

Tendances et perspectives de la greffe rénale en France

Christian Jacquelin¹, Emilie Savoye¹, Michèle Kessler², Dominique Durand³

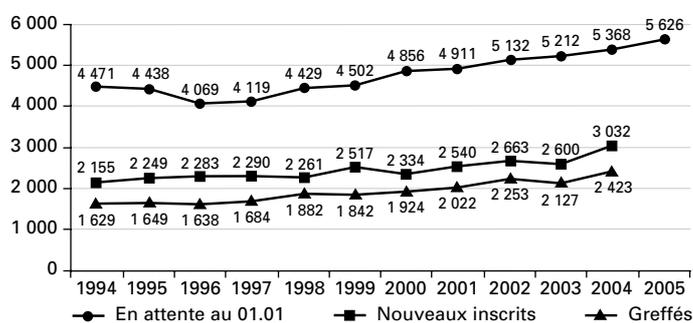
¹ Agence de la biomédecine, Saint-Denis La Plaine ² CHU Hôpital de Brabois, Vandœuvre-Lès-Nancy ³ CHU Hôpital Rangueil, Toulouse

LA GREFFE RÉNALE DANS LE PAYSAGE DE LA GREFFE D'ORGANE

La greffe rénale représente la majorité des greffes d'organe réalisées dans notre pays : 2 423 des 3 948 greffes réalisées en 2004 (61,4 %). La greffe rénale est génératrice de qualité de vie et de quantité de vie [1,2]. Entre une année de dialyse et une année de prise en charge d'un porteur de greffon fonctionnel, il existe un différentiel de coûts conséquent qui se cumule durant toute la vie du greffon : un greffon rénal supplémentaire représente au moins dix années de dialyse épargnées. Il était donc légitime que la filière insuffisance rénale terminale fasse partie des stratégies prioritaires de l'Établissement français des greffes (EFG) dès sa création et de l'Agence de la biomédecine qui en reprend maintenant les missions. Il était tout aussi légitime que des moyens soient dégagés en faveur du prélèvement chez les donneurs décédés et que le cercle des donneurs vivants soit élargi aux conjoints, grands-parents, oncles et tantes, neveux et nièces, cousins germains, conjoint du père ou de la mère et toute personne pouvant justifier de deux ans de vie commune avec le receveur (Loi de bioéthique du 6 août 2004). Le bilan que l'on peut dresser aujourd'hui démontre l'efficacité de la stratégie établie en 1998 pour le prélèvement d'organes chez les donneurs décédés en mort encéphalique [3]. L'année 2004 vient définitivement confirmer les tendances notées depuis 2002 [4] : la mise en place du « plan greffe », avec un renforcement significatif des moyens et de l'organisation du prélèvement, a permis d'atteindre un niveau d'activité jusqu'alors inégalé : 2 423 greffes en 2004 contre 1 629 en 1994 (+ 48,7 %) à la création de l'EFG (figure 1).

Figure 1

Évolution de l'activité de greffe rénale, France, 1994-2004



Avec 164 greffes rénales issues de donneurs vivants, l'année 2004 atteint aussi un niveau historiquement le plus élevé, mais la part des donneurs vivants dans l'activité de greffe rénale reste réduite : 6,7 %. L'augmentation régulière du nombre de greffes à partir de donneurs vivants, qui a plus que doublé depuis 1996, reste modeste au regard de la plupart des pays européens et des États-Unis.

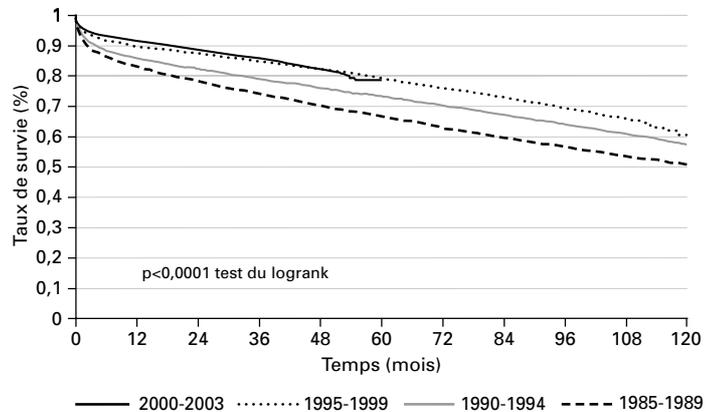
La survie du greffon continue de s'améliorer avec un effet cohorte significatif au profit des cohortes de malades greffés les plus récentes, les survies à 1 an ayant évolué de 83,1 % à 86 %, 90 % puis 91,8 % respectivement pour les périodes 1985-1989, 1990-1994, 1995-1999 puis 2000-2003 ($p < 0,0001$, Log-Rank test ; figure 2).

