dont le rein provenaient d'un donneur hypertendu, et ce d'autant plus qu'il l'était depuis longtemps.

2.4.4.2. *Cause de décès*

La cause du décès du donneur jouerait également un rôle dans la qualité des greffons [110]. Les greffons provenant de patients décédés des suites d'un accident de la route auraient une meilleure survie que les greffons provenant de tous les autres patients [66], ce qui est corroboré par une autre étude démontrant que les reins provenant de patients décédés d'accident vasculaire cérébral ont une moins

bonne survie à un et cinq ans que ceux provenant des autres patients (respectivement 79 contre 84 et 69 contre 76 p.100) [33]. Cette différence serait liée à l'âge des deux populations mais également aux troubles métaboliques induits par les deux types de décès.

2.4.4.3. Age

A l'heure où l'on tente d'élargir les critères d'éligibilité des donneurs d'organes afin de pallier à la pénurie, le rôle de l'âge du donneur sur la qualité des greffons est un vaste sujet de controverse [10, 71]. S'il paraît maintenant évident que l'âge entraîne une perte néphronique [91], les études sur les survies à court terme des greffons provenant de donneurs de plus de 60 ans montrent un fonctionnement correct de ces organes à condition d'adapter le greffon à la masse néphronique nécessaire chez le receveur [2, 16]. Cependant, la survie à court, moyen et long termes des organes provenant de donneurs de plus de 60 ans reste inférieure à celle provenant de donneurs « jeunes ». Le taux de dysfonction primaire serait également augmenté dans cette population [30, 39].

A l'inverse, les reins provenant de donneurs de moins de 18 ans apparaissent comme ayant une moins bonne survie du fait d'une augmentation des problèmes techniques lors de la greffe (thrombose vasculaire fréquente). Cependant, l'inadéquation des masses néphroniques donneur receveur pourrait également expliquer ce résultat [66].

2.4.4.4. Sexe

Le sexe du donneur semble jouer un rôle dans le devenir des greffons [69, 70]. Pour certains, les greffons provenant de donneurs de sexe féminin seraient sujets à plus de rejets aigus, quel que soit le sexe du receveur et également à plus de complications mécaniques [45, 115].

2.4.5. Types de prélèvements

La nature mono- ou multiorganique du prélèvement est, pour certains, un facteur pronostique du devenir des greffons rénaux. Par exemple, Toledo et coll.

[108] accusent les prélèvements multiorganes de léser les greffons rénaux tandis que Smits et coll. [98] pensent que les reins prélevés dans ces conditions sont de meilleure qualité.

2.4.6. Facteurs liés à la réanimation du donneur

Certains paramètres isolés de la réanimation du donneur ont fait l'objet d'études prospectives et rétrospectives, essentiellement américaines [42]. Ainsi, l'administration de catécholamines au donneur a, par exemple, été plusieurs fois étudiée et reste sujet à controverse. Pour Ferguson, Marshall et O'Brien [28, 57, 73], les drogues vasopressives altèrent la fonction rénale précoce. Pourtant, Schnuelle et coll. [94] leur attribuent récemment un rôle protecteur dans la survenue de rejets aigus. Quoiqu'il en soit, du fait de leur action vasoconstrictrice réputée pour altérer la perfusion viscérale, l'administration de drogues vasopressives au donneur continue à engendrer la méfiance des néphrologues transplantateurs [31].

L'administration de desmopressine pour traiter le diabète insipide connaît également partisans et détracteurs : pour Hirschl et coll. [40], cette molécule serait responsable d'une altération de la fonction précoce du greffon, mais ceci est infirmé par Guesde et coll. [34].

Depuis la publication de Legendre et coll. [52], on sait que l'hydroxyéthylamidon (HEA) induit des lésions de néphrose osmotique. Le retentissement de ces lésions sur la fonction du greffon reste controversé. Si elles se traduisent, pour Cittanova et coll. [21] par une altération de la fonction rénale précoce, ce n'est pas le cas pour Coronel et coll. [22].

Enfin, la survenue d'un collapsus ou d'un arrêt cardiorespiratoire au cours de la réanimation du donneur d'organes provoque légitimement la méfiance des néphrologues transplantateurs mais a été beaucoup moins spécifiquement étudiée [81].

Cependant, il n'existe pas, à notre connaissance, d'étude prospective ou rétrospective à grande échelle étudiant l'influence de la qualité de la réanimation du donneur dans sa globalité sur le devenir des greffons.

3. BUTS DE L'ETUDE

L'objectif principal de ce travail est d'évaluer l'influence de la réanimation du donneur d'organes jusqu'au prélèvement sur le devenir fonctionnel du greffon rénal.

Les objectifs secondaires sont :

- la réalisation d'une étude épidémiologique des caractéristiques des donneurs et des receveurs de reins dans trois centres français et l'influence éventuelle d'un « effet centre »
- l'influence de certaines caractéristiques propres du donneur sur le devenir du greffon
- l'influence de certaines caractéristiques propres du receveur sur le devenir du greffon.

4. PATIENTS ET METHODE

4.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique descriptive et analytique, réalisée au sein des services de Réanimation et de Néphrologie des hôpitaux de Limoges, Poitiers et Tours.

4.2. Population de l'étude

4.2.1. Critères d'inclusion

Tous les patients ayant bénéficié d'une première transplantation rénale entre le 1^{er} janvier 1987 et le 30 juin 1999 (la date de début de l'étude a été fixée au moment des premières transplantations rénales à Limoges et la fin en vue de disposer d'un an de recul au minimum pour analyser le devenir des greffons), greffés dans l'un des trois centres (Limoges, Tours ou Poitiers) avec un rein provenant d'un donneur prélevé dans l'un de ces trois centres ont été inclus. La sélection de ces trois villes au sein de l'interrégion Ouest a été réalisée dans le but d'uniformiser les protocoles de prélèvements et de suivi néphrologique. Tours et Poitiers se sont avérées être, au sein de l'interrégion, les deux villes échangeant le plus de reins avec Limoges, ces deux villes ont donc été choisies afin d'éviter la surreprésentation d'un centre, qu'il soit préleveur ou transplanteur.

4.2.2. Critères d'exclusion

Ont été exclus tous les patients bénéficiant dans ce cadre d'une seconde transplantation rénale et tous les patients dont les dossiers incomplets ne permettaient pas de réunir tous les éléments colligés.

4.3. Méthodes

4.3.1. Recueil des données

4.3.1.1. Modalités

Pour les échanges impliquant Limoges, les patients incluables ont été identifiés à partir des listes de receveurs et de donneurs existant dans les services de néphrologie et de réanimation puis des recoupements établis avec les listes de Tours et Poitiers afin de s'assurer de l'exhaustivité des listes des patients éligibles. Tout receveur d'un rein prélevé à Limoges, Tours ou Poitiers et tout donneur dont un rein au moins était greffé dans l'un de ces centres était éligible. Chaque dossier médical, comprenant observation, pancartes et examens biologiques, a été consulté par le même investigateur dans le centre correspondant.

Pour les échanges ayant eu lieu entre Tours et Poitiers, la liste a été obtenue auprès de l'EFG et les dossiers également consultés dans ces centres.

Les patients éligibles, mais dont les dossiers sont restés introuvables ou comportaient plus de 50 % de données manquantes, même après complément d'informations auprès de l'EFG, ont été exclus. Chaque receveur a été « apparié » à son donneur. De ce fait, quand le dossier d'un receveur restait introuvable, le donneur était exclu de l'étude.

4.3.1.2. Donneurs

Pour chaque donneur, ont été colligés :

- des caractéristiques générales (l'âge, le sexe, la surface corporelle)
- des antécédents (éthylisme, hypertension artérielle, accident vasculaire cérébral/ischémie aiguë)
- la cause du décès (traumatisme crânien, accident vasculaire cérébral ou autre)
- des caractéristiques de la réanimation :

- . durées (durée d'hospitalisation, temps écoulé entre la mort clinique et le prélèvement, temps écoulé entre le premier électroencéphalogramme plat et le prélèvement)

- . survenue d'un arrêt cardiorespiratoire avant la mort cérébrale et d'un collapsus (défini par une pression artérielle systolique inférieure à 90 mmHg pendant au moins dix minutes) et la durée de celui-ci

- . administration de catécholamines à visée cardiovasculaire (Adrénaline, Noradrénaline, Dobutrex ou Dopamine > 5 µg/kg/min) et leur nature alpha ou bêtamimétique ainsi que leur durée d'administration

- . quantité de remplissage vasculaire sur les 24h précédant le prélèvement en distinguant l'administration d'amidon et de produits sanguins

- . administration de desmopressine et son mode

- . administration de drogues néphrotoxiques (aminosides et iode)

- la fonction rénale jugée sur :

- . survenue d'une insuffisance rénale aiguë pendant l'hospitalisation (définie par une créatininémie supérieure à 300µmol/l)

- . dernière créatininémie disponible avant prélèvement

- la nature multi ou mono-organique du prélèvement

- les durées d'ischémie froide et d'anastomose.

4.3.1.3. Receveurs

Pour chaque receveur, ont été colligés :

- des caractéristiques générales (l'âge, le sexe, la surface corporelle)

- la fonction rénale jugée sur :

- . la créatininémie à J5, J10, un mois, trois mois, six mois, un an et cinq ans,

. la survenue d'un dysfonctionnement précoce du greffon (défini par une créatininémie à J5 \geq 250 $\mu\text{mol/l}$ en l'absence de problème vasculaire, septique, de rejet aigu ou de maladie sérique et/ou une tubulopathie authentifiée par une ponction biopsie rénale)

. la survenue d'un dysfonctionnement chronique du greffon (diagnostiqué par le praticien en charge du patient, soit sur une dégradation lente des fonctions rénales associée à une protéinurie, soit authentifié par une biopsie rénale)

- la survenue d'une maladie sérique (définie par la survenue concomitante d'une fièvre, de douleurs articulaires et d'une éruption cutanée chez un patient sous sérum antilymphocytaire)

- des données immunologiques :

. la survenue d'un rejet aigu défini par une augmentation brutale de la créatininémie ayant justifié un traitement anti-rejet par corticoïdes, qu'il soit ou non authentifié par ponction biopsie rénale

. l'existence ou non d'un cross-match positif (B ou T)

. le nombre d'incompatibilités HLA

. les ciclosporinémies à T0 à J5, J10, J15, M1, M3, M6, un an et cinq ans).

- la mortalité.

4.3.2. Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée sur le logiciel *Sigmastat for Windows* (v. 1.0). L'analyse a eu pour but de comparer les caractéristiques du donneur et du receveur, les paramètres immunologiques et de la réanimation en fonction de l'existence ou non d'une dysfonction primaire, d'un rejet aigu, d'un dysfonctionnement chronique et de la survie ou non à cinq ans du greffon.

Les caractéristiques des donneurs et des receveurs ainsi que les paramètres de la réanimation ont également été comparés entre les trois villes. Les paramètres qualitatifs ont été comparés par le test de Chi 2 ou le test exact de Fischer selon la

taille de l'effectif. Les paramètres quantitatifs ont été comparés par le test *t* de Student ou non paramétrique de Man-Whitney lorsque la distribution des résultats ne suivait pas une loi normale. Les valeurs sont présentées sous forme de moyenne \pm déviation standard. Une valeur de *p* inférieure à 0,05 a été considérée comme statistiquement significative.

5. RESULTATS

5.1 Résultats descriptifs

5.1.1. Dossiers analysables

En ce qui concerne les donneurs :

- 185 donneurs étaient éligibles à Limoges, deux dossiers n'ont pu être retrouvés (un prélèvement réalisé en neurochirurgie, l'autre en chirurgie pédiatrique). Cent quatre vingt trois donneurs ont donc été inclus.

- Quatorze donneurs étaient éligibles à Tours, 14 ont été inclus.

- Vingt-neuf donneurs étaient éligibles à Poitiers, quatre dossiers n'ont pu être retrouvés, soit 25 inclus.

En ce qui concerne les receveurs :

- 218 receveurs étaient éligibles à Limoges, un dossier n'a pu être retrouvé, un receveur a dû être exclu faute d'avoir recueilli le dossier de son donneur, soit 216 receveurs inclus.

- à Tours, 76 receveurs étaient éligibles, huit dossiers sont restés introuvables ou comportaient moins de 50 p.100 des données recueillies. Soixante huit receveurs ont donc été finalement inclus.

- 38 receveurs étaient éligibles et cinq dossiers ont été exclus (perdus ou incomplets), soit 33 receveurs analysés.

Au total, 316 greffons ont été retenus.

5.1.2. Donneurs

Deux cent vingt deux dossiers de donneurs ont donc pu être analysés.

5.1.2.1 Caractéristiques générales

Les donneurs avaient un âge moyen de 35 ans et il s'agissait majoritairement d'hommes, sans différence significative entre les villes. L'éthylisme touchait 14 p.100 de la population totale (Tableau I). La grande majorité des donneurs était âgée de 16 à 45 ans (Figure 1).

Tableau I : Caractéristiques générales des donneurs

	n	Age (ans)	Sexe (H/F)	Surface corporelle (cm ²)	Antécédents		
					Ethylisme	Vasculaire	HTA
Limoges	183	35 ± 13	126/57	182 ± 19	29 (16%)	3 (2%)	9 (5%)
Tours	14	30 ± 8	9/5	170 ± 19	0	0	0
Poitiers	25	38 ± 11	20/5	184 ± 16	3 (12%)	0	0
Total	222	35 ± 13	155/67	180 ± 19	32 (14%)	3 (1%)	9 (4%)

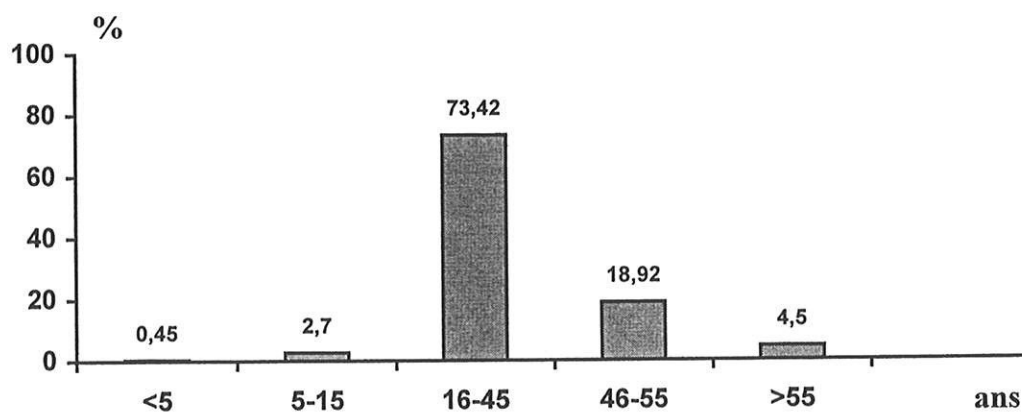


Figure 1 : Répartition des donneurs par tranches d'âge

5.1.2.2. Causes de décès

L'analyse des causes de décès révèle la nette prédominance des passages en état de mort cérébrale liés à un traumatisme crânien (63 %) par rapport aux décès liés à un accident vasculaire cérébral (34 %) ou à une autre cause (la plupart du temps anoxie cérébrale) : 4 % (Figure 2).

