



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE

Transplantation rénale

Accès à la liste d'attente nationale

Méthode Recommandations pour la pratique clinique

ARGUMENTAIRE SCIENTIFIQUE

Octobre 2015

Les recommandations de bonne pratique (RBP) sont définies dans le champ de la santé comme des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données.

Les RBP sont des synthèses rigoureuses de l'état de l'art et des données de la science à un temps donné, décrites dans cet argumentaire scientifique. Elles ne sauraient dispenser le professionnel de santé de faire preuve de discernement dans sa prise en charge du patient, qui doit être celle qu'il estime la plus appropriée, en fonction de ses propres constatations et des préférences des patients.

Cette recommandation de bonne pratique a été élaborée selon la méthode résumée en Annexe 1 et Annexe 2. Elle est précisément décrite dans le guide méthodologique de la HAS disponible sur son site : Élaboration de recommandations de bonne pratique – Méthode « Recommandations pour la pratique clinique ».

Tableau 1. Grade des recommandations

A	Preuve scientifique établie
	Fondée sur des études de fort niveau de preuve (niveau de preuve 1) : essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur ou méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées.
B	Présomption scientifique
	Fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve (niveau de preuve 2), comme des essais comparatifs randomisés de faible puissance, des études comparatives non randomisées bien menées, des études de cohorte.
C	Faible niveau de preuve
	Fondée sur des études de moindre niveau de preuve, comme des études cas-témoins (niveau de preuve 3), des études rétrospectives, des séries de cas, des études comparatives comportant des biais importants (niveau de preuve 4).
AE	Accord d'experts
	En l'absence d'étude, les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.

Les recommandations et leur synthèse sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé

Service Communication – Information

5, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Table des matières

Abréviations et acronymes	5
Glossaire.....	6
Introduction	7
1. Enjeux éthiques	13
1.1 Questions éthiques soulevées par l'inscription sur liste d'attente	13
1.2 Principes éthiques retenus par certains organismes en lien avec l'inscription sur liste d'attente de transplantation	20
1.3 Les recommandations de bonne pratique : des propositions	22
1.4 Conclusion de l'analyse de la littérature.....	22
1.5 Avis du groupe de travail	23
1.6 Recommandations de la HAS	25
2. Accès à la liste d'attente : parcours du patient	26
2.1 Parcours de soins du patient avec IRCT en vue d'une transplantation rénale.....	26
2.2 Cadre réglementaire et modalités organisationnelles d'inscription	29
2.3 Accès à la liste d'attente : état des pratiques.....	37
2.4 Conclusion de l'analyse de la littérature.....	49
2.5 Avis du groupe de travail	51
2.6 Recommandations de la HAS	52
3. Information du patient aux différentes étapes du parcours	53
3.1 Attentes et préférences des patients.....	53
3.2 Qui, quand et comment informer en vue d'une décision partagée avec le patient.....	58
3.3 Informations à partager entre le patient et les équipes médicales en vue d'une inscription sur la liste 66	
3.4 Survie, qualité de vie et risques : transplantation rénale <i>versus</i> dialyse	69
3.5 Éléments à transmettre en cas de décision de non inscription sur la liste d'attente	102
3.6 Conclusion de l'analyse de la littérature.....	103
3.7 Avis du groupe de travail	110
3.8 Recommandation HAS	113
4. Orientation vers une équipe de transplantation	117
4.1 Quand orienter vers une équipe de transplantation ?.....	117
4.2 Non orientation justifiée – Contre-indications et risques majeurs.....	121
4.3 Non orientation inappropriée – Perte de chances.....	124
4.4 Conclusion de l'analyse de la littérature.....	128
4.5 Avis du groupe de travail :.....	129
4.6 Recommandation HAS	131
5. Bilan prétransplantation.....	134
5.1 Contenu du bilan commun à tout candidat à la transplantation.....	134
5.2 Coordination entre équipes de dialyse et de transplantation.....	156
5.3 Conclusion de l'analyse de la littérature.....	158
5.4 Avis du groupe de travail	158

5.5	Recommandation HAS	163
6.	Inscription	166
6.1	Non inscription justifiée après bilan prétransplantation	166
6.2	Révision collégiale des motifs de non-inscription	175
6.3	Critères d'inscription préemptive	176
6.4	Conclusions de l'analyse de la littérature	178
6.5	Avis du groupe de travail	179
6.6	Recommandation HAS	179
7.	Indicateurs pour la mise en œuvre et le suivi de la recommandation	183
7.1	Indicateurs et critères de qualité du processus médical d'inscription sur liste nationale d'attente de transplantation rénale	183
7.2	Conclusions de l'analyse de la littérature	187
7.3	Avis du groupe de travail	188
7.4	Propositions d'indicateurs de suivi de la mise en œuvre de la recommandation HAS	189
8.	Validation	192
8.1	Avis de la commission	192
8.2	Adoption par le Collège de la HAS	192
	Tableaux d'analyse de la littérature	193
9.	Annexes	206
	Annexe 1. Méthode de travail	207
	Annexe 2. Recherche documentaire	210
	Annexe 3. Stades de la maladie rénale chronique	224
	Annexe 4. Répartition des organes prélevés sur donneurs décédés	225
	Annexe 5. Comorbidités	229
	Annexe 6. Principe de futilité	230
	Annexe 7. Un parcours entre dialyse et transplantation	233
	Annexe 8. Inscription sur liste d'attente : données internationales	234
	Annexe 9. Délai d'accès à la transplantation rénale	236
	Annexe 10. Profils des patients inscrits ou non sur la liste d'attente nationale	238
	Annexe 11. Disparités observées concernant l'inscription des patients sur la liste nationale d'attente	240
	Annexe 12. Score BODE	243
	Références	244
	Participants	270
	Remerciements	272
	Fiche descriptive	273

Abréviations et acronymes

aHR	<i>Hazard ratio</i> ajusté
ALAT	Alanine-Aminotransférase
ALD	Affection de longue durée
ARS	Agence régionale de santé
ASAT	Aspartate aminotransférase
CCNE	Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé
CIT	Contre-indication temporaire
CMV	Cytomégalovirus
DFG	Débit de filtration glomérulaire
DGOS	Direction générale de l'offre de soins
DSS	Direction de la sécurité sociale
EBV	Virus d'Epstein-Barr
ECG	Électrocardiogramme
EDTNA/ERCA	<i>European Dialysis and Transplant Nurses Association/European Renal Care Association</i>
ERBP	<i>European Renal Best Practice</i>
FEVG	Fraction d'éjection ventriculaire gauche
Gamma GT	Gamma glutamyl transpeptidase
HAS	Haute Autorité de Santé
HLA	Antigènes des leucocytes humains (<i>human leukocyte antigen</i>)
HR	<i>Hazard ratio</i>
HTLV1	Virus T-lymphotropique humain (<i>Human T cell Leukemia/Lymphoma Virus</i>)
IC₉₅ %	Intervalle de confiance à 95 %
IRC	Insuffisance rénale chronique
IRCT	Insuffisance rénale chronique terminale
IRTT	Insuffisance rénale chronique terminale traitée (par dialyse ou transplantation)
KDIGO	<i>Kidney disease – Improving global outcomes</i>
MTEV	Maladie thromboembolique veineuse
MRC	Maladie rénale chronique
NFS	Numération formule sanguine
NYHA	Classification fonctionnelle de l'insuffisance cardiaque par la <i>New York Heart Association</i>
OPTN	<i>Organ Procurement and Transplantation Network</i> (États-Unis)
PAL	Phosphatases alcalines
RBP	Recommandation de bonne pratique
RPC	Recommandation pour la pratique clinique
TCA	Temps de céphaline activée
TP-INR	Taux de prothrombine - <i>International Normalized Ratio</i>
UNOS	<i>United Network for Organ Sharing</i> (États-Unis)

USRDS	<i>United States Renal Data System</i> (États-Unis)
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VZV	Virus varicelle-zona

Glossaire

Autonomie. L'autonomie désigne la capacité des individus à s'autogouverner, c'est-à-dire à effectuer des choix sans être soumis à la volonté d'autrui (1).

Bienfaisance. La bienfaisance est entendue comme la capacité d'une intervention de santé à améliorer le bien-être de la personne à laquelle elle s'adresse. Ce principe vaut autant pour la personne à qui l'intervention s'adresse directement que pour l'ensemble des autres acteurs pouvant être affectés, comme les « aidants familiaux » (1).

Équipe de transplantation. Ensemble des professionnels exerçant dans une unité hospitalière autorisée pour l'activité de greffe. Dans ce texte de recommandation, sont considérés faisant partie de l'« équipe de transplantation », les professionnels qui concourent avec cette équipe à l'activité de greffe, même s'ils sont rattachés administrativement à une autre entité. Il peut s'agir, par exemple, d'un anesthésiste rattaché à un service d'anesthésie, mais concourant aux transplantations au sein du même établissement que l'unité de transplantation autorisée.

Néphrologue référent. Est néphrologue référent le néphrologue qui assure le suivi régulier du patient en lien avec le médecin traitant. Ce suivi peut être réalisé en cabinet libéral, en structures de dialyse ou dans une équipe hospitalière, avec ou sans unité de transplantation.

Non malfeasance. Le principe de non malfeasance correspond à la maxime *Primum non nocere* du serment d'Hippocrate (« Surtout ne pas nuire ») (1).

Principe de justice. Le principe de justice consiste à envisager au niveau de la société tout entière les conséquences de l'intervention de santé et de la consommation des ressources qu'elle implique (1).

Introduction

Maladie rénale chronique et transplantation rénale

Maladie rénale chronique

La maladie rénale chronique (MRC) est définie, indépendamment de sa cause, par la présence de lésions rénales ou par la baisse du débit de filtration glomérulaire estimé (DFG) à un niveau inférieur à 60 ml/min/1,73 m² pendant plus de trois mois (2). Elle est classée en cinq stades de sévérité croissante évaluée par le niveau de DFG (3) (Annexe 3).

Si la maladie rénale chronique est fréquente, l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) nécessitant un traitement de suppléance est nettement plus rare. Toutefois, les données épidémiologiques françaises sont encore trop parcellaires pour évaluer la proportion de patients passant du stade 4 au stade 5 de MRC (4). D'après les données épidémiologiques américaines, rapportées par les recommandations du KDIGO (5), environ 0,4 % de la population adulte générale présente une MRC de stade 4, et 0,1 % une MRC de stade 5 (soit 1 patient sur 4 qui évolue vers le stade 5).

La transplantation rénale¹ concerne exclusivement les personnes en insuffisance rénale terminale (stade 5 : DFG < 15 ml/min/1,73 m²). Toutefois, du fait des délais nécessaires au processus d'inscription (de l'information au bilan prétransplantation) et de l'attente sur liste, le parcours du patient nécessite d'être anticipé avant le stade 5.

La transplantation rénale et la dialyse constituent les différentes options disponibles pour le traitement de suppléance de la maladie rénale chronique de stade 5.

En 2013, en France, 76 187 personnes étaient en traitement de suppléance dont 42 501 (56 %) en dialyse et 33 686 (44 %) porteuses d'un greffon rénal fonctionnel, soit 3,6 % de plus qu'en 2012 (7). La même année, 70 900 patients en IRCT étaient pris en charge par le régime général d'assurance maladie, soit une progression de 3,2 % de patients entre 2011 et 2013 (8). Le montant des dépenses remboursées par l'assurance maladie en France en 2013 au titre de l'IRCT était estimé à 3,8 milliards d'euros, dont 0,6 milliard attribué aux transplantations rénales et à leur suivi. Ces dépenses étaient en augmentation de 4,4 % entre 2011 et 2013 (8).

Transplantation rénale

La transplantation rénale représentait 60,3 % de la totalité des transplantations réalisées en France en 2014 (9).

En 2014, en France, 3 232 transplantations rénales ont été réalisées (+ 5,1 % par rapport à 2013), dont 3 142 (97 %) auprès d'adultes (7).