LA GREFFE RÉNALE DANS LA FILIÈRE INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE TERMINALE

Le taux d'inscription en liste d'attente pour des malades résidant dans une région quelle que soit la localisation de l'équipe de greffe constitue un premier indicateur utilisable pour approcher les variations régionales dans l'accès à la liste d'attente. Ces taux varient selon les inter-régions, allant de 68,1 par million d'habitants (pmh) dans l'inter-région Ile-de-France/Centre/Les Antilles et 56,0 pmh dans l'inter-région Ouest à 31,1 pmh dans l'inter-région Nord et 38,0 pmh dans l'inter-région Sud. Parmi les malades prévalents en dialyse âgés de moins de 60 ans, le taux d'inscription en liste d'attente varie de 55,2 % en Ile-de-France à 22,4 % dans le Nord, avec un taux moyen national de 49,9 %.

Figure 2

Évolution de la survie du greffon après greffe de rein, France, 1985-2003



Années	Survie à 1 an	Survie à 5 ans	Survie à 10 ans
1985-1989	83,1 % [82,3 %-84,0 %]	66,9 % [65,8 %-67,9 %]	50,8 % [49,6 %-51,9 %]
1990-1994	86,0 % [85,2 %-86,7 %]	73,4 % [72,5 %-74,3 %]	57,5 % [56,5 %-58,6 %]
1995-1999	90,0 % [89,3 %-90,6 %]	79,4 % [78,5 %-80,2 %]	NO
2000-2003	91,8 % [91,2 %-92,4 %]	NO	NO

Cet indicateur doit être interprété avec prudence car il dépend à la fois de l'activité du prélèvement et du niveau d'inscription en liste d'attente. Il est bas dans des régions comme la Bretagne où l'activité de prélèvement et de greffe est depuis longtemps élevée, laissant en dialyse des malades peu greffables et greffant rapidement ceux qui le sont. Il est également bas dans les régions où la pénurie de greffon conduit à restreindre les inscriptions en liste d'attente comme dans la région Paca (28,3 %). Il est élevé dans des régions confrontées à la pénurie et pratiquant une politique d'inscription en liste d'attente plus systématique. Le taux actuariel d'inscription en liste d'attente chez les malades incidents constitue l'indicateur le plus approprié pour décrire et analyser l'accès à la liste d'attente. Dans le cadre du réseau épidémiologie et information en néphrologie (Rein), un groupe de travail spécifique a été mis en place pour étudier les variations et les déterminants de l'inscription en liste d'attente chez les malades incidents.

L'augmentation de l'activité de greffe permet à un plus grand nombre de malades d'accéder à la greffe ; elle s'accompagne aussi d'une augmentation des inscriptions en liste d'attente qui montre que les besoins de la population ne sont pas couverts. Les 2 423 greffes rénales réalisées en 2004 ne couvrent que 29 % des besoins des candidats à la greffe (soient 3,5 candidats pour un greffon utilisable dans l'année). En fin d'année 2004, ce sont 5 626 malades qui restent en attente de greffe. Cette inflation de la liste d'attente résiduelle s'accompagne aussi d'une augmentation significative ($p < 0,0001$) de la durée de séjour en liste d'attente : la durée médiane d'attente est passée de 13,8 mois pour la cohorte des malades inscrits entre 1993 et 1995 à 14 mois pour la cohorte 1996-1998, 15,5 mois pour 1999-2001 et 17,6 mois pour 2002-2004. La durée d'attente varie significativement selon l'inter-région, le groupe sanguin et le taux d'anticorps. Elle varie aussi fortement d'une équipe à l'autre, avec des médianes allant de 4,7 à plus de 30 mois pour les équipes de greffe de rein chez l'adulte.

Depuis 1959, un total de 44 273 greffes de reins ont été enregistrées, ce qui représente l'expérience cumulée globale française en matière de greffe rénale. L'amélioration de l'exhaustivité des données de suivi des patients greffés dans Cristal, le système d'information de la greffe, ne permet pas encore d'obtenir directement le nombre de patients porteurs d'un greffon rénal fonctionnel. Ce nombre est calculé en appliquant aux malades dont les dernières nouvelles datent de plus de 18 mois les taux de survie du greffon estimés sur la population globale. On obtient ainsi en fin d'année 2004 un total de 23 385 porteurs d'un greffon rénal, soit une prévalence nationale de 380,2 pmh. La part occupée par la greffe dans le