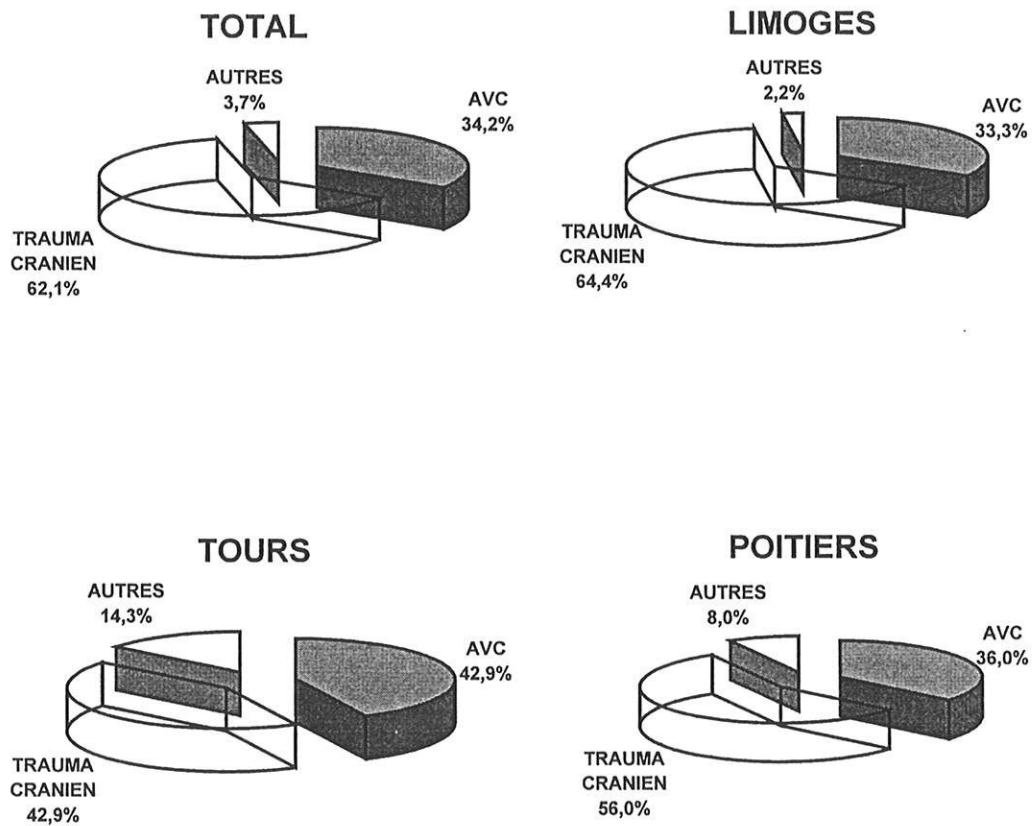


Figure 2 : Répartition des causes de décès

5.1.2.3. Paramètres de la réanimation

5.1.2.3.1. Hémodynamique

L'évolution a été émaillée chez 8 p.100 seulement des patients d'un arrêt cardio-respiratoire. Cette complication est survenue de manière significativement plus fréquente à Tours qu'à Limoges ($p < 0,0003$). Cinquante p.100 des patients ont reçu des catécholamines et ce traitement a été instauré plus fréquemment à Tours qu'à Limoges ($p = 0,01$) (Tableau II).

Tableau II : Paramètres hémodynamiques

Villes	ACR (n)	Collapsus (n)	Durée Collapsus (min)	Catécholamines (n)	Durée Catécholamines (min)
Limoges (n=183)	10 (5%)	55 (30%)	90 ± 67	85 (46%)	1141 ± 1112 (60 à 5760)
Tours (n=14)	5 (36%)	8 (57%)	99 ± 75	12 (86%)	1470 ± 794 (30 à 3180)
Poitiers (n=25)	3 (12%)	12 (48%)	136 ± 134	14 (56%)	832 ± 490 (60 à 1140)
Total (n=222)	18 (8%)	75 (34%)	97 ± 81	111 (50%)	1145 ± 1045 (50 à 5760)

ACR : arrêt cardio-respiratoire

Les chiffres entre parenthèses indiquent les proportions ou les valeurs extrêmes

En ce qui concerne le type de catécholamines, il s'agissait majoritairement d' α -mimétiques à Limoges et de β -mimétiques à Tours et Poitiers (Figure 3).

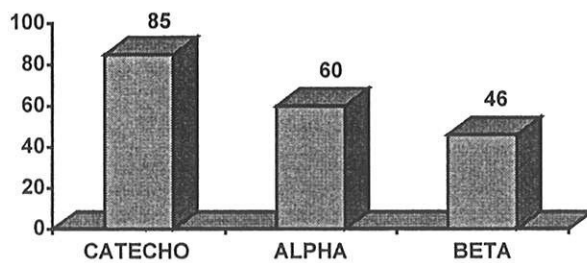
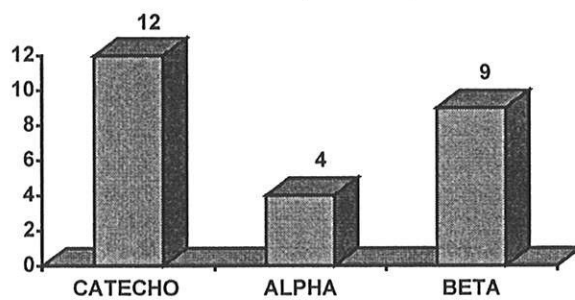
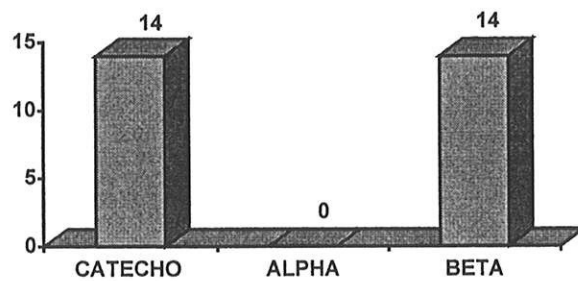
LIMOGES (n = 183)**TOURS (n = 14)****POITIERS (n = 25)**

Figure 3 : Nombre total de donneurs sous catécholamines, alpha et bêta

5.1.2.3.2. Remplissage

Le remplissage réalisé dans les dernières 24 heures précédant le prélèvement s'est avéré sensiblement identique dans les trois villes, avec des extrêmes pouvant aller jusqu'à 24 litres.

L'hydroxyéthylamidon a été utilisé chez 28 p.100 des donneurs sans différence entre les villes.

Par contre, les produits sanguins ont été largement plus prescrits à Tours ($p = 0,004$ entre Tours et Limoges) (Tableau III).

Tableau III : Remplissage vasculaire

Villes	Amidon (n)	Produits sanguins (n)	Remplissage Dernières 24 h (ml)
Limoges (n = 183)	50 (27%)	55 (30%)	7300±3000 (2000 à 16000)
Tours (n = 14)	3 (21%)	10 (71%)	5500±2500 (2000 à 10000)
Poitiers (n = 25)	9 (36%)	10 (40%)	7500±5900 (2000 à 24000)
Total (n = 222)	62 (28%)	75 (34%)	7200±3400 (2000 à 24000)

Les chiffres entre parenthèses indiquent les proportions ou les valeurs extrêmes

5.1.2.3.3. Autres

Soixante neuf p.100 des donneurs ont bénéficié de l'administration de desmopressine et ce significativement plus fréquemment à Limoges et à Tours qu'à Poitiers ($p < 0,0001$). Le type d'administration le plus utilisé était l'intraveineuse continue. Très peu de produits néphrotoxiques ont été administrés (Tableau IV).

Tableau IV : Desmopressine – Produits néphrotoxiques

Villes	Desmopressine (n)	Administration			Aminosides (n)	Iode (n)
		IV	SC	SE		
Limoges (n = 183)	139 (76%)	139	0	139	6 (3%)	5 (3%)
Tours (n = 14)	10 (71%)	4	6	4	1 (7%)	4 (29%)
Poitiers (n = 25)	5 (20%)	0	5	0	0	0
Total (n = 222)	154 (69 %)	143	11	143	7 (3%)	9 (4%)

Les chiffres entre parenthèses indiquent les proportions

5.1.2.3.4. Durées

- Durée d'hospitalisation

La durée moyenne d'hospitalisation avant le passage en état de mort cérébrale est de 68 ± 108 heures avec des extrêmes allant de 6 à 936 heures. Les durées d'hospitalisations précédant le passage en état de mort cérébrale s'avèrent significativement plus longues à Tours qu'à Limoges (54 vs 146 heures).

- Temps écoulé entre la mort et le prélèvement

Le délai écoulé entre l'apparition des signes cliniques de passage en état de mort cérébrale et le prélèvement d'organes est de 20 ± 13 heures avec des extrêmes allant de 4 à 114 heures. Ces délais sont significativement plus longs à Tours qu'à Limoges (18 vs 31 heures).

- Temps écoulé entre le premier EEG sans activité et le prélèvement

Le temps écoulé entre le premier EEG plat et le prélèvement d'organes est de 10 ± 6 heures. Ce laps de temps est significativement plus long à Tours qu'à Limoges ($p < 0,005$) (Figure 4).

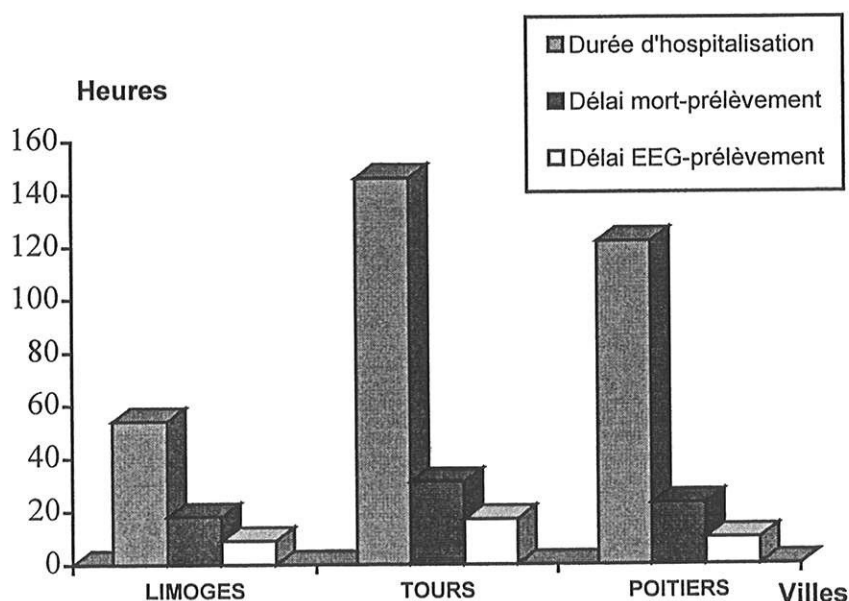


Figure 4 : Durées

- Durée des ischémies froides et des anastomoses

Les ischémies froides avaient une durée moyenne de 20 heures et les anastomoses de 45 minutes, sans différence entre les villes (Tableau V).

Tableau V : Durée des ischémies froides et des anastomoses

Villes	Ischémie froide (min)	Anastomose (min)
Limoges (n = 183)	1214 ± 336	45 ± 14
Tours (n = 14)	1145 ± 287	45 ± 21
Poitiers (n = 25)	1227 ± 338	49 ± 23
Total (n = 222)	1201 ± 326	45 ± 17

5.1.2.4. Dernière fonction rénale

Sur la totalité des donneurs, la dernière créatininémie disponible avant prélèvement était en moyenne de 100 µmol/l avec des extrêmes allant de 34 à 232 µmol/l (83 ± 24 µmol/l à Tours, 99 ± 32 µmol/l à Poitiers et 102 ± 33 à Limoges). Sept patients ont présenté une insuffisance rénale aiguë durant l'hospitalisation précédant le prélèvement.

5.1.3. Types de prélèvements

La plupart des prélèvements sont multiorganes (152/222, soit 68,5 %). Les prélèvements multiorganes sont significativement plus fréquents à Poitiers qu'à Tours et Limoges ($p = 0,06$ et $0,043$ respectivement) (Figure 5).

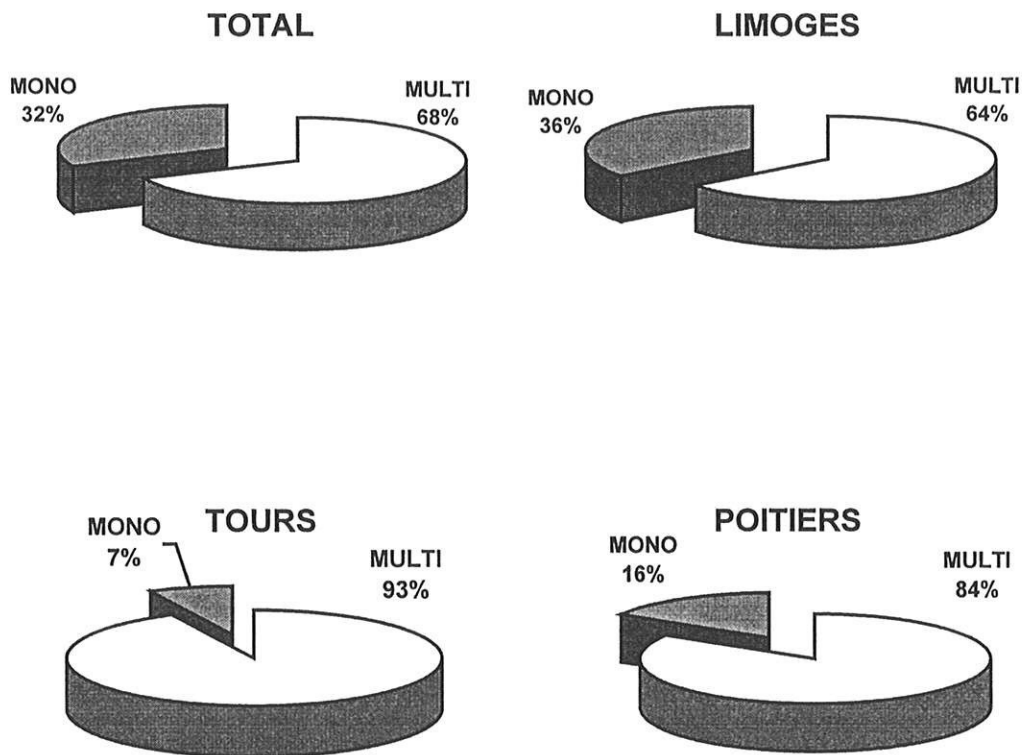


Figure 5 : Répartition des types de prélèvement

5.1.4. Receveurs

Trois cent dix-sept dossiers de patients greffés rénaux ont donc pu être examinés.

5.1.4.1. Caractéristiques générales

Il n'existait pas de différence significative entre les villes en ce qui concerne les caractéristiques générales des receveurs (Tableau VI). Ils étaient âgés en moyenne de 46 ans et avaient pour la plupart entre 16 et 45 ans, cependant, 29 % d'entre eux dépassaient 55 ans (Figure 6).

Tableau VI : Caractéristiques générales des receveurs

Villes	n	Age (ans)	Sexe Ratio (H/F)	Surface corporelle (cm ²)
Limoges	216	46 ± 13	120/96	171 ± 20
Tours	68	45 ± 13	41/27	171 ± 21
Poitiers	33	45 ± 15	21/12	163 ± 26
Total	317	46 ± 13	182/135	171 ± 20

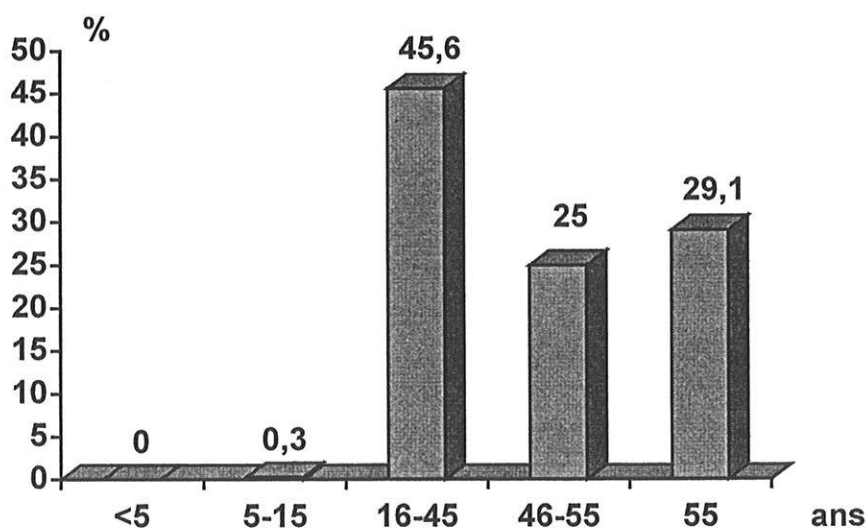


Figure 6 : Répartition des receveurs par tranches d'âge

5.1.4.2. Immunologie

Très peu de patients avaient un cross-match T ou B positif au moment du prélèvement. La majorité des receveurs partageait moins de trois compatibilités avec leur donneur. Seule trois pour cent de la population était hyperimmunisée et 86 p. 100 avait même moins de 25 p.100 d'anticorps anti-HLA (Tableau VII).