L'âge moyen des personnes greffées était de 52,7 ans ± 15,7 (44,3 ± 15,6 ans en cas de donneur vivant) ; les personnes de plus de 70 ans représentaient 10 % des personnes greffées ; 117 personnes de plus de 75 ans ont été greffées en 2014 (+ 32 % par rapport à 2013) ; l'âge maximum était de 79 ans pour les patients greffés avec donneur vivant (7).

Les transplantations rénales réalisées comprenaient (7) :

- 432 (15,9 %) transplantations préemptives parmi les primo-transplantations ; cette proportion est plus élevée en cas de donneur vivant (37 % des primo-transplantations avec donneur vivant sont préemptives) (7) ; l'accès à la greffe préemptive représentait 3 % des 83 769 nouveaux patients en IRCT sur la période 2002-2013 (variant de 0 à 8 % selon les régions tout âge confondu et jusqu'à 0 % à 23,2 % selon les régions pour les patients de moins de 60 ans) (10) ;

¹ Dans cet argumentaire, les termes « greffe » ou « transplantation » sont utilisés comme stricts synonymes. Pour une analyse de ces deux termes en tant que représentations des patients, voir l'enquête de Danion-Grillat (6).

- 512 (15,8 %) retransplantations (plus de 20 % dans 3 régions, données 2013 (10)) ;
- 514 (16 %) transplantations à partir de donneurs vivants (soit une augmentation de 28 % par rapport à 2013) ;
- 151 (4,6 %) transplantations combinées avec la transplantation d'un autre organe, dont 70 rein-pancréas et 63 foie-rein.

Thème et contexte d'élaboration de la recommandation de bonne pratique

Saisine

Ce thème de recommandation a été inscrit au programme de la Haute Autorité de Santé (HAS) suite à la saisine du ministère des Affaires sociales et de la Santé par l'intermédiaire de la Direction générale de l'offre de soins (DGOS) associée à la Direction de la sécurité sociale (DSS).

Cette demande fait suite à la recommandation de santé publique de la HAS sur l'analyse des possibilités de développement de la transplantation rénale en France (11) qui proposait notamment de mettre en œuvre deux actions pour réduire les inégalités d'accès à la transplantation rénale en France :

- *« l'élaboration d'un document de référence expliquant les modalités de prise en charge de l'IRCT et indiquant les limites, les bénéfices et les risques de chaque modalité de traitement ;*
- *l'élaboration de recommandations visant à organiser le processus de décision d'accès à la liste d'attente d'une transplantation rénale, à préciser les modalités et les critères d'inscription des patients approchant du stade terminal de l'IRC, ainsi que la révision périodique des motifs de non-inscription. »*

Plus largement, cette demande s'inscrit dans le cadre du Plan Greffe 2012 (12) et fait suite à plusieurs instructions du ministère aux agences régionales de santé (ARS). Le ministère demande aux ARS de mettre en œuvre des plans d'actions permettant de *« proposer, le plus tôt possible, à l'inscription sur la liste d'attente de greffe, les patients dialysés (et éventuellement en pré-dialyse) qui sont éligibles à la transplantation »* (13, 14).

Au travers de cette recommandation de bonne pratique, le demandeur souhaite *« l'élaboration d'une stratégie commune concernant les critères d'accès au bilan prétransplantation et à la liste d'attente [permettant] davantage d'équité et de transparence dans l'accès à la greffe, ce qui est souhaité par les patients. En outre, il serait possible, grâce à ces travaux, de mieux organiser la phase du bilan de pré-transplantation. »*

Contexte d'élaboration et champ de la recommandation

Suite aux travaux d'évaluation médico-économiques publiés en 2012 et 2014 par la HAS, la transplantation rénale est considérée, pour les patients pour lesquels la greffe est indiquée, comme le traitement de suppléance le plus efficace, plus efficace et moins coûteux que les autres stratégies de dialyse évaluées, quel que soit l'âge (15, 16).

Or, son développement est contraint par le manque de disponibilité de greffons, cette situation structurelle s'aggravant puisque le nombre de nouveaux inscrits sur la liste d'attente de transplantation augmente régulièrement depuis 2000 (17), alors que le nombre de reins prélevés sur des personnes décédées est relativement stable (7, 18).

Par ailleurs, au moment de la saisine, de fortes disparités sur l'accès à la liste d'attente et à la transplantation étaient observées selon l'âge, les comorbidités, le genre et les régions (19, 20).

Dans un tel contexte, le rapport annuel du registre français des traitements de suppléance de l'insuffisance rénale chronique du Réseau Épidémiologie Information Néphrologie (Réseau REIN) remarque que *« la sélection des malades en vue d'une greffe rénale est un processus délicat et*

sensible, qui inclut [3 étapes] l'évaluation des indications et des contre-indications, l'inscription en liste d'attente et le système d'attribution des greffons » (19).

Le champ de la recommandation est circonscrit aux deux premières étapes qui constituent le processus d'accès à la liste d'attente, depuis l'information et l'orientation d'un patient en stade 4 ou 5 d'insuffisance rénale chronique vers une équipe de transplantation, jusqu'à son éventuelle inscription par cette équipe sur la liste nationale d'attente de transplantation rénale. Cette inscription concerne tous les patients candidats à une transplantation rénale, que celle-ci soit envisagée à partir d'un greffon issu de donneur vivant ou de donneur décédé (*Art. L. 1251-1 du Code de la santé publique*).

Le champ de la recommandation ne comprend pas le processus d'attribution des greffons, ni les conditions de la réévaluation et du maintien sur la liste nationale d'attente.

Toutefois, le processus d'accès à la liste d'attente et celui d'attribution des greffons étant étroitement liés, le cadre réglementaire et les règles françaises d'attribution des greffons sont présentés en Annexe 4.

Enjeux

L'enjeu de cette recommandation est de favoriser l'accès à la liste d'attente de transplantation rénale, étape préalable indispensable à l'accès à la greffe, en limitant les risques de perte de chance pour le patient, tant par une inscription trop tardive que par une 'non orientation inappropriée' vers un centre de transplantation.

Cette recommandation de bonne pratique est l'une des actions qui vise à la réduction des inégalités d'accès à la transplantation rénale en France.

Celles-ci s'inscrivent dans une problématique plus large concernant les inégalités sociales et territoriales liées à la prise en charge de l'IRCT. Toutefois, « *compte tenu des disparités régionales actuelles, l'accès à la liste d'attente doit être amélioré afin de respecter le principe d'équité d'accès à la transplantation* » et « *les patients doivent être informés de l'ensemble des options de traitement envisageables, notamment sur leur efficacité comparée et les risques associés* » (11).

Cet enjeu n'est pas seulement technique, mais aussi éthique du fait du déséquilibre entre le nombre de greffons disponibles et le nombre de personnes pouvant relever d'une indication de transplantation rénale (21). Les critères d'orientation des patients vers une équipe de transplantation et d'inscription sur liste d'attente font l'objet de débats, notamment entre des positions égalitaristes défendant l'égal accès de chacun à la liste dès lors qu'il peut avoir un bénéfice individuel de la greffe comparativement à la dialyse et des positions utilitaristes pour un accès à la greffe maximisé au regard de l'ensemble de la population en IRCT, du fait de la contrainte liée au manque de greffons disponibles (22).

L'enjeu de cette recommandation nécessite donc de trouver un équilibre entre le principe de justice selon lequel toute personne qui pourrait obtenir un bénéfice en termes de santé par la transplantation devrait avoir une égale opportunité de recevoir un greffon et le principe d'utilité selon lequel tout greffon devrait être transplanté chez un patient pour lequel l'estimation de la survie du greffon et celle du patient sont les plus longues.

Objectifs d'amélioration des pratiques professionnelles

L'impact de la recommandation de bonne pratique attendu par le demandeur est une harmonisation entre les différentes régions françaises des pratiques professionnelles d'inscription sur la liste d'attente selon les profils des personnes en IRCT et une réduction du délai d'inscription.

L'objectif principal de ce travail est de définir les critères d'orientation du patient vers une équipe de transplantation et les critères d'inscription sur la liste nationale d'attente de transplantation rénale, afin d'harmoniser, sur l'ensemble du territoire national, le processus médical permettant de juger de

l'opportunité d'inscrire un patient sur cette liste et d'évaluer la qualité de ce processus d'accès à la liste nationale d'attente.

Ce processus tiendra compte de la pertinence des soins, préoccupation nécessaire pour éviter des consultations ou actes ou examens inutiles, notamment dans le cadre du bilan prétransplantation.

L'objectif secondaire est de proposer aux patients et professionnels de santé une information structurée et comparée à la dialyse concernant l'efficacité et les risques associés à la transplantation rénale, à partir de donneurs vivants ou décédés, éventuellement avec greffons à critères élargis, afin de favoriser les prises de décision médicale partagée avec le patient.

Questions retenues – Questions non retenues

Les questions cliniques ou organisationnelles retenues dans le cadre de cette recommandation sont les suivantes :

Information

- Quelles sont les étapes du parcours du patient durant lesquelles l'information et les échanges bilatéraux nécessitent d'être structurés afin de favoriser les prises de décision partagée avec le patient ?
- Quels sont les éléments d'information à partager entre le patient et les équipes médicales ?
 - Bénéfices et risques de la transplantation rénale comparativement à la dialyse, en termes de qualité de vie et de survie, prenant en compte l'estimation du bénéfice net entre transplantation ou dialyse ;
 - Bénéfices attendus et risques consentis par le patient, susceptibles d'impacter la décision ;
 - Éléments à transmettre au patient et aux médecins qui le suivent en cas de refus d'inscription sur la liste d'attente, afin de favoriser un recours auprès d'une seconde équipe de transplantation.

Orientation

- Quelles sont les situations ou profils cliniques :
 - où il est justifié que le patient ne soit pas adressé à une équipe de transplantation (motifs de non orientation) ?
 - où il est inapproprié que le patient n'ait pas été orienté vers une équipe de transplantation (perte de chance) ?

Bilan prétransplantation

- Quel est le contenu du bilan prétransplantation prescrit pour toute personne définitivement intéressée par le parcours vers la transplantation rénale (hors examens liés aux antécédents ou comorbidités spécifiques de la personne) ?
- Comment formaliser la coordination entre le néphrologue ayant suivi l'évolution de la maladie rénale (néphrologue référent) et le néphrologue de l'équipe de transplantation pour réduire le délai d'accès à la liste nationale d'attente ?

Inscription sur la liste nationale d'attente

- Quelles sont les situations où il est justifié de ne pas inscrire le patient (motifs de contre-indication médicale dans le registre du Réseau Epidémiologie, Information, Néphrologie) ?
- Sur quels critères, notamment à partir de quel débit de filtration glomérulaire, est-il justifié d'inscrire le patient en le plaçant d'emblée en contre-indication temporaire d'attribution de greffons (primo-transplantation ou patient greffé avec greffon non fonctionnel) ?

Stratégie de mise en œuvre de la recommandation

- Quels sont les critères de qualité ou les indicateurs sur lesquels les professionnels peuvent évaluer leur pratique et construire un plan d'action d'amélioration du processus médical d'inscription sur la liste nationale d'attente ?
- La révision collégiale des motifs de non-inscription au sein d'une équipe ou d'un réseau peut-elle améliorer la qualité du processus d'accès à la liste ?

La recommandation ne traitera pas des points suivants :

- il n'est pas envisagé de questions spécifiques aux modalités administratives d'inscription sur la liste nationale d'attente de transplantation rénale, dans la mesure où il existe un cadre réglementaire français qui précise ces modalités (cf. 2.2.1) ;
- l'accès de la transplantation en aval de l'inscription sur la liste d'attente ne sera pas traité (conditions de maintien sur la liste ou règles d'attribution du greffon). Les règles d'attribution des greffons de donneurs décédés utilisées en 2014 en France sont rappelées en Annexe 4 ;
- il n'est pas envisagé de volet économique dans le cadre de cette recommandation de bonne pratique, dans la mesure où ces aspects ont été évalués dans le cadre de la recommandation de santé publique publiée en 2014 par la HAS (16). En 2012, les montants facturés pour les étapes préalables à la transplantation (recherche d'un donneur compatible, prélèvement de l'organe et coordination de l'ensemble du processus de pré-transplantation) s'élèvent de 13 835 € à 20 050 € pour un donneur cadavérique à 13 602 € pour un donneur vivant (23).