traitement de l'IRC terminale ne peut aller qu'en augmentant. Elle était estimée à 39,8 %, variant de 12 % à 66 % d'une région à l'autre lors de l'enquête CnamTS. D'après les données de prévalence du registre Rein obtenues sur sept régions en fin d'année 2003, elle varie, d'une région à l'autre, de 38,7 % en Auvergne à 52,4 % en Bretagne (tableau 1). Elle dépend pour beaucoup de l'histoire cumulée de la greffe et du prélèvement d'organes. Elle influence fortement la part occupée par les autres modalités de traitement et les caractéristiques des malades en dialyse. Ainsi, l'utilisation de la dialyse péritonéale pour des sujets jeunes en attente de greffe dépend de l'accès à la transplantation pour l'ensemble des malades de la région considérée mais aussi pour le malade considéré : groupe sanguin rare, phénotype HLA particulier ou immunisation éventuelle. Par ailleurs, les régions offrant un accès rapide à la greffe pour ces jeunes sujets en dialyse péritonéale n'auront pas une prévalence de la dialyse péritonéale très élevée, du fait d'une durée de séjour dans la technique très faible.

On comprend donc la nécessité de disposer d'un registre complet, couvrant simultanément la greffe et la dialyse. On comprend aussi la nécessité de s'intéresser autant aux flux de malades entre les modalités de traitement qu'aux chiffres d'incidence et de prévalence.

Tableau 1

Nombre de malades porteurs d'un greffon fonctionnel chez les malades prévalents, sept régions du registre Rein, 2003							
Région	Résidents en hémodialyse		Résidents en dialyse péritonéale		Résidents transplantés		Total N
	N	%	N	%	N	%	
	Auvergne	594	56	61	6	413	
Bretagne	956	44	88	4	1 147	52	2 191
Champagne-Ardenne	534	51	64	6	448	43	1 046
Languedoc-Roussillon	1 332	54	133	5	999	41	2 464
Limousin	301	47	43	7	295	46	639
Lorraine	974	44	151	7	1 111	50	2 236
Rhône-Alpes	2 357	43	266	5	2 881	52	5 504
Total	7 048	47	806	5	7 294	48	15 148

PERSPECTIVES

La greffe rénale constitue, pour de nombreux malades insuffisants rénaux relevant d'un traitement de suppléance, le traitement de choix. Mais le nombre de greffes réalisées restera toujours limité par le nombre de greffons disponibles. La poursuite des efforts en faveur du prélèvement et de la greffe, à travers la tarification à l'activité, doit permettre d'améliorer l'accès à la greffe. La mise en œuvre des modifications prévues dans le cadre de la Loi de bioéthique révisée en 2004 devrait permettre à la greffe issue de donneurs vivants d'occuper une place plus importante dans les années à venir. Les possibilités d'utiliser des greffons prélevés chez des donneurs décédés à cœur arrêté devraient pouvoir être expérimentées dans notre pays dès que le cadre juridique en aura été tracé.

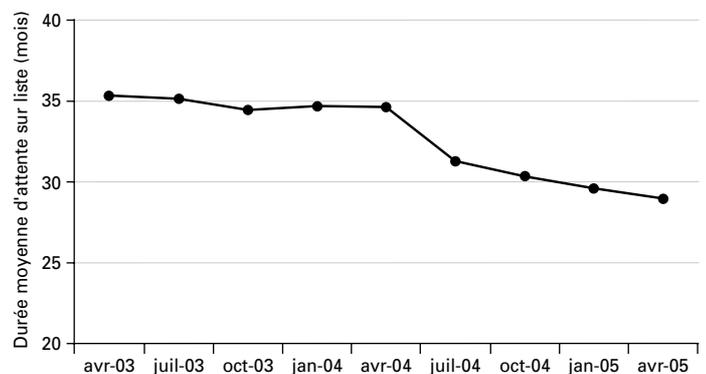
Améliorer l'accès à la greffe, c'est se soucier des disparités d'accès à la liste d'attente. Des recommandations sur les bonnes pratiques d'inscription en liste d'attente pourraient améliorer la situation. Le registre du Rein permet de mesurer le nombre de malades ne présentant pas de contre-indication à la greffe. La création d'une équipe de greffe rénale à Pointe-à-Pitre va aussi permettre un meilleur accès à la greffe pour les malades des Antilles et de la Guyane [5].