Tableau VII : Immunologie

Villes	Cross match T+	Cross match B-	Incompatibilités > 3	Anticorps < 25%	Anticorps 25%-75%	Anticorps >75%
Limoges (n = 216)	4 (2%)	9 (4%)	192 (89%)	187 (87%)	18 (8%)	7 (3%)
Tours (n = 68)	0	0	62 (91%)	54 (79%)	11 (16%)	1 (1%)
Poitiers (n = 33)	0	0	16 (48%)	32 (97%)	1 (3%)	0
Total (n = 317)	4 (1%)	9 (3%)	270 (85%)	273 (86%)	30 (9%)	8 (3%)

5.1.4.3. Devenir du greffon

- Précoce

Cinquante sept patients (37/216 à Limoges, 3/33 à Poitiers et 17/68 à Tours) ont présenté un dysfonctionnement initial du greffon (soit 17,98 p. 100). Dix-huit de ces dysfonctions ont imposé au moins une séance d'épuration extrarénale dans la semaine suivant la transplantation.

Au total, 28 patients ont été dialysés en post transplantation précoce, 18 pour dysfonction précoce du greffon, 10 pour problèmes vasculaires, septiques, urologiques ou rejet aigu.

- Tardive

Pour 44 patients soit 13,88 p.100 (32 à Limoges, 2 à Poitiers et 10 à Tours), le diagnostic de rejet chronique était proposé au moment de l'étude. Douze de ces patients avaient dû être repris en charge en hémodialyse chronique, parmi eux cinq étaient décédés au moment de l'étude, un patient présentant un rejet chronique était décédé avant la reprise en charge en hémodialyse chronique.

La survie des greffons à cinq ans est de 85 %. Le recul n'est pas le même pour tous les patients inclus. Les patients décédés avec un greffon fonctionnel ont été comptabilisés dans les échecs de greffes.

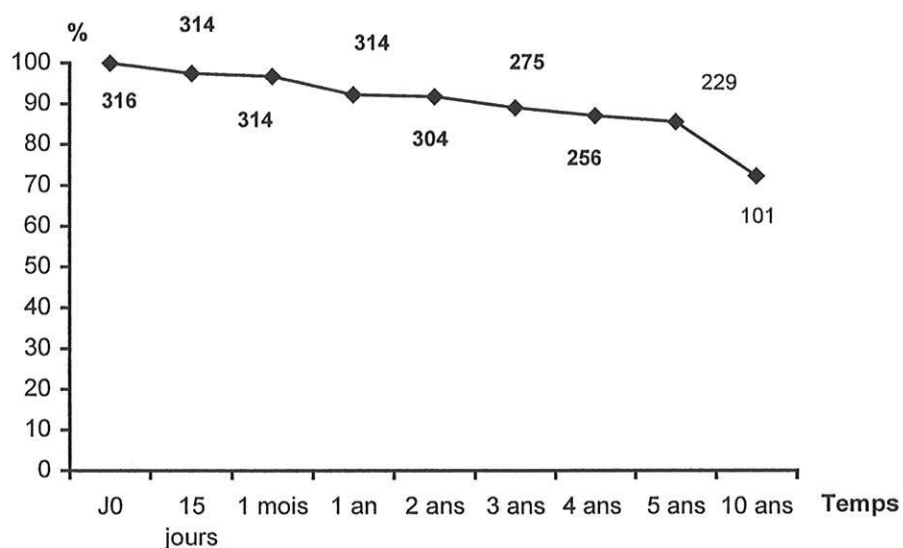


Figure 7 : Courbe actuarielle de survie des greffons

Les valeurs apparaissant sur la courbe correspondent au nombre de patients analysables au temps T.

Il n'existait pas de différence significative entre les villes concernant l'évolution des créatininémies dont l'évolution est représentée sur la figure 8.

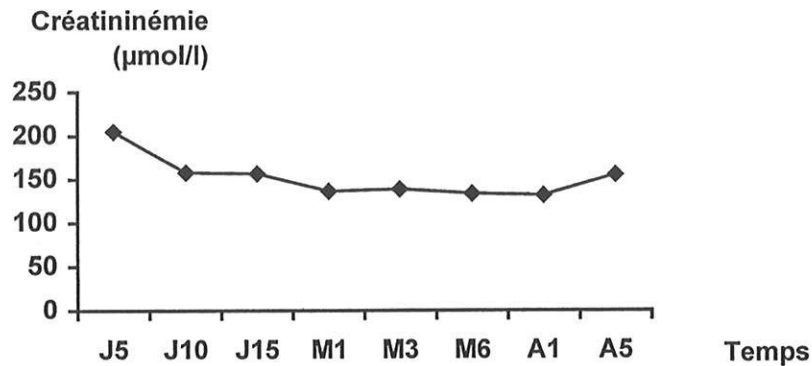


Figure 8 : Courbe d'évolution des créatininémies

5.2. Résultats analytiques

5.2.1. Facteurs influençant la survenue d'une dysfonction primaire

5.2.1.1. Caractéristiques générales des donneurs et des receveurs

Parmi les caractéristiques générales des donneurs et des receveurs, ni l'âge ni le sexe, ni la surface corporelle n'influent sur la survenue d'une dysfonction primaire. Par contre, la durée des anastomoses est significativement plus élevée dans le groupe des patients développant une dysfonction précoce du greffon (Tableau VIII).

Tableau VIII : Caractéristiques des donneurs et des receveurs et dysfonction primaire

		Dysfonction primaire (n = 57)	Pas de dysfonction primaire (n = 260)	<i>p</i>	
CARACTERISTIQUES DES RECEVEURS	Age (ans)	46 ± 13	46 ± 13	0,88	
	Sexe Ratio (H/F)	39 / 18	143 / 117	0,09	
	Surface corporelle (cm ²)	182 ± 16	168 ± 20	0,92	
	Ischémie froide (min)	1267 ± 367	1186 ± 315	0,21	
	Anastomose (min)	50 ± 22	44 ± 15	0,03	
CARACTERISTIQUES DES DONNEURS	Age (ans)	38 ± 12	35 ± 13	0,09	
	Sexe Ratio (H/F)	40 / 17	183 / 77	0,90	
	Surface corporelle (cm ²)	179 ± 23	180 ± 19	0,78	
	Antécédents (n)	Ethylisme	9 (16 %)	38 (15 %)	0,98
		Vasculaire	1 (2 %)	3 (1 %)	0,77
		HTA	4 (7 %)	9 (3 %)	0,39
	Cause du décès (n)	AVC	21 (37 %)	85 (33 %)	0,65
		TC	32 (56 %)	163 (63 %)	0,44
Autres		2 (4 %)	10 (4 %)	0,79	
Créatinine (µmol/l)	90 ± 32	99 ± 33	0,07		

HTA : hypertension artérielle, AVC : accident vasculaire cérébral,

TC : traumatisme crânien

5.2.1.2. Immunologie

Les compatibilités immunologiques et l'immunisation anti HLA sont identiques qu'il apparaisse ou non une dysfonction primaire. Il n'y a pas plus de rejet aigu chez les patients présentant une dysfonction précoce du greffon que chez les autres. Par contre, la maladie sérique est plus fréquente dans le groupe sans dysfonction primaire (Tableau IX).

Tableau IX : Immunologie et dysfonction primaire

		Dysfonction primaire (n = 57)	Pas de dysfonction primaire (n = 260)	<i>p</i>
IMMUNOLOGIE	Cross match T + (n)	1 (2 %)	3 (1 %)	0,77
	Cross match B + (n)	0	9 (3 %)	0,32
	Incompatibilité > 3 (n)	49 (86 %)	221 (85 %)	0,92
	Anticorps < 25 % (n)	51 (89 %)	222 (85 %)	0,55
	Anticorps 25-75 % (n)	5 (9 %)	25 (10 %)	0,96
	Anticorps > 75 % (n)	0	8 (3 %)	0,38
	Rejet aigu (n)	9 (16 %)	61 (23 %)	0,28
	Maladie sérique (n)	3 (5 %)	46 (18 %)	0,03

5.2.1.3. Paramètres de la réanimation

L'administration de catécholamines, qu'elles soient alpha ou bêta-mimétiques, d'amidon ou de desmopressine n'influence pas la survenue d'un dysfonctionnement précoce. De même, les délais de prise en charge sont sensiblement identiques dans les deux groupes. La nature mono ou multi organique du prélèvement ne joue pas non plus de rôle évident (Tableau X).

Tableau X : Paramètres de la réanimation et dysfonction primaire

	Dysfonction primaire	Pas de dysfonction primaire	<i>p</i>	
PARAMETRES DE LA REANIMATION	Durée d'hospitalisation (h)	59 ± 61	76 ± 130	0,54
	Durée mort clinique/ prélèvement (h)	21 ± 19	20 ± 13	0,89
	Durée EEG nul/ prélèvement (h)	10 ± 6	10 ± 6	0,97
	ACR (n)	5 (9%)	20 (8%)	0,99
	Collapsus (n)	18 (32%)	87 (33%)	0,90
	Durée collapsus (min)	47 ± 97	30 ± 62	0,82
	Catécholamines (n)	32 (56%)	132 (51%)	0,56
	Durée catécholamines (min)	643 ± 1150	530 ± 885	0,78
	Alpha-mimétiques (n)	21 (66%)	77 (58%)	0,36
	Bêta-mimétiques (n)	19 (59%)	81 (61%)	0,87
	Amidon (n)	15 (26%)	77 (30%)	0,74
	Produits sanguins (n)	21 (37%)	89 (34%)	0,82
	Remplissage (ml)	6740 ± 3020	7209 ± 3373	0,45
	Desmopressine (n)	41 (72%)	180 (69%)	0,81
	Aminosides (n)	0	11 (4%)	0,24
	Iode (n)	2 (4%)	11 (4%)	0,55
	IRA (n)	1(2%)	8 (3%)	0,88
	Prélèvement multiorganes (n)	42 (74%)	179 (69%)	0,6

ACR : arrêt cardiorespiratoire, IRA : insuffisance rénale aiguë

Les pourcentages de drogues alpha et bêta mimétiques sont exprimés à partir du nombre de patients traités par catécholamines.

5.2.2. Facteurs influençant la survenue d'un rejet aigu

5.2.2.1. Caractéristiques générales des donneurs et des receveurs

Les receveurs développant un rejet aigu sont significativement plus jeunes que ceux n'en développant pas. La durée d'ischémie froide est plus longue chez les patients ne présentant pas cette complication (Tableau XI).

Tableau XI : Caractéristiques des donneurs et des receveurs et rejet aigu

		Rejet aigu (n = 70)	Pas de rejet aigu (n = 247)	<i>p</i>	
CARACTERISTIQUES DES RECEVEURS	Age (ans)	43 ± 13	46 ± 13	0,04	
	Sexe Ratio (H/F)	46/24	136/111	0,15	
	Surface corporelle (cm ²)	173 ± 22	170 ± 20	0,38	
	Dysfonction primaire (n)	9 (13%)	48 (19%)	0,28	
	Ischémie froide (min)	1129 ± 286	1221 ± 334	0,008	
	Anastomose (min)	45 ± 20	45 ± 15	0,34	
CARACTERISTIQUES DES DONNEURS	Age (ans)	36 ± 12	36 ± 12	0,65	
	Sexe Ratio (H/F)	48/22	175/72	0,82	
	Surface corporelle (cm ²)	181 ± 16	180 ± 20	0,96	
	Antécédents (n)	Ethylisme	8 (11%)	39 (16%)	0,47
		Vasculaire	2 (3%)	2 (1%)	0,45
		HTA	3 (4%)	10 (4%)	0,80
	Cause du décès (n)	AVC	26 (37%)	80 (32%)	0,55
		TC	38 (54%)	157 (64%)	0,20
		Autres	5 (7%)	7 (3%)	0,19
	Créatinine (μmol/l)	102 ± 33	97 ± 33	0,24	

HTA : hypertension artérielle, AVC : accident vasculaire cérébral,

TC : traumatisme crânien

5.2.2.2. Immunologie

Aucun des paramètres immunologique recueilli ne semble jouer de rôle sur le rejet aigu en analyse univariée mais la maladie sérique tend à être plus fréquente chez les patients présentant un rejet aigu (Tableau XII).

Tableau XII : Immunologie et rejet aigu

	Rejet aigu (n = 70)	Pas de rejet aigu (n = 247)	<i>p</i>	
IMMUNOLOGIE	Cross match T+ (n)	1 (1%)	3 (1%)	0,64
	Cross match B+ (n)	2 (3%)	7 (3%)	0,69
	Incompatibilité > 3 (n)	60 (86%)	210 (85%)	0,96
	Anticorps < 25 % (n)	60 (86%)	213 (86%)	0,93
	Anticorps 25-75 % (n)	5 (7%)	25 (10%)	0,73
	Anticorps > 75 % (n)	3 (4%)	5 (2%)	0,53
	Maladie sérique (n)	16 (23%)	33 (13%)	0,07

5.2.2.3. Paramètres de la réanimation

L'administration d'amidon est plus fréquente chez les donneurs dont les receveurs développent un rejet aigu. Par contre, les autres paramètres de la réanimation, tels que les délais de prise en charge, l'administration de catécholamines ou la survenue de complications, semblent comparables dans les deux groupes (Tableau XIII).

Tableau XIII : Paramètres de la réanimation et rejet aigu

	Rejet aigu (n = 70)	Pas de rejet aigu (n =247)	<i>p</i>	
PARAMETRES DE LA REANIMATION	Durée hospitalisation (h)	126 ± 225	58 ± 59	0,99
	Durée mort clinique/ prélèvement (h)	19 ± 10	20 ± 15	1
	Durée EEG nul/ prélèvement (h)	10 ± 7	10 ± 6	0,52
	ACR (n)	5 (7%)	20 (8%)	0,99
	Collapsus (n)	17 (24%)	88 (36%)	0,10
	Durée collapsus (min)	29 ± 78	34 ± 67	0,24
	Catécholamines (n)	32 (46%)	132 (53%)	0,31
	Durée catécholamines (min)	364 ± 583	600 ± 1008	0,24
	Alpha (n)	18 (56%)	80 (61%)	0,36
	Bêta (n)	22 (69%)	78 (59%)	0,90
	Amidon (n)	29 (41%)	63 (26%)	0,01
	Produits sanguins (n)	20 (29%)	90 (36%)	0,28
	Remplissage (ml)	7370 ± 3620	7050 ± 3220	0,63
	Desmopressine (n)	46 (66%)	175 (71%)	0,50
	Aminoside (n)	5 (7%)	6 (2%)	0,13
	Iode	5 (7%)	8 (3%)	0,27
	IRA (n)	1 (1%)	8 (3%)	0,70
Prélèvement multiorganes (n)	49 (70%)	172 (70%)	0,13	

ACR : arrêt cardio-circulatoire, IRA : insuffisance rénale aiguë

Les pourcentages de drogues alpha et bêta mimétiques sont exprimés à partir du nombre de patients traités par catécholamines.

5.2.3. Facteurs influençant la survenue d'un dysfonctionnement chronique

5.2.3.1. Caractéristiques générales des donneurs et des receveurs

Les patients développant un dysfonctionnement chronique sont significativement plus jeunes que ceux n'en développant pas. D'autre part, les antécédents d'éthylisme du donneur semblent favoriser cette évolution (Tableau XIV).