Patients concernés

Cette recommandation concerne les patients adultes (> 18 ans) avec maladie rénale chronique de stade 4 ou 5, déjà dialysés ou non.

La transplantation rénale concerne exclusivement les personnes en insuffisance rénale chronique terminale (MRC de stade 5 : DFG < 15 ml/min/1,73 m²). Toutefois, du fait des délais nécessaires au processus d'information et d'accès à la transplantation rénale, lorsqu'un traitement de suppléance est envisagé, il est proposé de préparer le traitement de suppléance un an avant la date anticipée, notamment pour les patients en insuffisance rénale sévère (stade 4 : 15 ≤ DFG ≤ 29) (2).

La population pédiatrique n'a pas été incluse, après avis des parties prenantes et du demandeur, qui confirment de manière convergente que les pratiques d'inscription sur la liste sont peu divergentes entre les équipes pédiatriques et que l'accès à la transplantation pour la population pédiatrique est nettement plus systématique et rapide que pour la population adulte.

Les facteurs associés à l'inscription sur liste d'attente étant l'état de santé, mais également l'âge, le genre et certains facteurs sociaux (niveau d'études, statut professionnel) (19, 20), ces éléments seront pris en compte si les données publiées le permettent. L'enjeu de l'accès à la transplantation pour les personnes de plus de 65 ans est un enjeu important, notamment au regard de l'évolution démographique attendue de la population française dans les années à venir.

Concernant l'état de santé, les sous-groupes de patients étudiés seront ceux pour lesquels les comorbidités ou incapacités associées à la MRC sont les plus fréquentes (diabète, maladies cardiovasculaires, obésité, incapacité à la marche autonome, maladies respiratoires, cancer) (cf. Annexe 5).

Professionnels concernés

Les professionnels de santé directement concernés par le processus d'accès à la liste nationale d'attente de transplantation rénale sont les suivants :

- néphrologue exerçant en libéral et en service ou centre de dialyse, en établissement de santé public, privé d'intérêt collectif ou privé à but lucratif ;
- néphrologue exerçant en service de transplantation ;
- chirurgien urologue ou autre chirurgien pratiquant une activité de transplantation ;
- anesthésiste-réanimateur.

Les autres professionnels de santé également concernés par l'information du patient délivrée à l'une ou plusieurs étapes du processus d'accès à la liste nationale d'attente de transplantation rénale sont principalement :

- médecin généraliste ;
- médecin interniste ;
- infirmier, notamment en charge de l'éducation thérapeutique du patient ;
- psychologue.

Les autres disciplines médicales fréquemment associées au bilan prétransplantation sont :

- diabétologie ;
- cardiologie ;
- pneumologie ;
- gériatrie.

1. Enjeux éthiques

Ce chapitre a pour objectif, avant de débattre et de définir des critères d'inscription, de prendre connaissance et de débattre des enjeux éthiques liés à l'inscription sur liste d'attente de transplantation rénale.

1.1 Questions éthiques soulevées par l'inscription sur liste d'attente

Lors de la recherche documentaire (cf. Annexe 2), il est apparu que la majorité des articles évoquant les questions éthiques liées à l'activité de transplantation rénale s'intéresse aux questions liées aux prélèvements et au consentement, aux dons, notamment vivants et aux conditions d'attribution des greffons, mais non à l'accès à la liste d'attente de transplantation, ce que confirment certains auteurs (24-26).

Notamment, les recommandations de l'*American Medical Association*, publiées en 1995 ne s'intéressent formellement qu'aux conditions éthiques liées à l'attribution des greffons (27), même si certains principes pourraient s'appliquer à l'accès à la liste d'attente.

De même, si les principes directeurs de l'OMS sur la transplantation, actualisés en 2010 (28), rappellent l'importance du consentement avant prélèvement, la nécessité de la gratuité du don, l'adéquation de la « *rémunération ne dépassant pas le montant justifié par les services rendus* », et la nécessité d'une attribution des organes « *dictée par des critères cliniques et éthiques et non pas par des considérations financières ou autres* », ces principes n'évoquent pas l'accès à la liste d'attente.

Le conseil de l'Europe, en 2002, a établi un protocole additionnel à la Convention sur les Droits de l'Homme et la Biomédecine relatif à la transplantation d'organes et de tissus d'origine humaine (29). Ce protocole s'applique à la transplantation d'organes et de tissus d'origine humaine pratiquée dans une finalité thérapeutique ; la liste d'attente y est spécifiée : « *les organes [...] sont attribués uniquement à des patients enregistrés sur une liste d'attente officielle, selon des règles transparentes, objectives et dûment justifiées à l'égard des critères médicaux. [...] Le receveur ainsi que, le cas échéant, la personne ou l'instance appelée à autoriser la greffe sont informés au préalable de manière adéquate du but et de la nature de la greffe, de ses conséquences et de ses risques, ainsi que des alternatives à l'intervention.* » (29).

Plusieurs articles d'auteurs français évoquent également les questions liées à l'identité personnelle du receveur et des représentations sociales de la greffe de manière générale (30-32).

Toutefois, certaines publications abordent spécifiquement les enjeux liés à l'inscription sur liste, décrits ci-dessous et classés selon les quatre principes de Beauchamp et Childress (33), comme proposé dans le guide méthodologique relatif à l'évaluation des aspects éthiques, publié par la HAS (1). D'autres principes, identifiés dans la littérature ou par le groupe de travail, notamment les principes de double effet et de « futilité », ont également fait l'objet d'un développement.

1.1.1 Principe d'autonomie

Les publications abordent le principe d'autonomie du patient à plusieurs étapes de son parcours d'accès à la transplantation, notamment aux moments :

- de s'engager, ou non, vers un bilan prétransplantation (34) ;
- d'être inscrit, ou non, sur liste d'attente (35) ;
- d'accepter, ou non, de recevoir un greffon à critères élargis. Ce consentement est recueilli dans certains pays pour tout patient au moment de l'inscription sur liste d'attente, comme en France (consentement éclairé) (36) et dans d'autres pays uniquement dans certaines conditions. En France, le consentement écrit du patient est exigé, en 2015, uniquement dans le cadre de

protocoles spécifiques définis par l'ABM (transplantation avec donneur décédé après arrêt circulatoire) (37, 38) ou pour les transplantations effectuées dans le cadre d'un protocole de recherche biomédicale ;

- de la transplantation.

Lors d'un rapport antérieur de la HAS (15), les participants avaient identifié d'autres questions en lien avec le principe d'autonomie : liberté du patient d'être inscrit sur la liste nationale d'attente par l'équipe de son choix ; importance de l'information des patients en amont de la transplantation sur la possibilité de recevoir un greffon à critères élargis ; liberté d'attendre plus longtemps un greffon de qualité optimale.

Plusieurs auteurs rappellent que l'information du patient est une étape primordiale de l'accès à la liste d'attente (39), et indispensable à une décision médicale partagée, qui permet au patient une pleine autonomie de décision (40). Un temps d'échanges et de délibération privilégiés entre le médecin et le patient, permet à ce dernier de « *prendre en toute conscience « sa » bonne décision, en l'aidant notamment à évaluer le rapport bénéfice/risque qui s'applique à sa situation médicale, en tenant compte de ses enjeux personnels* » (35). Plus largement, la prise en compte par une équipe interdisciplinaire des facteurs biologiques et médicaux, mais également psychologiques et sociaux que rencontre le patient est nécessaire pour permettre au patient d'améliorer sa qualité de vie, notamment sa capacité d'autodétermination, de contrôle et de responsabilité sur sa propre vie (41).

Une étude de cohorte, déjà ancienne, effectuée à partir du registre américain USRDS et d'un questionnaire soumis à 4 025 patients incidents en dialyse en 1996-1997, avait montré une association entre taux de transplantation et modalités de prise de décision au moment du choix du type de dialyse à mettre en œuvre (42). Après ajustement sur les différentes covariables (comorbidités, âge, modalité de dialyse) le taux de transplantation restait positivement associé à l'autonomie du patient dans les décisions au moment de la mise en œuvre de la dialyse : les taux de transplantations étaient de 103 pour 1 000 patients-années pour les patients considérant avoir pris la décision eux-mêmes (RR 1,44 [1,07-1,93]), 88‰ lors de décision partagée (RR = 1,53 [1,15-2,04]) et de 41‰ pour les patients déclarant que la décision avait été prise par l'équipe médicale (RR=1, catégorie de référence) (42).

Les conditions d'un choix libre et éclairé en vue d'un engagement vers le processus d'accès à la transplantation sont également rapportés par certains auteurs (capacité de compréhension relative aux traitements, de leurs bénéfices et risques, capacité à prendre une décision en dehors de toute pression) (43).

1.1.2 Principes de bienfaisance et de non malfeasance

Ensemble, ces deux principes permettent de rendre compte de toutes les conséquences positives et négatives de l'intervention pour les individus qu'elle vise directement ou indirectement (1). Ils contiennent l'évaluation de la balance bénéfice/risque détaillée dans les chapitres suivants (cf. section 3.4).

Pour certains auteurs, c'est au niveau du principe de bienfaisance que se situe la question éthique principale inhérente à la transplantation (44). En effet, aux questions éthiques liées à l'équité de l'attribution des greffons et à la légitimité du don, des réponses techniques ont été mises en œuvre. Toutefois, indépendamment de la pertinence de ces solutions techniques persistent des dilemmes éthiques, liés à l'incessante demande de réparer des vies à tout prix (*to salvage* et non *to save*). Or le patient et le médecin interprètent différemment ce qui est un « succès ». Le médecin tend à considérer qu'il s'agit d'un succès si le statut physiologique est maintenu, le patient si sa qualité de vie est restaurée à son niveau antérieur (44). Toutefois, plusieurs enquêtes anthropologiques montrent que si la transplantation permet d'allonger la vie, celle-ci est toutefois radicalement modifiée et n'est pas restaurée à la « normale », du fait du suivi médical indispensable, des effets secondaires des traitements immunosuppresseurs et des enjeux liés au don/contre-don, plus ou moins marqués selon l'environnement culturel du patient (45). La notion de « poids de la maladie »,

dans laquelle sont prises en considération la mortalité, la morbidité, la détresse psychologique et les situations de handicaps induites, est proposée par certains auteurs pour aider à la décision partagée avec le patient (46). D'autres auteurs considèrent que les bénéfiques du traitement ne devraient pas être évalués sur les seuls critères biologiques, mais également en termes de qualité de vie (41).

1.1.3 Principe de justice

► Sélection des candidats potentiels à une transplantation de rein : équilibre entre équité, efficacité et utilité

Au 1^{er} janvier 2014, il était comptabilisé sur la liste d'inscription nationale, hors contre-indication temporaire, 2 candidats inscrits par greffon rénal transplantable (7).

Du fait du déséquilibre entre le nombre de greffons disponibles et le nombre de personnes pouvant relever d'une indication de transplantation rénale, l'accès à la transplantation, dont l'une des premières étapes est l'accès à la liste d'attente de transplantation, comporte des enjeux éthiques qui ont fait l'objet d'un avis du Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé (CCNE) en France, en 2011 (21).

Il est important de distinguer l'équité d'accès à la liste d'attente de transplantation et l'équité d'accès à la transplantation en elle-même (47). En effet, ces deux étapes sont distinctes et, dans la plupart des cas, contrôlées par des mécanismes distincts. Dans la plupart des pays, des processus complexes d'attribution des greffons existent et tendent à réduire le mieux possible l'iniquité d'accès à la transplantation pour les patients inscrits sur liste d'attente. En revanche, les décisions d'accès à la liste sont en général le fait de décisions médicales isolées ou prises localement, pouvant entraîner des disparités régionales ou nationales bien documentées (47).