Améliorer l'accès à la greffe pour les malades inscrits en liste d'attente, c'est améliorer le système de répartition des greffons. Il peut être rendu plus efficace pour les malades présentant des difficultés d'accès à la greffe : programme « antigène permis » et priorités nationales pour les malades hyper-immunisés par exemple. Il peut aussi chercher à mieux quantifier les possibilités d'accès, en introduisant un indicateur de facilité d'accès à la greffe (FAG) commun à tous les types de malade (immunisé ou non, groupe sanguin ou phénotype HLA rare), défini comme le nombre de donneurs potentiels prélevés à l'échelon inter-régional au cours des cinq années écoulées, iso-groupe sanguin, présentant au plus trois incompatibilités avec le receveur considéré. Cet indicateur de FAG permet par exemple d'identifier plus systématiquement (FAG inférieur au premier percentile) les malades immunisés pouvant relever d'une priorité régionale ou nationale (IPR, IPN), avec ou sans dérogation de groupe sanguin. Un tel indicateur peut aussi être pris en compte dans un système d'attribution basé sur un score. Ce système est en expérimentation en Ile-de-France depuis avril 2004. Le score utilisé permet le classement des receveurs ne

relevant pas de catégories prioritaires (urgences, hyper-immunisés, Full-Match, receveurs pédiatriques, IPN, IPR). Il prend en compte simultanément plusieurs critères d'équité (ancienneté d'inscription, difficulté prévisible d'accès à la greffe mesurée par l'indicateur FAG), d'efficacité (qualité de l'appariement HLA et différentiel d'âge entre donneur et receveur) et de logistique (quota minimal de malades non immunisés dans la liste des receveurs sélectionnés pour ne pas multiplier les cross-matches, prise en compte du prélèvement local). L'évaluation du score est en cours. Des simulations préalablement réalisées en avaient montré l'intérêt et les limites. Elles avaient aussi montré que deux années de fonctionnement étaient nécessaires pour arriver à un « steady state ». Les résultats préliminaires montrent que le score, utilisé avec un poids élevé donné à l'ancienneté d'inscription, corrige rapidement les disparités inter-équipe d'accès à la greffe et augmente l'accès à la greffe pour les longs « attendeurs » au prix d'un moins bon appariement HLA moyen, avec des conséquences évidentes sur la liste d'attente (figure 3). Il faudra une année supplémentaire pour mesurer la durée de vie des greffons de la phase de démarrage et évaluer le fonctionnement du score en état d'équilibre. En parallèle, le score est adapté à la situation d'autres inter-régions (Ouest, Sud). Par ailleurs, un travail spécifique est en cours pour maîtriser les durées d'ischémies froides et optimiser la distribution des greffons à risque.

Figure 3

Impact de la mise en place d'un score d'attribution, prenant en compte l'ancienneté d'inscription sur la liste d'attente de l'inter-région Ile-de-France, avril 2003-avril 2005



CONCLUSION

Le paysage de la greffe rénale s'est profondément modifié ces dernières années. Il va encore connaître des évolutions significatives dans les années qui viennent. L'objectif de 3 000 greffes rénales par an en France paraît maintenant un objectif réaliste. Un effort significatif en faveur du temps chirurgical du prélèvement et de la greffe pour diminuer les durées d'ischémie froide et l'amélioration des résultats de la greffe devraient permettre de compenser l'extension des critères de prélèvement à des donneurs plus âgés ou présentant plus de facteurs de risque. Le fait de disposer d'un registre couvrant la greffe rénale et la dialyse va aussi contribuer à améliorer nos connaissances et permettre d'envisager des études cherchant à mesurer qui bénéficie le plus de la greffe [6], dans les conditions d'accès aux soins de notre pays.

RÉFÉRENCES

- [1] McDonald SP, Russ GR. Survival of recipients of cadaveric kidney transplants compared with those receiving dialysis treatment in Australia and New Zealand, 1991-2001. *Nephrol Dial Transplant*. 2002 Dec; 17(12):2212-9.
- [2] Tomasz W, Piotr S. A trial of objective comparison of quality of life between chronic renal failure patients treated with hemodialysis and renal transplantation. *Ann Transplant*. 2003; 8(2):47-53.
- [3] Jacquelinet C, Cohen S, Noël C, Landais P. Pour une nouvelle stratégie de prélèvement d'organes : une priorité de Santé publique. *mt*, 1998, 4 : 589-93.
- [4] Le prélèvement et la greffe en France - rapport 2004. www.biomedecine.fr
- [5] Tuppin P, Dunbavand A, Chalem Y, Claquin J, Colpart JJ, Hiesse C. Inégalités d'accès à la greffe rénale pour les malades vivant dans les territoires d'outre-mer. *Néphrologie*, 2004; 25(1):23-8.
- [6] Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, Held PJ, Port FK. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med*, 1999 Dec 2; 341(23):1725-30.