Tableau XIV : Caractéristiques des donneurs et des receveurs et dysfonctionnement chronique

		Dysfonctionnement chronique (n =44)	Pas de dysfonctionnement chronique (n=273)	<i>p</i>	
CARACTERISTIQUES DES RECEVEURS	Age	40 ± 14	46 ± 13	0,007	
	Sexe Ratio (H/F)	20/24	162/111	0,12	
	Surface corporelle (cm ²)	164 ± 23	172 ± 20	0,06	
	Dysfonction primaire (n)	9 (20%)	48 (18%)	0,80	
	Ischémie froide (min)	1178 ± 265	1205 ± 335	0,5	
	Anastomose (min)	44 ± 14	45 ± 17	0,9	
CARACTERISTIQUES DES DONNEURS	Age (ans)	38 ± 11	35 ± 13	0,13	
	Sexe Ratio (H/F)	31/13	192/81	0,87	
	Surface corporelle (cm ²)	183 ± 19	180 ± 20	0,89	
	Antécédents (n)	Ethylisme	13 (30%)	34 (12%)	0,006
		Vasculaire	1 (2%)	3 (1%)	0,94
		HTA	3 (7%)	10 (4%)	0,57
	Cause du décès (n)	AVC	17 (39%)	89 (33%)	0,54
		TC	24 (55%)	171 (63%)	0,39
		Autres	2 (5%)	10 (4%)	0,89
Créatinine (µmol/l)	106 ± 34	96 ± 32	0,09		

HTA : hypertension artérielle, AVC : accident vasculaire cérébral,

TC : traumatisme crânien

5.2.3.2. Immunologie

Seuls les taux d'anticorps anti-HLA sont répartis de façon inéquitable entre les groupes de patients développant ou non un dysfonctionnement chronique (Tableau XV).

Tableau XV : Immunologie et dysfonctionnement chronique

		Dysfonctionnement chronique (n =44)	Pas de dysfonctionnement chronique (n=273)	p
IMMUNOLOGIE	Cross match T+ (n)	2 (5%)	2 (1%)	0,17
	Cross match B + (n)	1 (2%)	8 (3%)	0,81
	Incompatibilité > 3 (n)	39 (89%)	231 (85%)	0,63
	Anticorps < 25 % (n)	30 (68%)	243 (89%)	0,0005
	Anticorps 25-75 % (n)	11 (25%)	19 (7%)	0,0004
	Anticorps > 75 % (n)	2 (5%)	6 (2%)	0,69
	Rejet aigu (n)	15 (34%)	55 (20%)	0,06
	Maladie sérique (n)	8 (18%)	41 (15%)	0,75

5.2.3.3. Paramètres de la réanimation

Les receveurs dont l'évolution n'est pas compliquée d'un dysfonctionnement chronique sont ceux dont les donneurs ont le plus fréquemment reçu des catécholamines, en particulier alpha-mimétiques et ce de manière plus prolongée. L'amidon et la desmopressine n'influence pas cette évolution (Tableau XVI).

Tableau XVI : Paramètres de la réanimation et dysfonctionnement chronique

	Dysfonctionnement chronique (n = 44)	Pas de dysfonctionnement chronique (n = 273)	<i>p</i>	
PARAMETRES DE LA REANIMATION	Durée hospitalisation (h)	106 ± 202	68 ± 102	0,41
	Durée mort clinique/ prélèvement (h)	20 ± 18	20 ± 14	0,73
	Durée EEG nul / prélèvement (h)	11 ± 6	10 ± 6	0,42
	ACR (n)	3 (7%)	22 (8%)	0,99
	Collapsus (n)	11 (25%)	64 (23%)	0,29
	Durée collapsus (min)	14 ± 29	36 ± 74	0,18
	Catécholamines (n)	14 (32%)	150 (55%)	0,007
	Durée catécholamines (min)	227 ± 550	600 ± 975	0,005
	Alpha (n)	5 (36%)	93 (62%)	0,004
	Bêta (n)	9 (64%)	91 (61%)	0,13
	Amidon (n)	13 (30%)	79 (29%)	0,92
	Produits sanguins (n)	10 (23%)	100 (37%)	0,10
	Desmopressine (n)	26 (59%)	195 (71%)	0,14
	Aminoside (n)	2 (5%)	9 (3%)	0,98
	IRA (n)	1 (2%)	8 (3%)	0,81
	Prélèvement multiorganes (n)	26 (59%)	195 (71%)	0,14

ACR : arrêt cardiorespiratoire, IRA : insuffisance rénale aiguë

Les pourcentages de drogues alpha et bêta mimétiques sont exprimés à partir du nombre de patients traités par catécholamines

5.2.4. Facteurs influençant la survie du greffon à cinq ans

5.2.4.1. Caractéristiques générales des donneurs et des receveurs

Les receveurs féminins ont une survie de greffon plus fréquemment supérieure à cinq ans que les hommes. Par contre, le sexe du donneur n'influence pas la survie à cinq ans, pas plus que ses antécédents ou la cause du décès.

Tableau XVII : Caractéristiques générales des donneurs et des receveurs et survie du greffon à 5 ans

		Greffon < 5 ans (n = 44)	Greffon > 5 ans (n = 192)	p	
CARACTERISTIQUES DES RECEVEURS	Age (ans)	47 ± 13	46 ± 13	0,67	
	Sexe Ratio (H/F)	29/15	10/182	0,0001	
	Surface corporelle (cm ²)	167 ± 21	176 ± 21	0,05	
	Dysfonction primaire (n)	7 (16%)	29 (15%)	0,92	
	Ischémie froide (min)	1123 ± 255	1230 ± 327	0,06	
	Anastomose (min)	42 ± 10	44 ± 15	0,78	
CARACTERISTIQUES DES DONNEURS	Age (ans)	37 ± 11	34 ± 12	0,09	
	Sexe Ratio (H/F)	33/11	131/61	0,48	
	Surface corporelle (cm ²)	268 ± 20	178 ± 17	0,10	
	Antécédents (n)	Ethylisme	7 (16%)	27 (14%)	0,94
		Vasculaire	0	2 (1%)	0,82
		HTA	3 (7%)	6 (3%)	0,47
	Cause du décès (n)	AVC	18 (41%)	64 (33%)	0,44
		TC	24 (55%)	119 (62%)	0,12
		Autres	2 (5%)	7 (4%)	0,88
	Créatinine (µmol/l)	105 ± 29	100 ± 34	0,14	

HTA : hypertension artérielle, AVC : accident vasculaire cérébral, TC : traumatisme crânien

5.2.4.2. Immunologie

Les caractéristiques immunologiques colligées n'influencent pas la survie du greffon à cinq ans (Tableau XVIII).

Tableau XVIII : Immunologie et survie du greffon à 5 ans

		Greffon < 5 ans (n = 44)	Greffon > 5 ans (n = 192)	p
IMMUNOLOGIE	Cross match T+ (n)	1 (2%)	3 (2%)	0,75
	Cross match B + (n)	3 (7%)	6 (3%)	0,47
	Incompatibilité > 3 (n)	37 (84%)	166 (86%)	0,87
	Anticorps < 25 % (n)	36 (82%)	161 (84%)	0,92
	Anticorps 25-75 % (n)	6 (14%)	21 (11%)	0,81
	Anticorps > 75 % (n)	1 (2%)	7 (4%)	0,99
	Rejet aigu (n)	12 (27%)	47 (24%)	0,85
	Maladie sérique (n)	10 (23%)	34 (18%)	0,58

5.2.4.3. Paramètres de la réanimation

La fréquence de survenue de complications à type d'arrêt cardio-respiratoire ou de collapsus n'influence pas la survie du greffon à cinq ans, pas plus que l'administration de catécholamines (Tableau XIX).

Tableau XIX : Paramètres de la réanimation et survie du greffon à 5 ans

		Greffon < 5 ans (n = 44)	Greffon > 5 ans (n = 192)	<i>p</i>
PARAMETRES DE LA REANIMATION	Durée hospitalisation (h)	83 ± 97	65 ± 126	0,24
	Durée mort clinique / prélèvement (h)	19 ± 8	20 ± 14	0,95
	Durée EEG nul / prélèvement (h)	9 ± 5	10 ± 7	0,87
	ACR (n)	1 (2%)	18 (9%)	0,21
	Collapsus (n)	14 (32%)	64 (33%)	0,99
	Durée collapsus (min)	36 ± 80	27 ± 56	0,99
	Catécholamines (n)	25 (57%)	76 (40%)	0,05
	Alpha (n)	11 (44%)	35 (46%)	0,006
	Bêta (n)	11 (44%)	52 (68%)	0,92
	Amidon (n)	17 (39%)	57 (30%)	0,33
	Produits sanguins (n)	10 (23%)	67 (35%)	0,17
	Desmopressine (n)	27 (61%)	130 (68%)	0,53
	Aminosides (n)	0	4 (2%)	0,75
	IRA (n)	2 (5%)	5 (3%)	0,63
	Prélèvement multiorganes (n)	27 (61%)	139 (72%)	0,21

ACR : arrêt cardiorespiratoire, IRA : insuffisance rénale aiguë

Les pourcentages de drogues alpha et bêta mimétiques sont exprimés à partir du nombre de patients traités par catécholamines

5.2.5. Influence du dysfonctionnement primaire sur le fonctionnement tardif

Les créatininémies du groupe dysfonction primaire restent supérieures aux autres pendant toute la vie du greffon. La différence est significative jusqu'à un an (Figure 9).

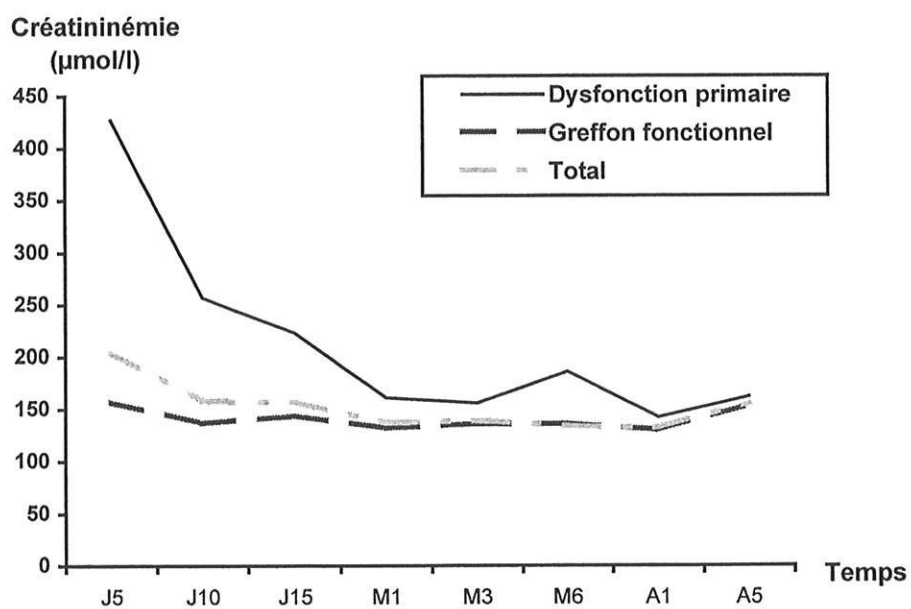


Figure 9 : Influence du dysfonctionnement primaire sur le fonctionnement tardif

6. DISCUSSION

Il existe très peu d'études dans la littérature, en particulier européennes, concernant d'une part la réanimation des patients en état de mort cérébrale en vue d'un prélèvement d'organes, d'autre part le retentissement de cette période et de ses aléas sur la fonctionnalité des greffons. La plupart de ces études n'ont observé que quelques paramètres isolés de la réanimation et ne se sont intéressées qu'au devenir du greffon à une période unique : première semaine après la transplantation ou survie à un an ou cinq ans. Compte tenu du fait que 10% des greffons seraient lésés au moment du prélèvement [104], nous avons émis l'hypothèse que la période de réanimation suivant le passage en état de mort cérébrale, ses aléas et leur prise en charge pourraient influencer la survenue d'un dysfonctionnement primaire du greffon.

Nous avons colligé pour chaque donneur le maximum d'informations relatives à sa prise en charge, tant au niveau hémodynamique et médicamenteux qu'en matière de durée de prise en charge ou de temps d'ischémie. La fonctionnalité du greffon a été analysée en termes de dysfonction primaire, mais également de survenue de rejet aigu, de dysfonction chronique et de survie à cinq ans. La multiplicité des paramètres ainsi analysés pour une même population constitue l'intérêt de cette étude.

6.1. Facteurs influençant la survenue d'une dysfonction primaire du greffon

La définition même de la dysfonction primaire varie selon les études. Dans la plupart des cas, la « delayed graft function » est définie par la nécessité de recourir à l'épuration extra-rénale dans la semaine suivant la transplantation [65]. Mais cette dysfonction a également pu être définie en termes de clairance de la créatinine comme le temps nécessaire au greffon pour atteindre une clairance supérieure à 10 ml/min [32]. Nous avons choisi une définition comparable (créatininémie > 250 $\mu\text{mol/l}$ à J5) afin de prendre en compte même les dysfonctionnements mineurs. Les conséquences d'un dysfonctionnement primaire sont multiples et discutées et comprennent en tout cas une augmentation majeure des coûts de la transplantation [87, 89].

En dépit d'une définition plus large que celle habituellement retenue dans la littérature, le taux de dysfonctionnement primaire du greffon observé dans notre étude est inférieur à celui observé dans la plupart des séries [39, 65, 88]. Dans l'étude française réalisée à Nantes sur 843 transplantés, où le dysfonctionnement primaire du greffon était défini en terme de clairance de la créatinine (clairance inférieure à 10 ml/min) plutôt qu'en terme de nécessité de dialyse, 47,5 p.100 des receveurs présentaient un dysfonctionnement pendant plus d'une semaine après la transplantation, 14,3 p.100 pendant plus de deux semaines et 1,7 p.100 pendant plus d'un mois. 47 p.100 des patients étaient dialysés au moins une fois après la transplantation.

6.1.1. Facteurs liés au donneur

Aucune caractéristique des donneurs (âge, sexe, surface corporelle, antécédents ou cause de décès) n'apparaît influencer le survenue d'une dysfonction primaire du greffon dans notre série. Mais, si l'âge moyen des donneurs est superposable à celui généralement retrouvé dans la littérature [23, 65, 107], la proportion de donneurs de plus de 55 ans est nettement inférieure. En effet, seuls 5.8 % des donneurs de notre série ont plus de 55 ans contre 12 % dans l'étude d'Herero [39]. L'accroissement de l'âge des donneurs, particulièrement sensible aux Etats-Unis (2% de donneurs de plus de 55 ans en 1982, 24% en 1995 d'après Kumar et coll. [47]), existe également en France (13% de patients prélevés au-delà de 55 ans en 1998 d'après l'EFG) mais à un moindre degré dans l'interrégion Ouest (10%) et encore plus modérément à Limoges (un patient prélevé entre 1987 et 1992, deux par an depuis 1996). Ce particularisme peut fournir une explication à l'absence d'expression statistique de l'influence de l'âge du donneur sur la dysfonction primaire du greffon. En effet, dans la plupart des études, l'accroissement de l'âge du donneur favorise la survenue d'une dysfonction primaire [81], liée à une augmentation du taux de glomérulosclérose. Moreso a même pu déterminer une « limite » (50 ans) au-delà de laquelle les conséquences de l'âge sont particulièrement parlantes [65]. Mais dans toutes ces études, la proportion de donneurs de plus de 55 ans était supérieure à celle de notre population.

D'autre part, même si les durées d'ischémie et les différents paramètres de la réanimation ne sont pas précisés dans la plupart des séries, il est très probable que les lésions liées à l'âge s'expriment plus sur des reins fragilisés par des lésions d'ischémie et de tubulopathie [65, 79, 116], ce qui n'est pas le cas dans notre population. Cette hypothèse est étayée par l'étude de Cosio et coll. montrant qu'à durée d'ischémie semblable, l'âge du donneur n'est pas significativement différent entre deux groupes d'allogreffes : fonctionnelles et non fonctionnelles [23].

Enfin, même si cela a pu être recommandé [17], la pratique locale ne consiste pas à rapprocher l'âge du receveur de celui du donneur ; ceci écarte le biais de certaines études où le pronostic fonctionnel du greffon était manifestement plus conditionné par l'âge du receveur que par celui du donneur [2].

En ce qui concerne le sexe ratio, au plan épidémiologique, celui observé chez nos donneurs est comparable à celui de la littérature. Le déséquilibre hommes/femmes s'explique par une nette prépondérance masculine parmi les victimes des accidents mortels de la voie publique et des accidents vasculaires cérébraux. Au plan analytique, dans notre étude comme dans celle de Moreso et coll. [65] et celle de Vereestraeten et coll. [115], le sexe du donneur n'apparaît pas non plus comme un facteur influençant la survenue d'un dysfonctionnement primaire.