Le déséquilibre structurel entre la demande de transplantation et l'offre de greffons (21) nécessite de trouver un équilibre entre le principe de justice et le principe d'utilité. Selon le principe de justice, toute personne qui pourrait obtenir par la transplantation, à l'échelle individuelle, un bénéfice en termes de santé, devrait avoir une égale opportunité de recevoir un greffon (équité, égalité de traitement), alors que selon le principe d'utilité, à l'échelle collective, tout greffon en tant que ressource limitée devrait être transplanté chez un patient pour lequel l'estimation de la survie du greffon et celle du patient sont les plus longues (22), ce qui entraîne alors une sélection restrictive sur la liste d'attente des patients pour lesquels la durée de vie probable, notamment du fait d'un âge avancé, sera inférieure à la survie attendue du greffon.

Or plusieurs auteurs, dont l'Agence de la biomédecine, remarquent qu'aussi longtemps que persistera le déséquilibre entre l'offre possible de transplantation et la demande, persistera une contradiction entre l'utilité (distribution la plus efficace en survie et qualité de vie totale gagnée pour tous les patients, sans greffons inutilisés, dans une perspective collective de société) et l'équité (égalité des chances de survie/qualité de vie pour chaque patient individuellement) (48), contradiction qui peut être source de conflits entre les représentants de la société civile, les patients et les professionnels de santé (22).

Concernant les représentants de la société civile et les patients, aucune enquête identifiée n'a permis de recueillir leurs arguments pour étendre ou limiter l'inscription sur liste d'attente. Dans l'enquête sur les États généraux du rein (49, 50), les commentaires de patients sur la liste d'attente portaient principalement sur la difficulté à supporter les durées d'attente, jugées trop longues. La littérature ne permet pas de savoir si les patients ou les représentants de la société civile sont en France plutôt défenseurs d'une limitation de la liste d'attente pour que ceux inscrits soient rapidement greffés ou d'un élargissement de celle-ci au dépend d'un allongement éventuel de la durée d'attente de ceux déjà inscrits sur la liste.

Concernant les professionnels, quatre enquêtes permettent d'appréhender la manière dont la perception du manque de disponibilité des greffons modifie les pratiques professionnelles.

Une enquête publiée en 2011 sur les 10 centres du réseau Scandi-transplant a mis en évidence que 5 des responsables de centres de transplantation ne modifieraient pas leur décision d'inscrire ou non un patient selon la disponibilité des greffons, alors que les 5 autres ajusteraient leur décision si la liste d'attente était différente de la situation actuelle (51).

En France, une enquête, réalisée en 2004 auprès de 23 médecins directement impliqués dans la transplantation rénale dans 14 centres de transplantation français, a mis en évidence que 20 % d'entre eux déclaraient limiter les indications médicales de transplantation rénale au motif du manque de disponibilité des greffons, alors 43,5 % d'entre eux déclaraient avoir continué d'étendre leurs indications, indépendamment du nombre d'organes disponibles (52).

En Italie, une étude, réalisée en 2003 auprès de 104 étudiants en médecine dans le cadre de l'enseignement de néphrologie montre que ces deux principes peuvent être mis en balance différemment par un même professionnel pour un même patient, dans des situations différentes. Cette enquête réalisée à partir d'un cas clinique montre que la décision de transplanter ou non le patient varie considérablement selon le nombre de patients en attente sur la liste (76,2 % approuvent l'indication si il n'y a pas d'autres candidats vs 32,4 % si 10 autres candidats attendent). La concurrence liée à la liste d'attente augmente principalement l'incertitude de l'étudiant en vue d'inscrire ou non le patient et non le rejet d'emblée de l'indication (22,9 % vs 60,9 % d'étudiants incertains). Un étudiant sur 5 change d'avis s'il ne se place plus en tant que néphrologue du patient, mais en tant que néphrologue responsable de service, réduisant la prévalence d'opinions favorables à la transplantation (attitude plus utilitariste) (53).

La question est de savoir jusqu'à quel point le concept d'utilité doit-il être pris en considération au moment de l'inscription sur liste, et ce, indépendamment de sa prise en compte au niveau des règles d'attribution des greffons pour les patients inscrits sur liste (47). Le manque de disponibilité des organes doit-il influencer les pratiques, et notamment les indications des transplantations (35) ? Est-ce que toute personne susceptible de bénéficier d'une transplantation devrait être inscrite, alors que pour certaines personnes cela signifierait recevoir un espoir irréaliste d'être un jour greffée (47), notamment chez les personnes de plus de 65 ans (54) ?

Le manque de disponibilité des organes n'aurait pas entraîné, en France, de limitation des indications à la transplantation (35). Les résultats de la transplantation plaident actuellement pour une extension des indications, au nom du principe d'équité, ce qui accentue le déséquilibre entre le nombre de personnes inscrites et le nombre de personnes greffées et, de fait, les tensions éthiques rencontrées (35). Certains auteurs considèrent que les médecins ont à trouver le juste équilibre entre répondre au besoin individuel du patient et, simultanément, répondre au besoin concurrent des patients en attente sur liste au moment de décider d'inscrire ou non un patient sur liste d'attente (55). Face à l'inflation des listes d'attente dans de nombreux pays et à une proportion parfois élevée de patients inscrits mais inactifs, certains auteurs considèrent que les listes d'attente devraient être limitées aux patients susceptibles de recevoir raisonnablement un greffon (56). Le seuil de cette limitation devrait être décidé collectivement en tenant compte à la fois des besoins des patients nécessitant une transplantation et de la responsabilité sociétale de gestion de ressources rares, notamment au regard de la répartition des ressources dédiées à l'ensemble des soins à délivrer au sein du pays et de la place de la transplantation dans l'ensemble des soins à délivrer aux patients insuffisants rénaux (56).

De même, certains auteurs estiment que le principe d'efficacité doit être pris en considération au même titre que les principes d'équité et d'utilité, afin d'optimiser la répartition des organes et de réduire la liste d'attente (57). Leur réflexion part du constat que 20 % des personnes en attente sur liste sont en attente d'une retransplantation après perte de greffon, alors que dans le même temps, de nombreux patients décèdent avec un greffon fonctionnel, notamment parmi les personnes greffées âgées. Leur modèle montre qu'une réduction du nombre de pertes de greffons liées au décès par une attribution des greffons prenant en compte la correspondance entre la survie estimée du patient et celle du greffon optimiserait l'efficacité de la transplantation sur un plan collectif

(augmentation du nombre d'années de fonction rénale obtenues grâce à la transplantation), sans restreindre l'accès à la liste d'attente et donc à la transplantation des personnes âgées (57).

Le principe d'efficacité est également mis en avant dans les réflexions éthiques autour de projets de recherche concernant l'élaboration d'outils de quantification individuelle du risque global de rejet du greffon (« médecine personnalisée »), à partir de données scientifiques prenant en compte les facteurs biologiques, immunologiques, cliniques et psychosociaux (58). Au cours d'une enquête qualitative par entretiens semi-structurés menée auprès de 22 néphrologues québécois transplantateurs ou non, la tension éthique entre principe d'efficacité et principe d'équité est bien identifiée par les cliniciens. Ceux-ci expriment leur intérêt pour ces outils afin de les aider à améliorer le suivi individuel et les traitements immuno-suppresseurs post-transplantation, mais émettent des réserves quant à leur utilisation éventuelle pour décider si le patient peut ou non être inscrit sur liste d'attente. Cette étude montre bien que l'utilisation d'outils pronostiques ne supprimera jamais complètement l'incertitude du résultat pour un patient donné, et ne peut être qu'un élément de plus dans la décision, venant s'ajouter aux échanges avec le patient et au jugement clinique (58).

► **Précocité des inscriptions sur liste**

Les durées d'attente sur liste peuvent être longues, raison pour laquelle le CCNE propose que les inscriptions sur liste soient ouvertes « *de façon précoce aux patients pour leur donner la meilleure chance à une greffe* » et estime que « *l'inscription sur la liste d'attente ne doit cependant pas dépendre des équipes de dialyse, pour éviter tout conflit d'intérêt* » (21).

Par ailleurs, le CCNE souhaite que soit prise « *en compte la situation actuelle de retard d'inscription sur les listes d'attente. Avant même la nécessité de la substitution fonctionnelle le médecin référent devrait adresser le patient au centre de transplantation pouvant le prendre en charge pour que les examens nécessaires puissent être effectués sans délai et l'inscription réalisée au plus tôt, avant même le début du traitement de substitution pour les reins en particulier (avant la mise en dialyse, dans ce cas)* » (21).

Toutefois, l'inscription en vue d'une transplantation préemptive nécessite des règles nationales d'attribution des greffons qui prennent en considération de manière équilibrée le temps d'attente sur liste et l'efficacité, afin de garantir l'équité d'accès à la transplantation pour les personnes inscrites de manière préemptive ou celles déjà en dialyse (59), règles qui existent en France (cf. Annexe 4).

► **Légitimité ou non d'une nouvelle transplantation après échec ou complication d'une première transplantation**

Peut-on proposer une nouvelle transplantation à un patient ayant perdu un greffon devenu non fonctionnel ? Certains argumentent que les patients ayant déjà bénéficié antérieurement d'un don d'organe ont déjà eu leur tour et que les greffons disponibles devraient être proposés à des personnes de la liste n'ayant encore jamais été greffées. Toutefois, serait-il éthiquement acceptable de ne pas proposer une nouvelle transplantation à des patients ayant accepté une première transplantation avec organes à critères élargis ou ayant perdu leur greffon après 15 ou 20 ans de transplantation ? (60, 61). Cette question est toujours débattue en 2012 par certains auteurs anglo-saxons (62). Le consensus australien de 2014 conforte les positions prises aux USA depuis 1995 (27) et considère que l'inscription sur liste doit être fondée sur les besoins médicaux présents et le risque d'échec en cas de nouvelle transplantation, et non sur le fait d'avoir été ou non greffé précédemment (63).

D'autres auteurs s'interrogent sur la légitimité de l'inscription sur liste de transplantation rénale pour des patients ayant bénéficié de la transplantation antérieure d'un autre organe (64). Leur réflexion est fondée uniquement sur la comparaison entre les bénéfices et les risques de cette sous-population par rapport à la population en attente de transplantation, avec qui elle entre en concurrence directe pour l'accès aux greffons.

► **Légitimité ou non d'une transplantation si non observance du patient aux traitements**

Quelques articles évoquent la question du caractère éthique ou non d'une transplantation chez un patient connu pour ne pas suivre les traitements antérieurement prescrits (dialyse, ou traitement anti-rejet). Selon les articles les termes « observance », « adhésion » ou « *compliance* » sont utilisés pour décrire le suivi régulier, par le patient, du traitement prescrit. Dans la littérature identifiée, cette question n'est soulevée que dans le cadre d'une transplantation chez des jeunes adultes, avec donneur vivant (65), en vue d'une quatrième transplantation (61) ou dans le cadre de la mise en œuvre d'un programme en Guyane (66). Dans les trois cas cliniques cités, l'importance d'une information loyale et détaillée, ainsi que la nécessité de support social et psychologique pour le receveur et le donneur, le cas échéant, sont mises en exergue. Toutefois, les auteurs rapportant l'expérience guyanaise reconnaissent que la décision doit prendre en compte les réalités locales d'accès à ces supports. Ainsi, retarder une transplantation pour s'assurer dans un premier temps que le patient adhèrera à son traitement n'a pas les mêmes conséquences si le patient peut bénéficier de soutien social et psychologique parallèlement à la dialyse ou ne peut, pour des considérations notamment financières ou d'offre de soins, accéder ni aux interventions de soutien, ni à la dialyse (66). La balance bénéfique/risque est discutée en considérant non seulement le receveur, mais le receveur et le donneur vivant (65), ou le receveur et les autres candidats potentiels en cas de donneur décédé (61).