La surface corporelle du donneur ne semble pas influencer la survenue d'une dysfonction initiale du greffon. La seule étude, à notre connaissance, démontrant une influence précoce de la morphologie du donneur sur le greffon est celle de Pfaff et coll. [81] montrant qu'un index de masse corporel (BMI) élevé chez le donneur était corrélé à un plus grand risque de survenue de dysfonction précoce. Même si les deux indices ne sont pas strictement comparables, il semble que la répartition morphologique des populations de donneurs de notre étude et de celle de Pfaff ne soit pas superposable. En effet, plus de 30 % des donneurs américains avaient un BMI > 26 alors que la surface corporelle maximale de nos donneurs était de 1,99 m².

Les causes de décès des patients potentiellement donneurs d'organes diffèrent sensiblement selon le recrutement des centres : dans une étude américaine datant de 1990 et réalisée au sein d'un service de chirurgie générale [72], 82 % des patients sont décédés de traumatisme crânien et 12 % d'accident vasculaire cérébral (AVC), dans une étude allemande [94], 46,7 % des patients sont morts d'accident vasculaire cérébral et 43 % de traumatisme crânien. Dans notre série comme dans la plupart des centres français (données EFG 1998), prédominent les décès par traumatisme crânien. Nos résultats analytiques ne confirment pas ceux de Pfaff et coll. [81] qui retrouvaient une incidence plus forte de dysfonction primaire chez les patients décédés d'AVC. Plusieurs explications ont été proposées pour expliquer la différence de qualité des greffons en fonction du type de décès. D'une part, les patients décédant d'AVC sont globalement plus âgés que ceux décédant de traumatisme crânien. Comme on l'a déjà vu, l'âge du donneur n'intervient pas sur la dysfonction précoce dans notre étude et par ce biais ne peut influencer les conséquences de la cause du décès. D'autre part, les co-morbidités associées (HTA, maladie vasculaire) sont plus fréquentes dans la population décédant d'AVC et ces co-morbidités sont responsables d'une altération glomérulaire. Dans notre série, seuls 4% des donneurs étaient notoirement hypertendus et ce facteur joue donc probablement peu sur la qualité globale des greffons. Enfin, Morris et coll. [66] ont prouvé que l'influence néfaste des décès par AVC persiste même après ajustement de l'âge des donneurs, ceci s'expliquant par une majoration des désordres métaboliques relatifs à l'hémorragie intracérébrale. On peut donc penser qu'une correction efficace de ces désordres permet d'effacer les différences liées au type de décès.

Parmi les antécédents qui pourraient faire l'objet d'une analyse, nous avons choisi d'en examiner trois : une hypertension artérielle connue, traitée ou non, des antécédents vasculaires à type d'accident ischémique transitoire ou d'AVC, d'artérite ou d'infarctus du myocarde et enfin, un éthylisme confirmé. Cette dernière variable a été colligée en partant du principe que les traumatismes crâniens,

par accident de la voie publique ou autre, première cause de mort cérébrale, surviennent fréquemment dans cette population.

Contrairement à l'étude de Lee [51], dans laquelle 30 % des donneurs étaient notoirement hypertendus, seuls 4 % de nos donneurs présentaient cet antécédent et globalement 5 %, des antécédents vasculaires. Cette faible proportion explique probablement l'absence d'expression statistique de ces paramètres dans l'analyse des causes de dysfonction primaire. On peut également penser que la néphroangiosclérose joue plus sur la qualité des greffons à moyen et long terme qu'en post-transplantation précoce.

La dernière créatininémie du donneur n'influence pas la survenue d'une dysfonction primaire. La faiblesse des écart-types (peu de donneurs sont prélevés en insuffisance rénale) peut expliquer ce résultat. Ceci étant, il existe une nette tendance à la significativité qui reste à confirmer en analyse multivariée. D'autre part, il semble que l'existence au cours de l'hospitalisation précédant le prélèvement, d'une insuffisance rénale aiguë résolutive n'ait pas d'influence sur le dysfonctionnement précoce du greffon.

6.1.2. Facteurs liés à la réanimation

Les durées d'hospitalisation pas plus que les délais entre la mort (clinique ou confirmée par électroencéphalogramme) et le prélèvement n'influencent la survenue d'une dysfonction primaire. Il est difficile de comparer ces données à celles de la littérature où elles sont très rarement étudiées. Nygaard et coll. [72] font état d'une durée d'hospitalisation de moins de 24 heures pour 55 % des patients, 1 à 3 jours pour 32 %, plus de 3 jours pour 13 % et plus d'une semaine pour 4 %, mais n'étudie pas l'influence de ce paramètre. De même, Rowinski et coll. [88] rapportent un délai mort cérébrale-prélèvement de 32 ± 20 heures et Guesde et coll. [34] de 16 heures. Il semble donc que les délais observés dans nos centres soient parmi les plus bas de la littérature. En écourtant la période de mort cérébrale, on diminue le nombre de complications à type de collapsus ou d'arrêt

cardiocirculatoire, ceci explique probablement pourquoi ces délais « trop faibles » n'influent pas sur la fonction rénale précoce.

L'incidence des collapsus dans notre série est faible comparée à celles rapportées dans la littérature. Dans une étude américaine récente, la survenue d'un état de choc défini par « une tension basse pour l'âge » pendant au moins 30 minutes était décrite dans 227 cas pour 509 donneurs (45 %) [81]. Certains auteurs rapportent même un taux de 81 % de donneurs développant un épisode d'hypotension artérielle [72] dont 20 % un réel collapsus (pression artérielle systolique inférieure à 90 mm de mercure malgré le traitement). Il en est de même pour les arrêts cardiocirculatoires qui compliqueraient l'évolution chez 25 % des donneurs pour Nygaard et coll. [72] et 20 % pour Koo et coll. [46]. La faible incidence de ces complications dans notre série explique probablement leur absence de retentissement sur la dysfonction primaire. Ceci étant, la notion de collapsus vasculaire défini par une pression artérielle fixe chez tous les patients est très critiquable. On sait en effet que la qualité de la perfusion viscérale varie d'un patient à l'autre pour une même pression artérielle. Il est donc probable que parmi les études, comme celles de Pfaff [81] ou la nôtre, qui ne montrent pas d'influence de l'hypotension sur la fonctionnalité précoce des greffons, bon nombre de patients non classés « en collapsus » présentent, en fait, un défaut de perfusion viscérale. A l'inverse, certains patients classés hypotendus peuvent assurer une bonne perfusion viscérale avec une pression artérielle systolique à 90 mm Hg. La pertinence de cette variable est donc discutable, mais il est également difficile de se fier à la diurèse pour évaluer la perfusion viscérale chez un sujet en état de mort cérébrale.

L'administration de catécholamines, qu'elles soient alpha ou bêta-mimétiques et quelle qu'en soit la durée, n'influence pas la survenue d'une dysfonction primaire. Ce résultat est particulièrement intéressant quand on connaît la résistance classique opposée à l'utilisation de ces drogues chez le donneur d'organes. Plusieurs études montrent en effet une relation entre l'administration de drogues vasoactives au donneur et le dysfonctionnement précoce du greffon [28, 57, 73]. Ces études ont été menées sur un faible nombre de donneurs (52 pour O'Brien

et coll. et 82 pour Marshall et coll.). De plus, les donneurs étaient globalement plus âgés et les temps d'ischémie froide plus longs que dans notre série, ce qui peut partiellement expliquer la discordance des résultats. Enfin, on ignore la pression artérielle des patients avant mise sous catécholamines : un collapsus plus ou moins prolongé peut être responsable de la nécrose tubulaire au même titre que les vasopresseurs.

Le remplissage vasculaire réalisé dans les 24 heures précédant le prélèvement est quantitativement important (jusqu'à 24 l). En l'absence de données comparatives dans la littérature, on peut supposer que, s'il ne joue pas de rôle direct sur la dysfonction primaire, ce traitement contribue probablement à diminuer l'incidence et la durée des collapsus chez nos donneurs.

La fréquence d'administration de produits sanguins au donneur, bien que très inégale entre les trois villes (30 % des donneurs à Limoges, 71 % à Tours) est globalement superposable à celle rapportée dans la littérature (33 % des donneurs pour Cittanova et coll. [21], 25 % pour Koo et coll. [46]). Ce traitement ne semble pas jouer de rôle particulier dans la survenue d'une dysfonction primaire.

L'absence, dans notre étude, d'effet délétère de l'administration d'hydroxyéthylamidon (HEA) sur la survenue d'une dysfonction initiale du greffon est particulièrement intéressante compte tenu de la controverse existante. En 1993, Legendre et coll. [52] suggèrent que l'administration d'amidon aux donneurs d'organes serait responsable de lésions de néphrose osmotique sur le greffon, sans que ces lésions ne se traduisent par une altération de la fonction rénale. Ce dernier point sera confirmé en 1994 par une étude rétrospective sur 40 patients [22]. A l'inverse, Cittanova et coll., dans une étude prospective sur 69 patients, démontrent que l'HEA altère la fonction rénale initiale au point d'imposer un recours plus fréquent à l'épuration extra-rénale chez les receveurs dont les donneurs ont reçu de l'HEA [21]. Il n'est pas fait mention dans cette étude de l'état hémodynamique des donneurs et seules neuf biopsies rénales ont été réalisées. On ignore donc si les

séances d'épuration étaient rendues nécessaires uniquement par les lésions de néphrose osmotique ou s'il existaient d'autres lésions (notamment de tubulopathie d'origine ischémique). Si la quantité d'amidon n'a pas été quantifiée dans notre étude, c'est qu'elle n'excédait pas 1500 ml pour chaque patient dans les 24 heures précédant le prélèvement. Il semblerait donc que l'utilisation modérée d'HEA chez le donneur d'organes puisse être élargie sans craindre d'altération de la fonction précoce du greffon.

De même, l'administration de desmopressine ne joue pas de rôle délétère sur la fonction initiale du greffon. Si l'utilisation de desmopressine pour corriger le diabète insipide (apparaissant chez 30 à 90 % des sujets en état de mort cérébrale) repose sur de multiples études physiopathologiques [9], sa pertinence n'en reste pas moins discutée. D'une part, la desmopressine, en analogie avec la vasopressine, est rendue responsable d'insuffisance rénale aiguë par action sur les cellules glomérulaires mésangiales. D'autre part, certains auteurs remettent en question son utilité même dans une telle indication, alléguant que la concentration circulante de vasopressine n'est pas abaissée chez les patients en état de mort cérébrale en dépit de l'apparition d'un diabète insipide [41]. Hirschl et coll. [40] démontrent, dans une étude prospective sur 41 patients, l'effet délétère de la desmopressine sur la fonction précoce du greffon. Dans cette étude, non randomisée, les patients des deux groupes ne sont pas traités dans les mêmes unités de soin et le groupe contrôle reçoit un remplissage significativement supérieur au groupe traité par desmopressine pour une même diurèse. De plus, les causes de décès de la population de donneurs étudiés diffèrent sensiblement des nôtres puisqu'il s'agit d'hémorragies méningées dans 63,4 % des cas, d'hémorragie intracrânienne dans 31,7 % des cas et de strangulation dans 4,8 % des cas. A l'opposé, Guesde et coll. [34] établissent, dans une étude randomisée et contrôlée sur 97 patients, que la desmopressine n'induit pas d'altération de la fonction initiale du greffon.

Si l'on en croit notre étude et celle de Guesde, la desmopressine peut être administrée sans retentissement sur la fonctionnalité précoce du greffon, comme adjuvant au remplissage et aux catécholamines afin de prévenir l'hypovolémie et les

troubles métaboliques chez le donneur. Cette molécule a en effet l'énorme avantage de permettre une limitation du remplissage vasculaire et ainsi une diminution des troubles de la coagulation qu'il entraîne, sans parler de la charge en soins nécessaire. Les modalités d'administration restent, par contre, mal codifiées. Nous pensons qu'une administration intra-veineuse continue adaptée fréquemment à la diurèse permet un contrôle optimal du diabète insipide, sans casser la diurèse et avec des quantités minimales de desmopressine.

L'utilisation de produits néphrotoxiques tels qu'aminosides et produits iodés au cours de l'hospitalisation précédant l'état de mort cérébrale s'est avérée un événement rare (3 et 4 % des donneurs). De ce fait, l'interprétation de l'analyse univariée montrant l'absence d'effet néfaste de ces produits sur la fonction précoce du greffon doit être prudente.

6.1.3. Types de prélèvements

Dans notre série, la nature du prélèvement n'influence pas la survenue d'un dysfonctionnement primaire du greffon, ce qui corrobore d'autres publications, anciennes [5, 37, 86, 96, 101, 108 et 114] et plus récentes [1]. D'autres, comme Scandling et coll. [92] ont pu objectiver une augmentation du nombre de dysfonctions primaires chez les patients recevant un rein issu d'un prélèvement multiorganes (22 % dans le groupe prélèvement mono-organe contre 46 % dans le groupe prélèvement multi-organes). A l'inverse, Peters et coll. [79] retrouvent une altération de la fonction rénale initiale chez 33 % des receveurs dont le greffon est issu d'un prélèvement mono-organe contre 24 à 27 % (selon les organes co-prélevés) dans le groupe multi-organes. Smith et coll. [98] retrouvent le même résultat et l'expliquent par le fait que les donneurs destinés à un prélèvement multiorganes seraient mieux pris en charge que les donneurs pour qui il n'est prévu qu'un prélèvement de reins. Dans la plupart des études s'intéressant au type de prélèvement, l'âge des donneurs, leur sexe et leur cause de décès diffèrent sensiblement dans les deux groupes. de plus, en règle générale, quand une décision de prélèvement mono-organe est prise, c'est que le donneur est instable

hémodynamiquement ou présente des antécédents gênant les autres prélèvements. La « qualité » des donneurs est ainsi par définition différente. Benoît et coll. [8] ont ainsi démontré que quand l'état hémodynamique du patient est bon, un prélèvement multi-organes n'a pas d'incidence sur le fonctionnement ultérieur du greffon, qui, meilleure avant le prélèvement, le reste après la greffe. Dans notre série, où les critères de prélèvements restent restreints (peu de donneurs âgés, temps d'ischémie froide court, peu de problème hémodynamique), la nature du prélèvement ne joue pas de rôle sur la fonction rénale.

6.1.4. Durées des ischémies froides et des anastomoses

La durée de l'ischémie froide ne paraît pas influencer la survenue d'une dysfonction primaire du greffon. Ce résultat s'explique très probablement par le caractère relativement bref de ces durées par rapport à la littérature (Schnuelle et Thorogood [94, 107] font état de 24 heures d'ischémie froide en moyenne et ce délai augmente jusqu'à 34 heures dans une étude nantaise [32]). Nous sommes en effet bien en deçà du seuil de 24 heures d'ischémie froide proposé par l'EFG ou Tropmann [111] ou du seuil de 30 heures proposé par Morris [66], au-delà desquels les risques de tubulopathies augmentent de façon majeure [50]. Moreso et coll. [65] retrouvaient récemment une durée d'ischémie froide de 26 ± 8 heures chez les patients ayant développé une dysfonction du greffon contre 24 ± 7 heures chez les autres, confirmant ainsi les résultats de Tropmann [111], de Mac Laren [60] et de Land [49]. Peters, dans une étude portant sur 17937 transplantés a pu montrer une évolution significative de ce paramètre au cours du temps [79]. Ainsi, depuis les années 1990, l'ischémie froide n'influerait plus sur la dysfonction primaire du greffon. Ce résultat est confirmé par Schnuelle et coll. sur une série de transplantations rénales réalisées entre 1989 et 1999 [94]. L'utilisation de solutions de conservation « modernes » semblerait partiellement responsable de ce changement.

D'autre part, la durée des anastomoses vasculaires (parfois qualifiée d'ischémie tiède) des patients développant une dysfonction initiale du greffon apparaît significativement supérieure à celle des patients ayant un greffon d'emblée fonctionnel. Pfaff suggérait déjà ce résultat en montrant que la combinaison temps d'ischémie froide- temps d'anastomoses augmente la fréquence des dysfonctions précoces [81]. Si l'effet délétère d'une ischémie « tiède » apparaît logique d'un point de vue physiopathologique, cette donnée semble peu étudiée dans la littérature et peut-être mésestimée en pratique quotidienne.

6.1.5. Facteurs liés au receveur

Aucune des caractéristiques des receveurs étudiée ici ne semble, en analyse univariée, modifier le risque de survenue d'une dysfonction précoce. La moyenne d'âge des receveurs de notre série est supérieure d'environ 5 ans à celle de la plupart des études [23, 107, 109, 115]. Cette différence s'explique aisément par la moyenne d'âge de la population limousine et par l'absence de recrutement pédiatrique dans les centres représentés. En conséquence, la proportion de receveurs âgés de plus de 55 ans est de 7 % au niveau national en 1998 et de 29 % dans notre étude.

En dépit de ce fait, l'âge du receveur n'influence pas la survenue d'une dysfonction précoce.

Dans notre étude, la surface corporelle du receveur n'apparaît pas comme un élément prédictif de dysfonction primaire. Pourtant, Morris et coll. [66] ont pu montrer dans une étude portant sur 236 paires de receveurs ayant reçu les reins d'un même donneur que les receveurs dont la surface corporelle excédait de plus de 10 % celle de leur co-receveur présentait un risque majoré de mauvais fonctionnement initial (22/70 contre 12/70). A l'inverse, les co-receveurs dont la surface corporelle différaient de moins de 10% avaient le même devenir. Ce phénomène serait expliqué par une inadéquation entre les besoins néphroniques du receveur et les performances du greffon.

6.1.6. Maladies sériques

La survenue plus fréquente de maladies sérique chez les patients ne présentant pas de dysfonctionnement précoce du greffon est probablement à rapporter à la définition choisie pour le dysfonctionnement précoce. En effet, celle-ci excluait l'existence concomitante d'une maladie sérique afin de bien distinguer les augmentations de créatininémie liées à une maladie sérique et celles liées à des altérations préalables du greffon.

6.1.7. Facteurs immunologiques

Les différents paramètres de compatibilité immunologique relevés dans notre étude n'influencent pas la survenue d'une dysfonction précoce. De même, il n'y a pas plus de rejet aigu chez les patients présentant une dysfonction précoce. Pourtant, certains auteurs suggèrent que les rejets aigus surviennent plus facilement chez les patients présentant une altération initiale du greffon. Les lésions de reperfusion augmenteraient l'immunogénicité de la greffe, favorisant ainsi les rejets [54]. A l'appui de cette théorie, il a été démontré que les destructeurs de radicaux libres réduisent l'incidence des rejets aigus et allongent la survie des greffons [65].

6.2. Facteurs influençant la survenue d'un rejet aigu

Dans notre étude, la définition de rejet aigu ne repose pas systématiquement sur une analyse histologique, la ponction biopsie rénale systématique en cas de suspicion de rejet n'étant pratiquée que depuis peu. Ceci est évidemment source possible de confusion, notamment entre toxicité de la ciclosporine et rejet aigu. Cependant, la très grande majorité des traitements corticoïdes instaurés s'étant soldés par une amélioration de la fonction rénale, on peut considérer que le nombre d'erreurs diagnostiques a été faible et ne peut être responsable d'un biais dans le résultat de cette étude.

6.2.1. Facteurs liés au donneur

Aucune des caractéristiques du donneur étudiée ici ne semble jouer de rôle dans la survenue d'un rejet aigu.

Dans la littérature pourtant, le sexe du donneur a été impliqué dans la survenue de cette complication. Ainsi, les organes provenant d'un donneur féminin feraient l'objet d'un plus grand nombre de rejet, quel que soit le sexe du receveur [115]. Dans cette étude, cependant l'immunosuppression n'était pas standardisée pour tous les patients, ce qui peut constituer un biais important.

6.2.2. Facteurs liés à la réanimation

Dans notre série, il y a significativement plus de patients ayant reçu un greffon d'un donneur traité par amidon chez ceux développant un rejet aigu que chez les autres. Ainsi, les lésions éventuelles induites par l'HEA favoriseraient la survenue de rejets aigus. Ce résultat n'est jamais apparu dans la littérature et reste à confirmer en analyse multivariée.

Les autres paramètres de la réanimation et notamment le collapsus et l'administration de catécholamines n'influencent pas la survenue de rejets, comme on aurait pu s'y attendre d'après la théorie de Lu [53, 54] déjà exposée. Les « blessures » ischémiques engendrées par des collapsus peu fréquents et de faible durée ne sont probablement suffisantes pour favoriser les rejets. A l'inverse, on ne retrouve pas non plus les résultats de Schnuelle et coll. [94] pour qui les catécholamines administrées aux donneurs diminueraient le risque de survenue de rejet aigu. Ce résultat serait lié à l'effet inhibiteur de l'expression des molécules d'adhésion des cellules endothéliales, propriété connue des substances adrénérgiques [29].

6.2.3. Durées des ischémies froides et des anastomoses

Dans notre étude, l'ischémie froide est significativement plus longue chez les patients ne développant pas de rejet aigu que chez les autres. Ce résultat, très surprenant, devra être confirmé par une analyse multivariée. En effet, la littérature fait plutôt état de résultats contraires. Les conséquences de l'ischémie sur les

réactions immunes ont été étudiées dans plusieurs études animales [97, 102]. Les lésions d'ischémie favoriseraient l'immunogénicité des organes en stimulant l'expression des antigènes HLA de classe II. Les tissus ischémiés seraient infiltrés en quelques jours par des lymphocytes et des macrophages. La théorie selon laquelle la reconnaissance par le receveur de la « blessure ischémique » serait l'une des phases initiatrices des phénomènes de rejet et est largement étudiée dans l'étude de Lu et coll. [54]. Quoiqu'il en soit, un certain temps d'ischémie froide apparaissant malheureusement incompressible, l'étude de traitements diminuant l'impact des lésions ischémiques sur la chaîne inflammatoire et immunologique semble prometteuse [54]. L'avenir est peut-être à des techniques qui permettraient de diminuer les lésions rénales induites par l'ischémie comme par exemple, l'administration aux donneurs d'agents vasoactifs avant le clampage aortique [82].

Curieusement, le temps d'anastomose ne varie pas entre les deux populations « rejet aigu » et « absence de rejet aigu ».

6.2.4. Facteurs liés au receveur

Les patients développant un rejet aigu sont significativement plus jeunes que ceux n'en développant pas. Ce phénomène de « tolérance immunologique » a été observé à plusieurs reprises [36].

6.2.5. Dysfonction primaire

L'analyse de l'incidence des dysfonctions primaires chez les patients développant un rejet aigu ne met pas en évidence, comme l'analyse inverse, de lien entre ces deux phénomènes. Ceci va à l'encontre des hypothèses de Lu [53] qui suggère que les lésions d'ischémie-reperfusion, à l'origine partielle de la dysfonction primaire, favoriseraient les rejets aigus.

6.2.6. Facteurs immunologiques

Aucun des facteurs immunologiques colligés n'influence la survenue de rejet aigu. Ceci est très probablement lié au fait que les patients hyperimmunisés ou ayant un cross-match positif sont très peu représentés dans notre population.

6.3. Facteurs influençant la survenue d'un dysfonctionnement chronique

La dysfonction chronique du greffon reste une entité mal cernée, se traduisant par une altération progressive de la fonction rénale et par l'apparition d'une protéinurie, mais dont les causes, probablement variées, sont mal identifiées [24, 26, 63, 113].

6.3.1. Facteurs liés au donneur

Le nombre de donneurs ayant des antécédents d'éthylisme est significativement plus élevé pour les receveurs développant un dysfonctionnement chronique que pour les autres. Cet élément, jamais rapporté à notre connaissance, pourrait éventuellement s'expliquer par une augmentation des co-morbidités associées dans cette population. Pourtant, l'hypertension artérielle ou les maladies vasculaires notoires n'influencent pas la survenue d'une dysfonction chronique, probablement parce qu'elles sont très faiblement représentées ici.

La surface corporelle et le sexe du donneur qui peuvent être rendus responsables, comme on l'a vu, d'une inadéquation des masses néphroniques ou même de phénomènes immunologiques, n'influencent pas ici la survenue d'une dysfonction chronique. Il est possible que ces paramètres ne soient que des cofacteurs étiologiques du dysfonctionnement chronique, qui ne s'expriment pas en l'absence des autres facteurs de risques comme l'ischémie prolongée.

6.3.2. Facteurs liés à la réanimation

L'administration de catécholamines, en particulier alpha et surtout si elle est prolongée, semble avoir un rôle protecteur sur la survenue d'une dysfonction chronique du greffon. On peut supposer que ces drogues, en augmentant la pression artérielle, permettent, en dépit de leur effet vasoconstricteur, une certaine protection du rein contre l'ischémie. Cet effet est accentué par le fait que les pressions artérielles attendues avec un traitement par catécholamines sont en général supérieures à celles tolérées chez des patients aux pressions artérielles limites basses

mais non considérés comme en collapsus ne justifiant pas de traitement catécholaminergique.

6.3.3. Durées des ischémies froides et des anastomoses

Les durées d'ischémie froide et d'anastomose ne jouent pas ici de rôle sur le dysfonctionnement chronique du greffon. Ce résultat va à l'encontre de l'hypothèse de Chandraker [18, 19] mais elle est probablement à rapporter à la faible durée des ischémies froides et des anastomoses de notre série.

6.3.4. Facteurs liés au receveur

Seule l'augmentation de l'âge du receveur paraît jouer un rôle protecteur sur la survenue d'un dysfonctionnement chronique. Compte tenu des divers facteurs immunologiques probablement impliqués dans la survenue d'une dysfonction chronique, on peut rapprocher ce résultat de celui observé pour le rejet aigu. L'âge jouerait ainsi un rôle immuno-modulateur.

6.3.5. Dysfonction primaire

Dans notre série, la survenue ou non d'une dysfonction primaire ne semble pas influencer l'apparition d'une dysfonction chronique. Pourtant, l'augmentation des créatininémies liée à la dysfonction primaire persiste de manière significative jusqu'à un an après la greffe. Les relations entre dysfonction primaire et chronique du greffon restent très controversées. Pour certains, la réaction immune induite par le dysfonctionnement primaire pourrait favoriser le dysfonctionnement chronique, même sans rejet [65]. Pour d'autres, le dysfonctionnement primaire isolé ne favoriserait pas le dysfonctionnement chronique [27, 112].

6.3.6. Facteurs immunologiques

L'influence du taux d'anticorps anti-HLA sur la survenue d'une dysfonction chronique retrouvée ici corrobore les multiples études publiées à ce sujet [107]. Les patients présentant moins de 25 % d'anticorps anti HLA sont significativement plus nombreux parmi ceux ne développant pas de rejet chronique. Ce résultat tend à soutenir l'hypothèse d'une participation immunologique au dysfonctionnement chronique.

6.4. Facteurs influençant la survie du greffon à cinq ans

La survie à cinq ans observée dans notre étude est supérieure à celle établie de façon nationale par l'EFG (90 % vs 71 %).

6.4.1. Facteurs liés au donneur

Dans notre série, aucune des caractéristiques propres du donneur d'organes ne semble influencer la survie du greffon à cinq ans. Pourtant, plusieurs études s'accordent pour établir que l'augmentation de l'âge du donneur diminue la survie du greffon, ce tout simplement par diminution de la masse néphronique liée à l'âge [35, 39, 44, 47 et 95]. Comme on l'a déjà vu, la faible proportion de donneurs âgés de plus de 55 ans dans notre série explique probablement cette discordance.

De même, le sexe et la surface corporelle du donneur ne joue pas de rôle sur la survie du greffon à cinq ans. Vereestraten et coll. [115] ont pourtant montré une moins bonne survie du greffon chez le receveur masculin ayant reçu un rein de donneur féminin. Les auteurs expliquent ce fait par la majoration des problèmes immunologiques et techniques rencontrés dans cette population en début de greffe. La surface corporelle, si tant est qu'elle reflète la masse néphronique disponible, a également été considérée comme un facteur prédictif de la survie du greffon à long terme. En effet, un rein « trop petit » et surutilisé développe une sclérose accélérée [12]. Si ces facteurs ne s'expriment pas statistiquement dans notre étude, c'est peut-être que le nombre de receveurs analysables à cinq ans est insuffisant ou que la survie du greffon à cinq ans est meilleure que dans la littérature.

Enfin, si la cause du décès, souvent présentée dans la littérature comme un facteur influençant la survie à moyen et long terme du greffon, elle ne semble pas l'être dans notre série. Gjerston et coll. [33] ont ainsi établi que les greffons provenant de patients décédés d'accident vasculaire cérébral auraient des taux de survie à cinq ans de 69 p.100 contre 76 p.100 pour la globalité des greffons. Les hypothèses expliquant cette discordance entre nos résultats et ceux de la littérature sont les mêmes que pour le dysfonctionnement primaire (peu de donneurs âgés, peu de troubles hémodynamiques, ...). On peut penser, comme Matas [59] que lorsque l'on évite la « blessure ischémique » initiale et la dysfonction primaire, on parvient à effacer les conséquences de l'âge du donneur et de sa cause de décès.

6.4.2. Facteurs liés à la réanimation

Seule l'utilisation de catécholamines alpha chez le donneur est significativement plus fréquente chez les greffons dont la durée de vie est supérieure à cinq ans. On peut penser que l'effet tensio-protecteur évoqué au sujet du dysfonctionnement primaire perdure toute la vie du greffon en limitant les conséquences de la blessure ischémique initiale.

On note d'autre part que l'innocuité de la desmopressine se confirme sur la survie à long terme du greffon, en accord avec les résultats de Guesde [34].

Le rôle de l'amidon sur la survie à long terme des greffons n'a, à notre connaissance, jamais été rapporté. L'absence de retentissement d'éventuelles lésions de néphrose osmotique sur la survie du greffon à cinq ans encourage son utilisation, si ce n'est le résultat obtenu dans l'analyse des rejets aigus.

Les délais réduits entre la mort cérébrale et le prélèvement, le faible nombre de collapsus ou d'arrêt cardiorespiratoire, s'ils n'apparaissent pas statistiquement, en analyse univariée, comme influençant la survie du greffon à cinq ans, sont sûrement pour partie responsables des bons résultats observés en terme de survie du greffon à cinq ans.

6.4.3. Types de prélèvements

Il ne joue pas de rôle sur la survie du greffon à cinq ans, probablement pour les mêmes raisons qu'il n'influence pas, dans notre série, la survenue d'une dysfonction primaire.

6.4.4. Durées des ischémies froides et des anastomoses

De la même manière, il est très probable que si ces variables n'influencent pas, dans notre étude, la survie à cinq ans du greffon, c'est qu'elles sont dans les plus basses de la littérature.

6.4.5. Facteurs liés au receveur

Dans notre étude, l'âge du receveur ne semble pas jouer sur la survie du greffon à cinq ans. Certains, comme Toth et coll. [109] retrouvent ce même résultat à deux ans de suivi. Pourtant leur population d'étude est sensiblement différente, avec des receveurs plus jeunes, et plus féminins, et des durées d'ischémie plus longues. D'autres, comme Thorogood et coll. ou Tesi [106, 107] font de l'âge des receveurs un élément prédictif de survie du greffon avec de meilleurs résultats pour les receveurs âgés de plus de 45 ans. On peut en effet supposer que le travail néphronique nécessaire diminue avec l'âge et que les greffons, moins sollicités, survivent plus longtemps. Enfin, Morris et coll. [66] déterminent dans une étude réalisée sur 6363 greffons, que plus l'âge du receveur est élevé, plus les chances de survie à cinq ans du greffon diminuent. Ceci étant, les temps d'ischémie froide dans cette étude sont compris entre 30 et 56 heures pour 372 patients et entre 25 et 29 heures pour 287 d'entre eux, ce qui fait une différence majeure avec notre étude. Cependant, même si Basar et coll. [7] ont pu démontrer que l'âge du donneur était un facteur important de survie du greffon chez les receveurs de plus de 60 ans, ce biais ne peut intervenir dans l'étude de Morris qui démontre l'absence de corrélation dans sa population entre âge du donneur et âge du receveur.