Certaines études, réalisées en post-transplantation, mettent en évidence la difficulté à distinguer de manière fiable les patients « adhérents » et les patients « non adhérents » au traitement (67-69). Elles concluent que mesurer la non adhésion de manière fiable nécessite de croiser les sources d'information, et ne peut reposer sur l'appréciation d'un seul professionnel (67). Certains auteurs attirent l'attention sur le risque de considérer certains groupes sociaux comme ayant un comportement de non adhérents, alors que leurs difficultés viennent d'une couverture sociale insuffisante pour réaliser l'ensemble des examens nécessaires (70). Enfin, l'enquête de pratique australienne montre que la « *non compliance* » est appréciée de manière très hétérogène par les néphrologues de ce pays (69).

► **Légitimité ou non de l'utilisation de l'indice de masse corporelle comme critère d'exclusion à la transplantation**

Certains auteurs (71) considèrent que l'utilisation isolée d'un seuil spécifique de l'indice de masse corporelle (IMC) comme contre-indication absolue relève de la discrimination, considérant qu'il existe une incertitude sur le moindre rapport bénéfique/risque pour les patients obèses comparativement aux patients non obèses et que, si la mesure de cet indice est facile, fixer un seuil au-delà duquel la transplantation ne l'est pas relève d'une décision arbitraire, pouvant être au détriment de patients ayant une faible masse grasse malgré un IMC élevé.

Les auteurs considèrent que cet indice ne doit pas écarter les patients du bilan prétransplantation (contre-indication absolue), mais peut être considéré comme critère de contre-indication relative couplé à d'autres facteurs de risque, mis en évidence par le bilan prétransplantation. Les auteurs considèrent légitime que le patient ait droit à un « processus d'appel » en cas de décision de ne pas le transplanter (71).

Les disparités de pratiques d'une équipe de transplantation à une autre, relatives au seuil au-delà duquel les patients ne sont plus considérés éligibles à la liste d'attente du fait d'un IMC élevé, soulèvent la question du respect du principe d'équité (72).

► **Légitimité ou non de l'exclusion à la transplantation des patients séropositifs au VIH**

Les recommandations européennes publiées en 2000 considéraient l'infection par le VIH comme une contre-indication absolue à la transplantation (73), ce qu'aucune recommandation ultérieure n'a confirmé. Certains auteurs considèrent depuis 2006 que l'exclusion de ces patients n'a plus de légitimité et ne devrait plus relever de questionnement éthique, puisqu'une étude comparative appariée réalisée chez l'ensemble des patients séropositifs greffés entre 1997 et 2004 aux États-

Unis, comparés aux receveurs séronégatifs d'un greffon issu du même donneur (n = 38), avait montré des taux de survie des greffons et des patients avec VIH similaires aux taux de survie des greffons et des receveurs séronégatifs (74).

► **Disparités d'accès selon les groupes sociaux**

Certains auteurs évoquent également le principe de justice face aux questions soulevées par les disparités d'accès à la liste de certains groupes sociaux, notamment au regard de la moindre fréquence d'inscription des femmes (75) et des pratiques d'inscription différentes selon la nationalité des patients (76, 77). En France, l'inscription sur la liste de patients étrangers est réglementée depuis 1994 (78) ainsi que les conditions de séjours en cas de maladie grave (79, 80).

1.1.4 Principe du double effet

Un article évoque le principe du double effet. Ce principe est évoqué dans le cadre de l'accès à la transplantation préemptive en posant la question du caractère éthique de proposer une transplantation préemptive sous couvert de sa plus grande efficacité, alors qu'il existe d'autres personnes en attente de transplantation, déjà dialysées (59).

Ce principe correspond aux situations où une action dont l'objectif est positif entraîne également des résultats négatifs. Il y a donc potentiellement conflit de valeur car proposer un greffon en vue d'une transplantation préemptive (ce qui est positif en termes d'efficacité) a aussi des effets négatifs (un patient dialysé devra attendre plus longtemps avant d'être greffé, ce qui transgresse partiellement le principe de justice). Se fondant sur l'analyse éthique proposée par Kochler (81), l'auteur considère que lors d'une action à double effet, l'action peut être jugée éthiquement acceptable si les quatre conditions suivantes sont réunies, car alors l'acte négatif est indirect et donc jugé moralement licite (59) :

- le principal objectif et l'action elle-même doivent être positifs ;
- le résultat négatif ne doit pas être intentionnellement recherché ;
- les conséquences négatives ne doivent pas être l'objectif de l'action, ni les résultats positifs être la conséquence, par cause à effet, du résultat négatif ;
- le but positif poursuivi doit être plus important que les conséquences négatives.

1.1.5 Principe de futilité

Une analyse de ce concept au sein de l'espace éthique de Lyon a été menée pour éclairer le groupe de travail (Annexe 6).

Si le principe de futilité est explicitement retrouvé dans le cadre des décisions relatives à la dialyse (82), aucune publication n'a été retrouvée utilisant ce concept dans le cadre de la transplantation rénale. Dans l'article relatif à la dialyse, la « *futility* » est définie comme un traitement qui n'apporte pas de bénéfice (manque d'effectivité et non pas manque de sérieux, comme pourrait le laisser penser la traduction française « futilité »). D'après l'auteur, cette définition rend légitime la décision d'un médecin de refuser de proposer un traitement inefficace, malgré les demandes du patient ou de sa famille (82).

On peut toutefois probablement rapprocher de ce principe les réflexions de certains auteurs qui s'interrogent :

- sur la pertinence de l'indication de transplantation pour certains patients inscrits, en constatant l'inflation des patients inscrits en liste d'attente d'emblée avec un statut inactif et ce sur de longues périodes (> 2 ans) (83) ;
- sur la légitimité de certaines demandes de patients. À partir d'une enquête qualitative effectuée en 2004 aux États-Unis auprès de 61 patients entre 70 et 80 ans, greffés ou en attente de transplantation, et des donneurs vivants associés, un auteur explore les obligations morales et

sociales qui entrent en jeu : désir de prolonger la vie au-delà des limites naturelles, légitimité du don et pression sociale lors de transplantations rénales chez des personnes de plus de 70 ans qui sollicitent un don de donneur vivant, notamment issu de la génération plus jeune (84).

1.2 Principes éthiques retenus par certains organismes en lien avec l'inscription sur liste d'attente de transplantation

Les recommandations européennes publiées en 2000 rappelaient le caractère inacceptable de toute discrimination à l'inscription sur liste fondée sur l'âge, le genre, la situation sociale ou l'origine ethnique (85).

1.2.1 France

En France, l'Agence de la biomédecine fonde toutes ses actions sur le respect des principes éthiques contenus dans les lois de bioéthique² (86, 87), transcrites dans les articles L1234-1 à l'article L1234-4 du Code de la santé publique en ce qui concerne la transplantation d'organes. Aucun principe éthique spécifique relatif à l'inscription sur liste nationale d'attente n'y est précisé. Toutefois, les principes de l'article premier de la Constitution française s'appliquent ici : la France « assure l'égalité devant la loi de tous les citoyens sans distinction d'origine, de race ou de religion ».

1.2.2 Eurotransplant

Les principes éthiques sur lesquels se fonde Eurotransplant³ pour l'activité de transplantation sont décrits quasi exclusivement pour le prélèvement et l'attribution des greffons. Concernant l'inscription sur liste, il est précisé dans leur charte éthique que les patients sont acceptés sur liste d'attente à partir de critères médicaux (indication, besoin, urgence) acceptés et transparents.

1.2.3 Royaume-Uni

La réglementation du *National Health Service* (NHS) relative à la « sélection » des patients en vue de la liste d'attente et l'attribution des greffons⁴ rappelle qu'il y a globalement deux approches pour décider qui est éligible à la liste d'attente :

- inscrire toute personne qui pourrait obtenir un bénéfice *via* la transplantation ;
- restreindre l'accès à la liste de sorte que les personnes inscrites aient un espoir/une attente (*expectation*) raisonnable de recevoir un greffon.

La première approche permet à tout patient susceptible de tirer un bénéfice de la transplantation d'avoir une chance de recevoir un greffon et permet de refléter de manière plus précise les besoins de transplantation. Elle met en lumière l'importance du manque de disponibilité du greffon. Toutefois, avec cette approche, de nombreux patients inscrits n'auront aucune chance réaliste de recevoir un greffon.

Les discussions au Royaume Uni avec des groupes de patients ont montré qu'une majorité d'entre eux préfèrent la seconde approche. Ainsi, les critères d'éligibilité à la liste d'attente ont été développés en balançant le principe d'égal accès à la liste d'attente avec le bénéfice que le don d'une ressource rare peut apporter aux patients individuels.

La réglementation confie aux sociétés savantes le soin de définir les critères d'orientation vers une équipe de transplantation et de sélection sur liste d'attente et demande, sauf cas urgent, que la

² Cf. Site de l'ABM : <http://www.agence-biomedecine.fr/Nos-valeurs-dans-l-action,34> (consulté le 22 juillet 2014)

³ Cf. Site d'Eurotransplant : <https://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=ET-Ethical-Charter.pdf> (consulté le 10 octobre 2014).

⁴ http://www.odt.nhs.uk/pdf/introduction_to_selection_and_allocation_policies.pdf (consulté le 10 octobre 2014)

décision d'inscrire ou non le patient soit prise après discussion avec le patient et d'autres professionnels de santé (chirurgiens, médecins, anesthésistes, coordinateurs de transplantation et, parfois, psychiatres). Si le patient le juge utile, sa famille et son partenaire peuvent être impliqués dans le processus de décision. La réglementation constate que la décision est prise le plus souvent au cours d'une réunion pluridisciplinaire (composition non fixée).

Ces mesures sont prises afin de respecter l'équité entre les patients : un candidat potentiel à la transplantation doit avoir le même accès à la liste nationale d'attente, quel que soit le centre qui effectue son bilan prétransplantation.

1.2.4 États-Unis

Le comité d'éthique de l'OPTN/UNOS propose un document d'information pour stimuler les discussions sur ce sujet important qu'est l'évaluation de l'éligibilité du patient à la transplantation, tout en précisant qu'il ne s'agit pas de règles normatives (*policy*) (88). Ces considérations générales sont décrites ci-dessous.

- Les candidats potentiels doivent être examinés individuellement, même si les établissements sont encouragés à développer leurs propres recommandations, qui ne doivent en aucun cas comporter une discrimination ethnique.
- Alors que le comité d'éthique ne recommandera pas de limite d'âge arbitraire, ni de limite liée aux comorbidités, ses membres sont généralement d'accord pour considérer que l'indication d'une transplantation doit être discutée avec attention lorsque l'espérance de vie raisonnable avec un greffon fonctionnel, fondée sur des facteurs tels que l'âge et les comorbidités, est significativement plus courte que la durée de vie estimée raisonnable de l'organe transplanté.
- Le comité d'éthique considère qu'un patient de la liste d'attente ne peut être exclu sur la seule base d'un comportement antérieur qui entraîne une perte de fonction d'un organe (ex. alcool, tabac, drogue, troubles alimentaires, autres troubles du comportement).
- Il est difficile d'utiliser des mesures extensives de *non compliance*/adhésion à un traitement pour accepter un candidat, d'autant que les professionnels de santé en jugent le plus souvent de manière subjective. Toutefois, l'indication de transplantation doit être envisagée de manière très prudente lorsqu'un patient a fait preuve de *non compliance* de manière sérieuse, régulière et documentée à un traitement en cours ou antérieur.
- Le comité d'éthique reconnaît l'importance du principe de justice lorsqu'il s'agit d'inscrire un patient en vue d'une retransplantation. La perte de greffon immédiate ou précoce est particulièrement péjorative, mais la probabilité d'une survie à long terme par le biais d'une transplantation répétée est à prendre sérieusement en considération.
- La possibilité de thérapies alternatives doit être pleinement pesée. Dans certaines situations, la transplantation peut être retardée ou évitée par l'utilisation judicieuse d'autres alternatives médicales ou chirurgicales.