Dans notre série, les receveurs dont le greffon survit plus de cinq ans, sont beaucoup plus fréquemment des femmes que des hommes. Ceci est peut-être lié au fait que les receveurs masculins recevant un rein féminin ont une moindre qualité de

greffon [115]. Mais quand on connaît la faible proportion des donneurs féminins dans notre étude, on peut en douter. Des études complémentaires étudiant spécifiquement les pronostics des greffons en fonction de l'adéquation des sexes donneurs – receveurs seraient nécessaires pour trancher. Ceci étant, les décès avec greffon fonctionnel ayant été comptabilisés (comme dans la littérature [66]) dans les échecs de greffe, notre résultat peut peut-être être expliqué par une surmortalité chez les receveurs hommes.

6.4.6. Dysfonction primaire

Dans notre étude, la dysfonction primaire ne joue pas de rôle particulier sur la survie du greffon à cinq ans. Pourtant, plusieurs études démontrent que la survenue d'une dysfonction initiale altère, à elle seule, la survie du greffon à cinq ans, voire la survie du patient [6, 48, 65, 68]. Dans ces études, les caractéristiques générales des populations ne sont pas clairement présentées, mais il semble que les durées d'ischémie froide soient plus longues que les nôtres et que le sexe ratio des receveurs soit encore plus en faveur des hommes. Enfin, la discordance de résultats s'explique également par un taux de dysfonctionnement primaire très inférieur dans nos centres (29 % dans l'étude de Moreso et coll. [65]).

6.4.7. Immunologie

Bien que certaines caractéristiques immunologiques favorisent la survenue d'un dysfonctionnement chronique, ceci ne se traduit pas une altération de la survie du greffon à cinq ans. On peut supposer, en effet, que l'influence des problèmes immunologiques s'efface avec l'âge et la multiplicité des facteurs intercurrents.

6.5. Limites de l'étude

Elles sont à l'évidence imposées par son caractère rétrospectif et la limitation des statistiques à une analyse univariée. De plus, l'incidence particulièrement faible par rapport à la littérature de survenue de complications à type de collapsus ou d'arrêt cardiorespiratoire, les courtes durées de prise en charge et d'ischémie froide, induisent des difficultés de mise en évidence statistique. Dans ce contexte, le nombre de patients étudiés devient probablement insuffisant.

La nature purement clinique et donc subjective de certaines définitions, comme celles de maladie sérique ou de dysfonctionnement chronique, rend l'interprétation des résultats plus prudente en ce qui concerne ces données.

Enfin, la surreprésentation des donneurs et des receveurs de Limoges par rapport aux autres centres empêche la mise en évidence d'un éventuel « effet centre ».

7. CONCLUSION

Pour conclure, de manière isolée, l'administration de catécholamines alpha, de desmopressine ou d'amidon, ne semble pas influencer la survenue d'une dysfonction primaire. Les catécholamines pourraient même jouer un rôle protecteur sur la survenue d'une dysfonction chronique, voire sur la survie du greffon à cinq ans. Par contre, l'amidon pourrait favoriser les rejets aigus. Bien que les donneurs de notre série restent significativement plus jeunes que dans la littérature et les receveurs plus âgés, on note que l'incidence des complications de la réanimation (arrêt cardiorespiratoire, collapsus...) et les délais de prise en charge sont inférieurs à ceux habituellement rapportés. De plus, les durées d'ischémie froide sont également faibles. Ces éléments sont probablement partiellement responsables d'une moindre incidence des dysfonctions primaires et d'une meilleure survie des greffons à cinq ans. Au vu de ces résultats, on peut donc penser que la qualité de la réanimation du donneur prise dans sa globalité joue un rôle sur le devenir du greffon rénal, à court et plus long terme.

BIBLIOGRAPHIE

1. Albrecht KH, Rudy T, Niebel W, et al. Is superior graft survival of multiorgan donor kidneys due to better preservation or better organ selection. *Transplant Proc* 1992 ; 24 : 2748.
2. Alexander JW, Bennett LE, Breen TJ. Effect of donor age on outcome of kidney transplantation. A two-year analysis of transplants reported to the United Network for Organ Sharing registry. *Transplantation* 1994 ; 57 : 871.
3. Azuma H, Nadeu K, Mackensie HS, et al. Nephron mass modulates the hemodynamic, cellular and molecular response of the rat renal allograft. *Transplantation* 1997 ; 63 : 519.
4. Bailey L, Nehlsen-Cannarella S, Concepcion W., et al. Baboon to human cardiac xenotransplantation in a neonate. *JAMA* 1985 ; 254 : 3321.
5. Banowsky L, Jaffers G, Singleton R, et al. Multiple organ donation : its impact on the recovery of cadaver kidneys. *Urology* 1986 ; 135 : 1157.
6. Basadonna GP, Matas AJ, Gillingham K, et al. Early versus late acute renal allograft rejection : impact on chronic rejection. *Transplantation* 1993 ; 55 : 993.
7. Basar H, Soran A, Shapiro R, et al. Renal transplantation in recipients over the age of 60. *Transplantation* 1999 ; 67 : 1191.
8. Benoit G, Blanchet P, Decaux A et al. Importance des caractéristiques des donneurs d'organes sur le devenir de la fonction rénale à un mois : réflexion sur la répartition des greffons rénaux. *Progrès en Urologie* 1996 ; 6 : 362.
9. Blaine EM, Tallman RD, Frolicher D, et al. Vasopressin supplementation in a porcine model of brain-dead potential organ donors. *Transplantation* 1984 ; 38 : 459.
10. Blumke M, Keller H, Fischer J, et al. Donor age is a risk factor in cadaver kidney transplantation. *Transplant Proc* 1992 ; 24 : 2728.

11. Brenner BM, Cohen RA, Milford EL. In renal transplantation, one size may not fit all. *J Am Soc Nephrol* 1992 ; 3 : 162.
12. Brenner BM, Milford EL. Nephron underdosing : a programmed cause of chronic renal allograft failure. *Am J Kidney Dis* 1993 ; 21 (suppl 2) : 66.
13. Busson M, N'Doye P, Benoit G, et al. Donors factors influencing organ transplant prognosis. *Transplant Proc* 1995 ; 27 : 1662.
14. Cecka JM. The changing role of HLA matching. In : Terasaki PI, Ed. *Clinical Transplants 1986*, Los Angeles, UCLA Tissue Typing Laboratory, 1986 : 157.
15. Cecka JM, Cicciarelli J, Terasaki PI. The effect of cyclosporine A in cadaver donor retransplants : a surprising effect of the sex of the donor. *Transpl Proc* 1987 ; 19 : 1842.
16. Cecka JM. The UNOS scientific renal transplant registry. In : Terasaki PI, Ed. *Clinical Transplants 1996*, Los Angeles, UCLA tissue Typing Laboratory, 1997, p. 1.
17. Cecka JM, Terasaki PI. Optimal use for older donor kidneys : older recipients. *Transplant Proc* 1995 ; 27 : 801.
18. Chandraker A. Ischemia-reperfusion injury in experimental models of organ transplantation. *Transplant Proc* 1999 ; 31 : 2073.
19. Chandraker A, Takada M, Nadeau KC, et al. CD28-B7 blockade in organ dysfunction secondary to cold ischemia/reperfusion injury. *Kidney Int* 1997 ; 52 : 1678.
20. Cho YW, Cecka JM. Organ procurement organization and transplant center effects on cadaveric renal transplant outcomes. In : *Clinical Transplants 1996*, Terasaki PI (Ed), UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, 1997, p. 427.

21. Cittanova ML, Blanc I, Legendre C, et al. Effect of hydroxyethyl starch in brain-dead kidney donors on renal function in kidney transplant recipients. *Lancet* 1996 ; 348 : 1620.
22. Coronel B, Laurent V, Mercatello A, et al. L'hydroxyéthylamidon peut-il être utilisé lors de la réanimation des sujets en état de mort cérébrale pour don d'organe ? *Ann Fr Anesth Réanim* 1994 ; 13 : 10.
23. Cosio FG, Qui W, Henry ML, et al. Factors related to the donor organ are major determinants of renal allograft function and survival. *Transplantation* 1996 ; 62 : 1571.
24. Cuertow GM, Milforo EL, Mackensie KS, et al. Antigen-independent determinants of cadaveric kidney transplant failure. *JAMA* 1996 ; 276 : 1732.
25. Farge D, Julien J, Kreft C. Physiopathologie de l'HTA induite par la ciclosporine. *Sang Thrombose Vaisseaux* 1991 ; 3 : 535.
26. Feehally J, Harris KP, Bennett SE, et al. Is chronic renal transplant rejection a non-immunological phenomenon ? *Lancet* 1986 ; 2 : 486.
27. Feldman HI, Gayner R, Berlin JA, et al. Delayed function reduces renal allograft survival independent of acute rejection. *Nephrol Dial Transplant* 1996 ; 11 : 1306.
28. Fergusson CJ, Hillis AN, Williams JD, et al. Calcium-channel blockers and other factors influencing delayed function in renal allografts. *Nephrol Dial Transplant* 1990 ; 5 : 816.
29. Fortenberry JD, Huber AR, Owens ML. Inotropes inhibit endothelial cell surface adhesion molecules induced by interleukin-1 β . *Crit Care Med* 1997 ; 25 : 303.

30. Gaber LW, Moore LW, Alloway RR, et al. Glomerulosclerosis as a determinant of posttransplant function of older donor renal allografts. *Transplantation* 1995 ; 60 : 334.
31. Geddes CC, Ramesh Prasad GV, Agarwal L, et al. Catecholamines and transplantation. *Kidney Int* 2000 ; 57 : 1206.
32. Giral-Classe M, Hourmant M, Cantarovich D, et al. Delayed graft function of more than six days strongly decreases long-term survival of transplanted kidneys. *Kidney Int* 1998 ; 54 : 972.
33. Gjertson DW. A multi-factor analysis of kidney outcomes at one and five years posttransplantation : 1996 UNOS update. In : Clinical Transplants 1996, Terasaki PI (Ed), UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, 1997, p. 343.
34. Guesde R, Barrou B, Leblanc I, et al. Administration of desmopressin in brain-dead donors and renal function in kidney recipients. *Lancet* 1998 ; 352 : 1178.
35. Haberal M, Gulay H, Koc M, et al. Kidney transplantation from aged donors. *Transplant Proc* 1991 ; 23 : 2624.
36. Hariharan S, MacBride MA, Bennett LE, et al. Risk factors for renal allograft survival from older cadaver donors. *Transplantation* 1997 ; 64 : 1748.
37. Hart AJL, Smellie WAB, Calne RY. Fate of kidney allografts from cadavers whose livers were also transplanted. *Lancet* 1971 ; 1 : 103.
38. Hata Y, Ozawa M, Takemoto S, et al. HLA matching. In : Clinical Transplants 1996, Terasaki PI (Ed), UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, 1997, p. 381.
39. Herrero JC, Andrés A, Praga M, et al. Long-term results of renal transplants from donors older than 60 years. *Transplant Proc* 1999 ; 31 : 2281.

40. Hirschl MM, Matzner MP, Huber WO, et al. Effect of desmopressin substitution during organ procurement on early renal allograft function. *Nephrol Dial Transplant* 1996 ; 11 : 173.
41. Hohenegger M, Vermes M, Mauritz W, et al. Serum desmopressin (AVP) levels in polyuric brain-dead organ donors. *Eur Arch Psychiatr Neurol Sci* 1990 ; 239 : 267.
42. Iwai A, Sakano T, Uenishi M, et al. Effects of vasopressin and catecholamines on the maintenance of circulatory stability in brain-dead patients. *Transplantation* 1989 ; 48 : 613.
43. Jaboulay M. Greffe du rein au pli du coude par soudures artérielles et veineuses. *Lyon Med* 1906 ; 107 : 575.
44. Jacobbi LM, Mc Bride VA, Etheredge EE, et al. The risks, benefits, and costs of expanding donor criteria. A collaborative prospective three-year study. *Transplantation* 1995 ; 12 : 1491.
45. Kennealy P. The impact of sex on kidney transplantation. In : Terasaki PI. Ed. *Clinical Transplants* 1985, Los Angeles : UCLA Tissue Typing Laboratory, 1985 : 147.
46. Koo DDH, Welsh KI, McLaren AJ, et al. Cadaver versus living donor kidneys : impact of donor factors on antigen induction before transplantation. *Kidney Int* 1999 ; 56 : 1551.
47. Kumar MS, Panigrahi D, Dezii CM, et al. Long-term function and survival of elderly donor kidneys transplanted into young adults. *Transplantation* 1998 ; 65 : 282.
48. Land W. Delayed graft function and renal allograft outcome. *Transplantation* 1999 ; 68 : 452.

49. Land W, Messmer K. The impact of ischemia/reperfusion injury on specific and non-specific early and late chronic events after organ transplantation. *Transplant Rev* 1996 ; 10 : 108.
50. Lange H, Kuhlmann U. Organ procurement policy : should we reduce cold ischemia times ? *Transplant Proc* 1998 ; 30 : 4297.
51. Lee CM, Scandling JD, Pavlakis M, et al. A review of the kidneys that nobody wanted. *Transplantation* 1998 ; 65 : 213.
52. Legendre C, Thervet E, Page B, et al. Hydroxyethylstarch and osmotic-nephrosis-like lesions in kidney transplantation. *Lancet* 1993 ; 342 : 248.
53. Lu CY. Ischemia injury and renal allograft rejection. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996 ; 5 : 107.
54. Lu CY, Penfield JG, Kielar ML, et al. Hypothesis : is renal allograft rejection initiated by the response to injury sustained during the transplant process ? *Kidney Int* 1999 ; 55 : 2157.
55. Mackersie RC, Bronsther OL, Shackford SR. Organ procurement in patients with fatal head injuries. The fat of the potential donor. *Ann Surg* 1991 ; 213 : 143.
56. Malangoni MA, Mancuso C, Jacobs DG, et al. Analysis of deaths within 24 hours of injury : cost-benefit implications for organ and tissue donations. *J Trauma* 1996 ; 40 : 632.
57. Marshall R, Ahsan N, Dhillon S, et al. Adverse effect of donor vasopressor support on immediate and one-year kidney allograft function. *Surgery* 1996 ; 120 : 663.
58. Masson F, Thicoïpe M, Maurette M, et al. Hemodynamic, coagulation and glycoregulation changes induced by brain death. *Ann Fr Anesth Reanim* 1990 ; 9 : 115.

59. Matas AJ, Gillingham K, Payne WD, et al. Should I accept this kidney ? *Clin Transplant* 2000 ; 14 : 90.
60. McLaren AJ, Jassem W, Gray DWR, et al. Delayed graft function : risk factors and the relative effects of early function and acute rejection on long-term survival in cadaveric renal transplantation. *Clin Transplant* 1999 ; 13 : 266.
61. Medawar PB. The behavior and fate of skin autografts and skin homografts in rabbits. *J Anat* 1944 ; 78 : 176.
62. Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, et al. Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. *JAMA* 1956 ; 160 : 277.
63. Modena FM, Hostetter TH, Salahudeen AK, et al. Progression of kidney disease in chronic renal transplant rejection. *Transplantation* 1991 ; 52 : 239.
64. Moreso F, Serón D, Anunciada AI, et al. Recipient body surface area as a predictor of posttransplant renal allograft evolution. *Transplantation* 1998 ; 65 : 671.
65. Moreso F, Serón D, Gil-Vernet S, et al. Donor age and delayed graft function as predictors of renal allograft survival in rejection-free patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999 ; 14 : 930.
66. Morris PJ, Johnson RJ, Fuggle SV, et al, on behalf of the HLA Task Force of the Kidney Advisory Group of the United Kingdom Transplant Support Service Authority. Analysis of factors that affect outcome of primary cadaveric renal transplantation in the UK. *Lancet* 1999 ; 354 : 1147.
67. Murray JE, Merrill JP, Dammin GJ, et al. Study of transplantation immunity after total body irradiation : clinical and experimental investigation. *Surgery* 1960 ; 48 ; 272.