1.2.5 Australie

En Australie, un consensus d'experts a été mené en 2009 avec pour objectif de développer des critères nationaux uniformes d'éligibilité, qui permettent d'assurer transparence et équité en vue de l'inscription sur liste d'attente de transplantation (tout organe) et de développer des protocoles nationaux d'attribution de greffons, alors que les procédures initiales étaient locales (Tableau 7) (63). Ce consensus s'est fondé sur les principes décrits ci-dessous :

- Les décisions concernant l'éligibilité des patients ou l'attribution des greffons ne prennent pas en compte les facteurs suivants, éthiquement non pertinents (*ethically irrelevant*) : race, religion, genre, statut marital, orientation sexuelle, statut social, capacité à payer, besoin de transplantation lié à un comportement antérieur, lieu de résidence, âge (excepté le cas où l'âge peut affecter les résultats).

- Les décisions concernant l'éligibilité des patients ou l'attribution des greffons prennent en compte les facteurs suivants, éthiquement pertinents (*ethically relevant*) : urgence relative du besoin de transplantation, facteurs médicaux qui affectent la probabilité de succès (exemple : compatibilité tissulaire), sévérité relative de la maladie et incapacités, durée relative sur la liste d'attente, probabilité que le patient suivra (sera en capacité de suivre) les traitements nécessaires après la transplantation.

1.3 Les recommandations de bonne pratique : des propositions

Les recommandations de bonne pratique « *sont définies dans le champ de la santé comme des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données. Elles ne sauraient dispenser le professionnel de santé de faire preuve de discernement dans sa prise en charge du patient, qui doit être celle qu'il estime la plus appropriée, en fonction de ses propres constatations et des préférences des patients.* »

Certains promoteurs de recommandations de bonne pratique spécifiques à la transplantation rénale font preuve de grande prudence devant le risque d'une utilisation systématisée des recommandations de manière identique pour tous les patients (47). Ainsi, certains rappellent que leurs recommandations sont rédigées afin de fournir information et aide au processus de décision, mais n'ont pas pour objectif de fixer des règles (89) ou des protocoles de soins standardisés à appliquer à tous les patients (90). Au Royaume-Uni, certains auteurs rappellent l'importance des recommandations qui permettent de faciliter les prises de décisions par les cliniciens, engendrant également une plus grande harmonisation des pratiques de manière collective, mais précisent par ailleurs que la décision de suivre la recommandation pour un patient donné doit tenir compte des souhaits de celui-ci, du contexte local de ressources et d'expertise et de l'expérience du praticien (47).

Afin de nuancer le libellé de certaines recommandations, certaines recommandations effectuées avec la méthode GRADE différencient :

- les pratiques « recommandées », « *qui impliquent pour les professionnels que la plupart des patients devraient recevoir ce type de prise en charge* » ;
- les pratiques « suggérées », « *ce qui laisse entendre que des choix différents sont appropriés pour différents patients* » (91).

Dans une perspective de patients, une pratique « recommandée » signifie que la plupart des patients souhaiteraient recevoir cette action de soins et que peu la refuseraient ; une pratique « suggérée » signifie que la majorité des patients souhaiteraient recevoir cette action, mais que beaucoup ne le souhaiteraient pas (90).

1.4 Conclusion de l'analyse de la littérature

Dans la littérature identifiée, les questions éthiques liées à la liste d'attente de greffe rénale s'effacent largement devant les questions qui traitent directement de la greffe. À chaque fois, il s'agit d'invoquer, outre la gratuité, les principes de respect de l'autonomie, de bienfaisance et de non-malfaisance (impliquant la prise en compte des représentations et de l'identité personnelle des receveurs) prolongés par les principes de justice (équité) et, enfin, d'utilité.

Toutefois, certains articles, très majoritairement issus de la réflexion d'équipes médicales (néphrologie, santé publique et anesthésie) plus que de travaux en sciences humaines, s'intéressent spécifiquement à l'accès à la liste d'attente, car elle a ceci de spécifique qu'elle cadre en premier lieu le receveur et non le donneur ou le rapport donneur-receveur. Ainsi, les questions qui se posent sont davantage centrées sur les questions de l'autonomie de choix du receveur et

celui de l'égalité de traitements entre receveurs, tant à l'étape d'inscription sur liste d'attente qu'à celle, ultérieure, de répartition des greffons.

Malgré la recherche documentaire, peu d'éléments ont permis de mettre en évidence l'impact réel du manque de disponibilité des organes et de l'étendue de la liste d'attente sur les décisions d'inscription. Toutefois, les quelques enquêtes identifiées montrent des comportements professionnels différents face au déséquilibre existant entre la demande de transplantation et l'offre de greffons.

Concernant le principe d'autonomie, la littérature insiste sur l'importance de l'information du receveur et, plus justement, de la communication entre professionnels et receveur, à chaque étape du processus d'accès à la liste, afin de prendre en compte non seulement les dimensions techniques de la transplantation, mais également les dimensions psychologiques et sociales avant d'inscrire ou non le patient. Toutefois, l'analyse de la littérature ne permet pas d'éclairer les arguments « pour » ou « contre » qui pourraient être liés à chacune de ces étapes.

Concernant le principe de bienfaisance, les conflits d'interprétations possibles entre patients et médecins au sujet du succès de la transplantation sont bien mis en évidence dans la littérature. Les gains en termes de survie, mais également de qualité de vie nécessitent d'être pris en compte dans l'évaluation des bénéfices possibles de la transplantation, et l'information devrait porter sur les bénéfices et risques attendus et sur le fardeau thérapeutique comparativement aux autres options disponibles.

Concernant les principes de justice, d'équité et d'utilité, la littérature explicite clairement l'enjeu principal opposant justice (équité et égalité de traitement) et efficacité (prise en compte de l'utilité à travers l'estimation du temps de survie du greffon et du patient). Elle met en lumière l'opposition qui existe entre une conception restrictive de l'inscription sur des critères médicaux nombreux, centrée sur les attentes de la société et orientée vers les bénéfices collectifs à long terme, et une conception extensive de la liste d'attente, sur des critères médicaux minimaux, centrée sur les attentes du patient et orientée vers le présent ou le futur proche. Le point d'équilibre entre ces deux conceptions dépend du caractère acceptable ou non du critère d'attente/espoir raisonnable de recevoir un greffon.

1.5 Avis du groupe de travail

Concernant le principe d'autonomie, le groupe de travail réaffirme l'importance de l'étape d'information du patient pour lui permettre un choix éclairé quant à l'orientation vers le parcours d'accès à la transplantation, notamment avant ou au moment de la dialyse. Le groupe de travail exprime fortement l'importance de présenter les bénéfices mais également les contraintes et les risques de la transplantation, et de ne pas présenter cette dernière comme une guérison et un retour à une vie normale.

Concernant le principe de bienfaisance et celui de non malfaisance, certains membres du groupe de travail estiment essentiel de tenir compte de ce que le patient attend de la transplantation en termes d'amélioration de sa qualité de vie. Les représentants de patients insistent sur le fait que les aides financières accordées au patient en cas de dialyse, et supprimées après la transplantation, peuvent représenter des freins importants à l'orientation vers la transplantation.

Concernant le principe de justice, le groupe de travail confirme que le contexte de manque de greffons disponibles, au regard du nombre de patients susceptibles de tirer individuellement un bénéfice de la transplantation, entraîne de nombreux questionnements éthiques et nécessite de trouver un équilibre entre équité, efficacité et utilité.

Le groupe de travail exprime fortement que le manque des greffons ne doit pas en soi limiter le nombre de personnes inscrites (principe d'égalité), considérant que la pénurie de greffons doit être combattue par une politique incitative au don et non par une restriction des personnes inscrites sur liste d'attente. Toutefois, ils reconnaissent parallèlement qu'ils prennent en compte, comme l'ont

montré certaines enquêtes de pratique, l'optimisation du bénéfice de la transplantation à une échelle collective (principe d'utilité), notamment en ne proposant pas l'inscription sur liste à des patients dont l'espérance de vie post-transplantation est limitée.

Le groupe de travail fait remarquer qu'un élargissement de l'accès à la liste d'attente (principe d'égalité) pourrait générer une forte augmentation de la durée d'attente d'un greffon au dépend des principes d'équité et d'efficacité. Cette attente peut être vécue de manière très différente d'un patient à l'autre, notamment sur le plan psychique (92).

Toutefois, il est important de faire remarquer que le score d'attribution des greffons défini par l'ABM a évolué au fil des ans afin d'améliorer l'efficacité post-greffe. Ainsi, il y a quelques années, les 2 greffons d'un même donneur pouvaient être attribués à un malade prioritaire, par exemple un patient hyperimmunisé chez qui les résultats de la greffe sont moins bons. Un seul greffon peut l'être aujourd'hui. Ensuite, la performance a été améliorée en tenant compte de la compatibilité HLA et du différentiel d'âge donneur-receveur. Depuis le début de l'année 2015, le score a intégré des critères d'attribution différents sur l'âge du receveur (les objectifs ne sont pas les mêmes chez le sujet âgé et le sujet jeune). De plus, la répartition devient plus nationale que régionale pour gommer les disparités d'accès liées à l'activité de prélèvement et à la politique d'inscription des régions.

Concernant le principe du double effet, notamment au regard des inscriptions préemptives, le groupe de travail rappelle que l'ABM a supprimé dans le score d'attribution des greffons les points d'attente préemptive au delà d'un an sur la liste d'attente.

Certains professionnels excluent de leur jugement le principe d'utilité, dès lors que le patient est accompagné d'un donneur vivant, raisonnant alors exclusivement sur le rapport bénéfice/risque du couple donneur/receveur, puisque la transplantation proposée n'impactera pas négativement un autre patient de la liste d'attente. L'inscription sur la liste d'attente d'une greffe rénale peut-elle ou doit-elle être modulable en fonction de l'existence ou non d'un donneur vivant (principe de justice et d'équité) ? Après une recherche documentaire complémentaire, si la littérature abonde sur le droit et le suivi des donneurs d'organes et les limites du don de vivant du point de vue du donneur, aucun article n'a été identifié concernant la pertinence d'ouvrir plus largement les indications de la greffe pour un candidat receveur se présentant avec un donneur vivant. Après débat, le groupe de travail se positionne pour des critères similaires d'orientation et d'inscription quel que soit le donneur et n'est pas favorable à un élargissement des indications (accepter d'inscrire le patient alors qu'il présente un surrisque). En revanche, il est important, dans l'analyse du rapport bénéfice/risque, de distinguer la greffe avec donneur vivant ou avec donneur décédé dans le cas d'indication limite, car la greffe avec donneur vivant peut réduire le risque (intervention programmée, meilleure qualité de greffon, prévention de complications possibles, etc.) et permettre une inscription qui ne serait pas acceptée en cas de donneur décédé (accepter d'inscrire le patient car le risque est diminué du fait de la greffe avec donneur vivant).

Le principe de futilité fait débat, notamment sa définition, car les termes anglais « *futility* » et français « futilité » sont de faux-amis et ne recouvrent pas le même sens dans leur acception principale, le terme français ayant une connotation péjorative que ne comporte pas le terme anglais⁵. En effet, le terme « *futility* » est défini comme un manque d'effectivité et non comme un manque de sérieux, alors qu'en français, le terme « futilité » sous-entend implicitement un manque de sérieux. Toutefois, le groupe de travail reconnaît que l'indication de la greffe peut ne pas être pertinente au regard du bénéfice attendu du fait de la condition médicale ou des attentes du patient.

Enfin, certains professionnels considèrent qu'une non inscription sur liste d'attente peut être considérée comme une limitation de traitement, au sens de la loi Léonetti et devrait donc suivre la « *procédure collégiale définie par le code de déontologie médicale* » (93). Celui-ci précise que « la décision de limitation ou d'arrêt de traitement est prise par le médecin en charge du patient, après concertation avec l'équipe de soins si elle existe et sur l'avis motivé d'au moins un médecin, appelé

⁵ Définition du dictionnaire Petit Robert : « Futilité : qui est futile ; Futile : qui est dépourvu de sérieux, qui ne mérite pas qu'on s'y arrête » ; Définition du dictionnaire Collins : « *Futility* : *lack of effectiveness or success* ».

en qualité de consultant. Il ne doit exister aucun lien de nature hiérarchique entre le médecin en charge du patient et le consultant. L'avis motivé d'un deuxième consultant est demandé par ces médecins si l'un d'eux l'estime utile. » (94).

Le groupe de lecture souhaite rappeler que le principe de justice justifie l'existence du dispositif de liste d'attente afin de garantir la possibilité d'un accès à la transplantation à toute personne concernée, tenant compte de son rang d'arrivée sur la liste au travers du score d'attribution des greffons.

1.6 Recommandations de la HAS

Le texte des recommandations a été rédigé après qu'aient été discutés, au sein du groupe de travail, les enjeux éthiques soulevés par l'inscription sur liste d'attente de transplantation rénale, détaillés ci-dessus.

Les recommandations constituent un cadre commun à l'ensemble des équipes de néphrologie et de transplantation, mais ne sauraient répondre à l'ensemble des questions éthiques soulevées par certaines situations cliniques singulières.

Le préambule au texte des recommandations synthétise les éléments débattus ci-dessus.

2. Accès à la liste d'attente : parcours du patient

2.1 Parcours de soins du patient avec IRCT en vue d'une transplantation rénale

2.1.1 Parcours entre dialyse et transplantation

Les parcours des patients entre dialyse et transplantation montrent des flux dans les deux sens (Annexe 7), mais la très large majorité des patients va conserver le traitement de suppléance qu'elle avait l'année précédente (7).

6,3 % des patients dialysés en 2013 ont été greffés (n = 2 720 transplantations non préemptives) et 3,1 % des patients greffés prévalents ont dû retourner en dialyse suite à un greffon non fonctionnel (n = 1 057). 15 % de ces greffons ont été perdus la première année suivant la transplantation ; 50 % des patients étaient porteurs de leur greffon depuis plus de 7,5 ans (10). Les patients ayant perdu leur greffon en 2013 durant la première année post-greffe (n = 160) sont statistiquement plus âgés que ceux ayant perdu leur greffon ultérieurement (âge moyen, 57,4 ans vs 54,6 ans, p = 0,03) (10), alors que cette différence n'était pas significative en 2012 (95).

L'ancienneté des traitements de suppléance est très variable selon le profil des patients. Toutefois, les durées maximales de traitement sous dialyse ou transplantation sont similaires : 47 ans (Annexe 7). En 2013, 50 % des patients greffés l'étaient depuis plus de 6,9 ans et 50 % des patients dialysés l'étaient depuis plus de 3,1 ans (10).

2.1.2 Parcours du patient vers une transplantation rénale

Le parcours du patient avec une maladie rénale chronique de stade 4 ou 5 vers un accès à la transplantation rénale peut être schématisé comme suit (Figure 1) :

Dans une perspective vue du patient, 5 étapes vers la transplantation sont identifiées (34) :

- être potentiellement intéressé et relever d'une indication médicale à la transplantation rénale ;
- être définitivement intéressé ;
- réaliser l'ensemble du bilan prétransplantation ;
- être placé sur liste nationale d'attente et monter dans la liste ;
- être transplanté.

Une étude américaine déjà ancienne (années 1990) avait montré que régresser dans le parcours (3 % à 7 %) ou mourir à l'une des étapes (7 % à 22 % selon les étapes) était nettement moins fréquent que le fait de rester stationnaire plus d'un an à l'une des étapes renseignées dans le registre régional des patients en IRCT (78 % des 4 597 patients restaient stationnaires à la première étape et 90 % des patients restaient stationnaires sur la liste d'attente). L'analyse multivariée mettait en évidence de plus grandes proportions de patients stationnaires en cas d'âge élevé, de diabète ou de durée longue de dialyse ; elle ne montrait pas de différence significative selon le niveau de revenu ou le genre (34).

D'un point de vue professionnel, les étapes identifiées sont fonction des actions à mettre en œuvre et réalisées par différents professionnels (Figure 1). Elles contribuent à accompagner le patient vers une décision médicale partagée (40) pour poursuivre ou non le parcours vers la transplantation :

- informer le patient des différentes alternatives possibles en termes de traitement de suppléance ;
- proposer les examens nécessaires pour identifier chez le patient la présence éventuelle d'une contre-indication définitive à la transplantation ;

- orienter le patient vers une équipe de transplantation ;
- proposer les examens nécessaires pour évaluer avec le patient le rapport bénéfice/risque pour lui en cas de transplantation et confirmer ou non l'indication de transplantation ;
- informer et accompagner le patient vers une décision médicale partagée pour poursuivre ou non le parcours vers la transplantation ;
- inscrire le patient sur liste d'attente ;
- réévaluer périodiquement la position du patient sur la liste d'attente (maintien ou non sur la liste, apparition ou levée de contre-indication temporaire).

Selon le guide du parcours de soins pour les patients ayant une maladie rénale chronique (2), lorsque la question de l'orientation éventuelle du patient vers un parcours d'accès à la liste d'attente se pose, le patient devrait être suivi conjointement par son médecin traitant et un néphrologue (néphrologue référent). Dans le cas contraire, le médecin traitant peut initier le parcours vers l'accès à la liste d'attente, en orientant le patient vers un néphrologue.

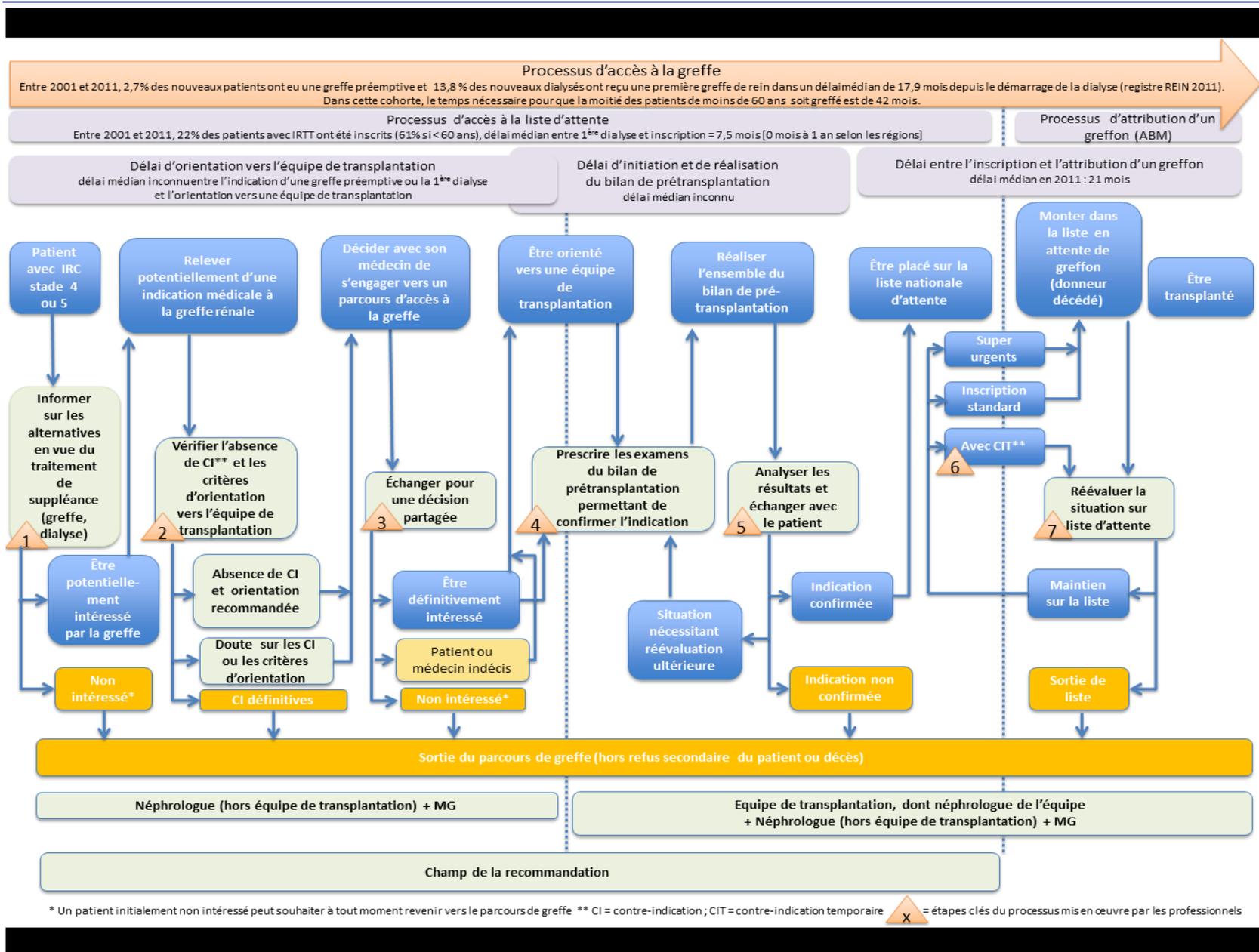


Figure 1. Parcours du patient vers l'accès à la transplantation. Données chiffrées d'après registre REIN (19, 96)

2.2 Cadre réglementaire et modalités organisationnelles d'inscription

2.2.1 En France

► Cadre général

En France, la loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique a précisé les conditions d'accès à une transplantation, reprises dans le Code de la santé publique (86). Pour pouvoir bénéficier d'une transplantation rénale, quel que soit le lieu de résidence de la personne, une inscription préalable sur la liste d'attente nationale gérée par l'Agence de la biomédecine est indispensable, que la transplantation soit envisagée à partir d'un donneur vivant ou décédé (86).

« Art. L. 1251-1. - *Peuvent seules bénéficier d'une greffe d'organes, de cornée ou d'autres tissus dont la liste est fixée par arrêté, après avis de l'Agence de la biomédecine, les personnes, quel que soit leur lieu de résidence, qui sont inscrites sur une liste nationale* » (86).

L'Agence de la biomédecine a pour mission « *d'enregistrer l'inscription des patients en attente de greffe sur la liste mentionnée à l'article L. 1251-1, d'assurer la gestion de celle-ci et l'attribution des greffons, qu'ils aient été prélevés en France ou hors du territoire national, ainsi que d'élaborer les règles de répartition et d'attribution des greffons en tenant compte du caractère d'urgence que peuvent revêtir certaines indications, lesquelles règles sont approuvées par arrêté du ministre chargé de la santé* » (86).

Cette inscription comprend trois étapes (97-100) :

- une décision médicale initiale : inscription sur la liste nationale par une équipe médico-chirurgicale de transplantation autorisée au travers du système informatique Cristal ;
- une confirmation administrative par la direction de l'établissement de santé, après avoir vérifié l'identité du patient et les conditions de prise en charge financière de l'opération ;
- une confirmation de l'inscription sur la liste par le pôle national de répartition des greffons de l'Agence de biomédecine après examen du dossier administratif, qui met ainsi le patient en position d'attente de greffon.

L'Agence de la biomédecine informe directement le patient de son inscription effective sur la liste nationale d'attente (100).

L'ensemble de cette procédure prend quelques jours mais, dans les situations d'urgence prévues par les règles d'attribution du greffon, l'inscription ou la mise en priorité d'un malade déjà inscrit peut être réalisée très rapidement 24h/24, 7j/7, après demande d'avis au collège d'experts se prononçant pour la mise en position de priorité. Ce collège d'experts est systématiquement sollicité en cas de demande d'inscription en catégorie « super-urgence » pour les patients dont la vie est menacée à très court terme, ainsi que pour toute demande de dérogation aux règles d'attribution, dont la dérogation pour groupe sanguin compatible et non identique ou la dérogation pour difficulté particulière d'accès à la transplantation (99).

► Recueil du consentement du patient

Le recueil du consentement « *libre et éclairé* » est une obligation légale en France, avant que ne soit pratiqué tout acte médical (Article L1111-4 du Code de la santé publique).