68. Najarian JS, Grillingham KJ, Sutherland DE, et al. The impact of the quality of initial graft function on cadaver kidney transplants. *Transplantation* 1994 ; 57 : 812.
69. Neugarten J, Silbiger S. The impact of gender on renal transplantation. *Transplantation* 1994 ; 58 : 1145.
70. Neugarten J, Srinivas T, Tellis V, et al. The effect of donor gender on renal allograft survival. *J Am Soc Nephrol* 1996 ; 7 : 318.
71. Nghiem DD, Cottingham EM, Hsia S. Transplantation of the extreme age donor kidneys. *Transplant Proc* 1993 ; 25 : 1567.
72. Nygaard CE, Townsend RN, Diamond DL. Organ donor management and organ outcome : a 6-year review a level I trauma center. *J Trauma* 1990 ; 30 : 728.
73. O'Brien EA, Bour SA, Marshall RL, et al. Effect of use of vasopressors in organ donors on immediate function of renal allografts. *J Transplant Coord* 1996 ; 6 : 215.
74. Ojo AO, Leichtman AB, Puncu JD, et al. Impact of pre-existing donor hypertension and idabetes mellines on cadaveric renal transplant outcomes. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 36 : 153.
75. Opelz G for the Collaborative Transplant Study. Comparison of immunosuppressive protocols in renal transplantation : a multicenter view. *Transplant Proc* 1988 ; 20 : 31.
76. Opelz G for the Collaborative Transplant Study. The benefit of exchanging donor kidneys among transplant centers. *N Engl J Med* 1988 ; 318 : 1289.
77. Opelz G for the Collaborative Transplant Study. Cadaver kidney graft outcome in relation to ischemia time and HLA match. *Transplant Proc* 1998 ; 30 : 4294.

78. Persijn GG, Cohen B, Lansberg Q, et al. Effect of HLA A and HLA B matching on survival of grafts and recipients after renal transplantation. *N Engl J Med* 1982 ; 307 : 905.
79. Peters TG, Shaver TR, Ames JT, et al. Cold ischemia and outcome in 17,937 cadaveric kidney transplants. *Transplantation* 1995 ; 59 : 191.
80. Peters TG, Vaughn WK. Organs for transplantation : analysis of 27000 cadaveric donor organs. *South Med J* 1990 ; 83 : 889.
81. Pfaff WW, Howard RJ, Patton PR, et al. Delayed graft function after renal transplantation. *Transplantation* 1998 ; 65 : 219.
82. Polyak MMR, Arrington BOM, Kapur S, et al. Donor treatment with phentolamine mesylate improves machine preservation dynamics and early renal allograft function. *Transplantation* 2000 ; 69 : 184.
83. Port FK, Wolfe RA, Mauger EA, et al. Comparison of survival probabilities for dialysis patients versus cadaveric renal transplant recipients. *JAMA* 1993 ; 270 : 1339.
84. Reemstma K, McCracken BH, Schlegel JU, et al. Renal heterotransplantation in man. *Ann Surg* 1964 ; 160 : 384.
85. Renal transplantation : access and outcomes. *Am J Kidney Dis* 1999 ; 34 :S95.
86. Rolles K, Calne RY, McMaster P. Technique of organ removal and fate of kidney graft from liver donors. *Transplantation* 1979 ; 28 : 44.
87. Rosenthal JT, Danovitch GM, Wilkinson A, et al. The high cost of delayed graft function in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1991 ; 51 : 1115.
88. Rowinski W, Chmura A, Kosieradzki M, et al. Delayed kidney function risk score : donor factors versus ischemia/reperfusion injury. *Transplant Proc* 1999 ; 31 : 2077.

89. Sanfilippo F, Vaughn WK, Spees EK, et al. The effect of HLA A, B matching on cadaveric renal allograft rejection comparing public and private specificities. *Transplantation* 1984 ; 38 : 483.
90. Sanfilippo F, Vaughn WK, Spees EK, et al. The detrimental effects of delayed graft function in cadaver donor renal transplantation. *Transplantation* 1984 ; 38 : 643.
91. Sautner T, Gotzinger P, Wamser P, et al. Impact of donor age on graft function in 1180 consecutive kidney recipients. *Transplant Proc* 1991 ; 23 : 2598.
92. Scandling JD, Izzo JL, Ricotta JJ, et al. Influence of cadaveric organ source on delayed renal allograft function. *Transplantation* 1989 ; 47 : 245.
93. Schnitzler MA, Woodward RS, Brennan DC, et al. The effects of cytomegalovirus serology on graft and recipient survival in cadaveric renal transplantation : implications for organ allocation. *Am J Kidney Dis* 1997 ; 29 : 428.
94. Schnuelle P, Lorenz D, Mueller A, et al. Donor catecholamines use reduces acute allograft rejection and improves graft survival after cadaveric renal transplantation. *Kidney Int* 1999 ; 56 : 738.
95. Segoloni GP, Messina M, Triolo G, et al. Impact of donor age in kidney transplantation. *Transplant Proc* 1991 ; 23 : 2620.
96. Shaw BW Jr, Hakala T, Rosenthal JT, et al. Combination donor hepatectomy and nephrectomy and early functional results of allografts. *Surg Gynecol Obstet* 1982 ; 155 : 321.
97. Shoskes DA, Parfrey NA, Halloran PF. Increased major histocompatibility complex antigen expression in unilateral ischemic acute tubular necrosis in the mouse. *Transplantation* 1990 ; 49 : 201.

98. Smits JMA, De Meester J, Persijn GG, et al. The outcome of kidney grafts from multiorgan donors and kidney only donors. *Transplantation* 1996 ; 62 : 767.
99. Starzl TE. Experience in renal Transplantation. Philadelphia, Saunders, 1964 : 262-298, 345-359.
100. Starzl TE, Marchioro TL, Peters GN, et al. Renal heterotransplantation from baboon to man : experience with 6 cases. *Transplantation* 1964 ; 2 : 752.
101. Starzl TE, Miller, Broznick B, et al. An improved technique for multiple organ harvesting. *Surg Gynecol Obstet* 1987 ; 165 : 343.
102. Takada M, Nadeau KC, Shaw GD, et al. The cytokine-adhesion molecule cascade in ischemia/reperfusion injury of the rat kidney inhibition by a soluble P-selective ligand. *J Clin Invest* 1997 ; 99 : 2682.
103. Takemoto S, Terasaki PI, Ceska JM, et al. Survival of nationally shared HLA-matched kidney transplants from cadaveric donors. The UNOS Scientific Renal Transplant Registry. *N Engl J Med* 1992 ; 327 : 834.
104. Terasaki PI, Cecka JM, Gjertson DW, et al. High survival rates of kidney transplants from spousal and living unrelated donors. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 333.
105. Terasaki PI, Koyama H, Cecka JM, et al. The hyperfiltration hypothesis in human renal transplantation. *Transplantation* 1994 ; 57 : 1459.
106. Tesi RJ, Elkhammas EA, Davies EA, et al. Renal transplantation in older people. *Lancet* 1994 ; 343 : 461.
107. Thorogood J, Houwelingen JC, Persijn GG, et al. Prognostic indices to predict survival of first and second renal allografts. *Transplantation* 1991 ; 52 : 831.
108. Toledo-Pereyra LH. Effect of multiple organ harvesting on subsequent renal function. *Transplant Proc* 1986 ; 18 (suppl) : 54.

109. Tóth M, Réti V, Gondos T. Effect of recipients' peri-operative parameters on the outcome of kidney transplantation. *Clin Transplant* 1998 ; 12 : 511.
110. Troppmann C, Almond PS, Escobar FS, et al. Donor age and cause of death affect cadaver renal allograft outcome. *Transplant Proc* 1991 ; 23 : 1365.
111. Troppmann C, Gillingham KJ, Benedetti E, et al. Delayed graft function, acute rejection, and outcome after cadaver renal transplantation. *Transplantation* 1995 ; 59 : 962.
112. Troppmann C, Gillingham KJ, Gruessner RWG, et al. Delayed graft function in the absence of rejection has no long-term impact. A study of cadaver kidney recipients with good graft function at 1 year after transplantation. *Transplantation* 1996 ; 61 : 1331.
113. Tullius SG, Tilney NL. Both alloantigen-dependent and -independent factors influence chronic allograft rejection. *Transplantation* 1995 ; 59 : 313.
114. Vaughn WK, Peters TG, Spees EK. Multiple organ procurement is not detrimental to cadaveric kidney allograft function and survival. *Transplant Proc* 1988 ; 20 : 835.
115. Vereerstraeten P, Wissing M, De Pauw L, et al. Male recipients of kidneys from female donors are at increased risk of graft loss from both rejection and technical failure. *Clin Transplant* 1999 ; 13 : 181.
116. Yilmaz S, Paavonen T, Häyry P. Chronic rejection of rat renal allografts. II. The impact of prolonged ischemia time on transplant histology. *Transplantation* 1992 ; 53 : 823.
117. Zandvoort FA, d'Amaro J, Persijn GG, et al. The impact of HLA-A matching on long-term survival of renal allografts. *Transplantation* 1996 ; 61 : 841.

TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION	17
1.1. La xénotransplantation	18
1.2. L'allogreffe.....	18
1.3. Le concept d'immunosuppression.....	19
1.4. Dons d'organes.....	19
2. GENERALITES	21
2.1. Organisation de la greffe en France.....	22
2.1.1. Aspects légaux.....	22
2.1.2. L'Etablissement Français des Greffes	22
2.2. Le donneur	23
2.2.1. Mort cérébrale : définition.....	23
2.2.2. Données épidémiologiques.....	24
2.2.3. Conséquences physiopathologiques du passage en état de mort cérébrale.....	24
2.2.4. Buts de la réanimation du donneur	26
2.3. Le receveur	27
2.3.1. Caractéristiques	27
2.3.2. Données épidémiologiques.....	27
2.4. Les facteurs pronostiques du devenir des greffons rénaux.....	27
2.4.1. Facteurs liés au receveur	27
2.4.2. Facteurs liés aux relations donneur receveur.....	28
2.4.3. Facteurs externes	30
2.4.4. Facteurs liés au donneur	31
2.4.5. Types de prélèvements	32
2.4.6. Facteurs liés à la réanimation du donneur	33
3. BUTS DE L'ETUDE	34
4. PATIENTS ET METHODE	36
4.1. Type d'étude.....	37
4.2. Population de l'étude.....	37
4.2.1. Critères d'inclusion	37

4.2.2. Critères d'exclusion.....	37
4.3. Méthodes	38
4.3.1. Recueil des données	38
4.3.2. Analyse statistique.....	40
5. RESULTATS	42
5.1 Résultats descriptifs.....	43
5.1.1. Dossiers analysables.....	43
5.1.2. Donneurs	43
5.1.3. Types de prélèvements	52
5.1.4. Receveurs	53
5.2. Résultats analytiques.....	56
5.2.1. Facteurs influençant la survenue d'une dysfonction primaire	56
5.2.2. Facteurs influençant la survenue d'un rejet aigu	60
5.2.3. Facteurs influençant la survenue d'un dysfonctionnement chronique.....	63
5.2.4. Facteurs influençant la survie du greffon à cinq ans	66
5.2.5. Influence du dysfonctionnement primaire sur le fonctionnement tardif.....	69
6. DISCUSSION	70
6.1. Facteurs influençant la survenue d'une dysfonction primaire du greffon	71
6.1.1. Facteurs liés au donneur	72
6.1.2. Facteurs liés à la réanimation	75
6.1.3. Types de prélèvements	79
6.1.4. Durées des ischémies froides et des anastomoses	80
6.1.5. Facteurs liés au receveur	81
6.1.6. Maladies sériques	82
6.1.7. Facteurs immunologiques.....	82
6.2. Facteurs influençant la survenue d'un rejet aigu	82
6.2.1. Facteurs liés au donneur	83
6.2.2. Facteurs liés à la réanimation	83
6.2.3. Durées des ischémies froides et des anastomoses	83
6.2.4. Facteurs liés au receveur	84
6.2.5. Dysfonction primaire.....	84
6.2.6. Facteurs immunologiques.....	84
6.3. Facteurs influençant la survenue d'un dysfonctionnement chronique.....	85
6.3.1. Facteurs liés au donneur	85
6.3.2. Facteurs liés à la réanimation	85

6.3.3. Durées des ischémies froides et des anastomoses	86
6.3.4. Facteurs liés au receveur	86
6.3.5. Dysfonction primaire.....	86
6.3.6. Facteurs immunologiques.....	87
6.4. Facteurs influençant la survie du greffon à cinq ans.....	87
6.4.1. Facteurs liés au donneur	87
6.4.2. Facteurs liés à la réanimation	88
6.4.3. Types de prélèvements	89
6.4.4. Durées des ischémies froides et des anastomoses	89
6.4.5. Facteurs liés au receveur	89
6.4.6. Dysfonction primaire.....	90
6.4.7. Immunologie	90
6.5. Limites de l'étude.....	90
BIBLIOGRAPHIE	94

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

DON A IMPRIMER N° 147

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

**Etude épidémiologique et de l'influence de la réanimation du donneur
d'organes sur le pronostic fonctionnel des greffons rénaux :
à propos de 316 receveurs**

RESUME

Introduction : L'absence d'étude européenne à large échelle concernant l'impact des caractéristiques du donneur d'organes et de sa réanimation sur le pronostic fonctionnel des greffons rénaux, nous a conduit à la réalisation de ce travail.

But de l'étude : Evaluer l'impact de la qualité de la réanimation du donneur d'organes sur le pronostic fonctionnel des greffons rénaux, à court et long terme.

Patients et méthodes : Les patients ayant bénéficié d'une première transplantation rénale dans trois villes choisies au sein de l'interrégion Ouest comme celles inter échangeant le plus d'organes (Limoges, Tours et Poitiers), à partir d'un rein provenant de l'un de ces trois centres, ont été inclus. Pour chaque donneur, ont été colligés des caractéristiques générales, des antécédents, la cause du décès, des paramètres de la réanimation (délai entre mort cérébrale et prélèvement, survenue d'arrêt cardiorespiratoire ou de collapsus, administration de catécholamines, de desmopressine ou d'amidon...). Pour chaque receveur, ont été colligés des caractéristiques générales, les créatininémies jusqu'à cinq ans, la survenue d'une dysfonction primaire, d'un rejet aigu, d'une dysfonction tardive et la survie à cinq ans. Les donneurs et les receveurs ont ensuite été « appariés » et le devenir du greffon étudié en fonction des caractéristiques du donneur, du receveur et de la réanimation.

Résultats : Trois cent dix sept greffons (216 à Limoges, 68 à Tours et 33 à Poitiers) provenant de 222 donneurs (183 à Limoges, 14 à Tours et 22 à Poitiers) ont été étudiés. De manière ponctuelle, les catécholamines alpha ne semblent pas favoriser le dysfonctionnement primaire et pourraient même être protectrices vis à vis du dysfonctionnement chronique et de la survie du greffon à cinq ans. La desmopressine et l'amidon ne favorisent pas non plus la dysfonction précoce mais l'amidon pourrait favoriser les rejets aigus. Cependant, les donneurs de notre série sont plus jeunes que dans la littérature et les receveurs plus âgés. Il survient moins de complications à type d'arrêt cardiocirculatoire ou de collapsus et les ischémies froides sont plus courtes. Ces éléments expliquent probablement partiellement la moindre incidence des dysfonctionnements primaires et la meilleure survie des greffons à cinq ans.

Conclusion : Certains paramètres de la réanimation des donneurs d'organes semblent influencer le devenir du greffon et la réanimation prise dans son ensemble paraît avoir un rôle pronostique important.

MOTS CLEFS

Transplantation rénale - Réanimation - Donneur d'organes - Dysfonction primaire.

JURY

Monsieur le Professeur C. LEROUX ROBERT
Monsieur le Professeur J.C. ALDIGIER
Monsieur le Professeur H. GASTINNE
Monsieur le Professeur P. VIGNON
Monsieur le Docteur B. FRANCOIS
Monsieur le Docteur R.F. GOBEAUX
Monsieur le Docteur P. PEYRONNET

Président
Juge
Juge
Juge
Membre invité
Membre invité
Membre invité