Aucun consentement écrit du patient n'est requis légalement dans le cadre de la transplantation rénale, sauf en cas de transplantations effectuées dans le cadre de protocoles de recherche biomédicale (Art. L1122-1 du Code de la santé publique). De même, il n'y a pas lieu de demander à la personne une confirmation signée de la délivrance de l'information (101).

Aucun consentement écrit du patient n'est requis par la réglementation pour les greffes dites « *dérogatoires* » au droit commun (36, 102), ni pour les bigreffes de rein.

Toutefois, dans le cadre de protocoles spécifiques, notamment celui relatif à la transplantation avec donneur décédé après arrêt circulatoire, l'Agence de la biomédecine exige le consentement écrit du receveur au moment de l'inscription sur liste d'attente de greffe rénale (37, 38).

Une réglementation spécifique existe concernant les greffes dérogatoires. Les arrêtés prévoient que « *le patient doit être informé dès son inscription sur la liste nationale des personnes en attente de greffe de l'éventualité de se voir attribuer ce type de greffon* » (36).

L'information « doit porter sur les impacts de ce type de greffe, tant sur les bénéfices attendus et les risques encourus que sur les thérapeutiques qui peuvent être proposées et le suivi thérapeutique qui sera engagé. Le patient doit être également informé d'éventuelles prises en charge médicales complémentaires, telles que des mesures spécifiques de suivi postgreffe. Cette information doit être documentée dans le dossier médical du patient.

Le consentement éclairé du patient est requis avant la greffe dans les conditions prévues aux articles L. 1111-4 et suivants du Code de la santé publique. Au moment où il lui est proposé un greffon de cette nature, il lui est demandé s'il maintient son consentement. En tout état de cause, le patient a la possibilité de se rétracter à tout moment. » (36).

► **Inscription en cas de transplantation avec donneur vivant.**

En France, les patients souhaitant une transplantation rénale avec donneur vivant, doivent également être inscrits sur la liste nationale d'attente (86). L'article L1231-1 du Code de la santé publique précise le cercle des donneurs vivants autorisés :

- « *Le prélèvement d'organes sur une personne vivante, qui en fait le don, ne peut être opéré que dans l'intérêt thérapeutique direct d'un receveur. Le donneur doit avoir la qualité de père ou mère du receveur.*
- *Par dérogation au premier alinéa, peuvent être autorisés à se prêter à un prélèvement d'organe dans l'intérêt thérapeutique direct d'un receveur son conjoint, ses frères ou sœurs, ses fils ou filles, ses grands-parents, ses oncles ou tantes, ses cousins germains et cousines germaines ainsi que le conjoint de son père ou de sa mère. Le donneur peut également être toute personne apportant la preuve d'une vie commune d'au moins deux ans avec le receveur ainsi que toute personne pouvant apporter la preuve d'un lien affectif étroit et stable depuis au moins deux ans avec le receveur.*
- *En cas d'incompatibilité entre la personne ayant exprimé l'intention de don et la personne dans l'intérêt de laquelle le prélèvement peut être opéré en vertu des premier ou deuxième alinéas, rendant impossible la greffe, le donneur et le receveur potentiels peuvent se voir proposer le recours à un don croisé d'organes. ».*

Lorsque la transplantation est envisagée avec donneur vivant, l'assurance maladie prend totalement en charge les frais liés au bilan prétransplantation pour le donneur⁶. Aucun texte réglementaire⁷ et aucun guide de l'ABM (103) n'exige, en 2015, que le receveur soit déjà inscrit pour rembourser le bilan du donneur.

► **Inscription de patients étrangers**

La réglementation française prévoit également les conditions sous lesquelles des patients étrangers non résidents en France peuvent être inscrits sur liste d'attente de greffe rénale⁸, ainsi que leurs conditions de séjours en cas de maladie grave⁹.

⁶ Articles L322-3 et R322-9 du Code de la Sécurité Sociale.

⁷ Article L. 1211-4 du Code de la santé publique, articles L322-3 et R322-9 du Code de la Sécurité Sociale, circulaire DSS/DH/DGS n° 2000-357 du 30 juin 2000 relative à la prise en charge des frais afférents au prélèvement ou au recueil d'organes, de tissus ou de cellules - y compris les gamètes - issus du corps humain à des fins thérapeutiques

⁸ Arrêté du 24 novembre 1994 relatif à la gestion de la liste nationale des patients susceptibles de bénéficier d'une greffe en application de l'article L. 673-8 du Code de la santé publique.

Pour être inscrits, « *les patients étrangers non résidents en France doivent être en possession d'une attestation du ministre chargé de la santé de leur pays d'origine certifiant que la greffe ne peut être effectuée dans le pays considéré et mentionnant les raisons de cette impossibilité* ». S'ils satisfont à cette exigence, ils « *sont inscrits sur la liste nationale après avis favorable du directeur de l'établissement de santé [...] qui vérifie notamment que la prise en charge financière de l'intervention est assurée* » (78).

L'obtention d'une carte de séjour temporaire pour raisons de santé nécessite un avis du médecin de l'agence régionale de santé, établi notamment au regard d'un rapport médical effectué par un médecin agréé ou un praticien hospitalier. « *Cet avis est transmis au préfet [ou au préfet de Police à Paris] sous couvert du directeur général de l'agence régionale de santé* », éventuellement complété par ce dernier d'un avis complémentaire motivé en cas de circonstances humanitaires exceptionnelles (80).

L'une des modalités d'inscription, l'inscription d'emblée avec contre-indication temporaire (CIT) d'attribution de greffon, fait débat (50). Cette notion de CIT peut être utilisée lorsque la personne, pour laquelle une indication de transplantation est posée, nécessite un traitement préalable à la transplantation. Ceci permet au patient de garder son rang d'inscription sur la liste nationale, rang qui est actuellement pris en compte par la procédure d'attribution d'un greffon à un receveur : pour tous les patients dialysés inscrits, le score d'attribution augmente avec la durée d'attente. Toutefois, cette position de contre-indication temporaire est également utilisée pour des patients non dialysés, inscrits en vue d'une transplantation préemptive mais ne nécessitant pas d'être greffés rapidement. Ainsi, elle peut être à l'origine d'inégalités dans l'accès à la liste d'attente et nécessiterait donc d'être mieux expliquée (50). Toutefois, depuis 2007, pour les patients non dialysés à leur inscription (inscriptions préemptives), les points attribués pour le score d'attribution des greffons au titre de la durée d'attente avant dialyse n'augmentent que pendant la première année d'inscription avant dialyse, et reprennent leur croissance au démarrage de la dialyse.

2.2.2 Dans les autres pays

Ce chapitre a pour objectif de comparer, autant que possible, les modalités et pratiques d'inscription, afin d'identifier d'éventuelles différences organisationnelles selon les pays.

► Zone Eurotransplant

Eurotransplant est un organisme à but non lucratif qui assure l'attribution et les échanges transfrontaliers des greffons de 7 pays européens : l'Allemagne, l'Autriche, la Belgique, la Croatie, la Hongrie, le Luxembourg, les Pays-Bas et la Slovénie (bassin d'environ 134 millions de personnes). Une seule liste d'attente centralisée est utilisée pour l'ensemble de ces pays qui comportent 67 centres de transplantation rénale en 2014¹⁰. Les modalités d'inscription ne sont pas détaillées.

⁹ Arrêté du 9 novembre 2011 relatif aux conditions d'établissement et de transmission des avis rendus par les agences régionales de santé en application de l'article R. 313-22 du code de l'entrée et du séjour des étrangers et du droit d'asile en vue de la délivrance d'un titre de séjour pour raison de santé. Paris: ministère de l'Intérieur de l'Outre-mer des Collectivités territoriales et de l'Immigration; 2011.

¹⁰ Site d'Eurotransplant, consulté le 4 août 2014 : <https://www.eurotransplant.org/cms/index.php?page=home>

► Pays scandinaves

Scandiatransplant

Scandiatransplant¹¹ est une organisation fondée en 1969, et gérée par les 10 centres de transplantation de 5 pays nordiques : Danemark, Finlande, Islande, Norvège et Suède, qui couvrent une population d'environ 25 millions d'habitants.

Tout patient en attente de transplantation est inscrit sur une liste d'attente commune à l'ensemble des pays. Chaque centre de transplantation a ses propres critères d'inscription sur liste (104). En Suède, chaque centre a également ses propres règles d'attribution des greffons (105). Des règles ont été édictées en 2005 concernant les possibilités de transplantation pour les personnes étrangères ou l'utilisation d'organes issus de pays ne participant pas au réseau scandinave, afin d'éviter le trafic d'organes. Une personne qui n'a pas la nationalité d'un des pays scandinaves peut être transplantée dans l'un de ces pays à la condition que son statut lui permette de recevoir des soins par le système de santé public au même titre que les citoyens de ce pays (106).

Une enquête de pratiques, par questionnaire, à partir de 12 cas cliniques réels jugés « limites », a été réalisée en 2008 sur l'ensemble des 10 centres de transplantation (100 % de participation) (51, 104), complétée d'une enquête qualitative réalisée sur la base d'une série d'entretiens avec 15 professionnels de centre de transplantation ou de dialyse en Suède (105). Cette enquête met en évidence des pratiques différentes d'orientation vers les centres de transplantation : cinq centres reçoivent tous les patients orientés pour réaliser l'évaluation pré-transplantation, alors que 2 ne reçoivent que les patients considérés à haut risque. Les pratiques d'inscription sont également différentes selon les centres, notamment pour les patients de plus de 70 ans, pour ceux ayant un IMC < 16 ou ≥ 36, pour les patients « gros fumeurs » (1 paquet par jour) et pour les patients présentant une fraction d'éjection ventriculaire comprise entre 30 % et 50 % (51). Tous les centres ont des contre-indications absolues et relatives (comorbidité cardiovasculaire, cancer, infection et non observance). Certains utilisent des seuils limites au-delà desquels les patients ne sont pas inscrits (seuils négociables ou seuils fixes). Ces seuils concernent (104) :

- l'indice de masse corporelle (exclusion si IMC > 29 kg/m² pour les femmes et > 30 kg/m² pour les hommes dans un centre, > 32 kg/m² dans un autre centre, entre 30 et 35 kg/m² dans 3 centres, pas de limite dans 5 centres) ;
- la fraction d'éjection cardiaque (exclusion si FE < 40 ou 50 % dans un centre, si < 30 % ou moins dans 5 autres centres ; pas de limite pour 4 autres centres) ;
- l'âge (exclusion dans un seul centre, si âge > 76 ans) ;
- séropositivité VIH (exclusion dans 3 centres).

Aucun centre n'utilisait de limite en cas de consommation de tabac ou de retransplantation (104).

Dans 4 centres les inscriptions préemptives étaient refusées. Les 6 autres acceptaient les inscriptions préemptives à partir d'un DFG < 15 ml/min/1,73 m² ou moins, certains précisant que le seuil pouvait dépendre de la progression de la maladie (104).

Dans 4 centres, l'inscription n'avait lieu qu'après exclusion de la possibilité d'une transplantation avec donneur vivant (104).

Dans 4 centres, le pronostic de survie du greffon était pris en considération (entre 2 et 5 ans minimum, selon les centres) (104).

Dans 8 centres, le pronostic de survie du patient devait être pris en considération (entre 2 et 10 ans minimum, selon les centres, le minimum cité le plus fréquemment étant 2 ans) (104).

¹¹ Site de Scandiatransplant, consulté le 4 août 2014 : <http://www.scandiatransplant.org/>

Tous les centres considéraient que le manque de greffons ne devait pas être pris en considération dans la décision d'inscrire ou non le patient, sauf un centre qui hésitait du fait de la durée d'attente sur liste (104). Toutefois, après analyse des réponses sur les décisions d'inscrire ou non les patients « limites », cinq des chefs de service de transplantation ont indiqué qu'ils modifieraient leur réponse si la liste d'attente devait être plus longue que celle qu'ils observaient actuellement (51).

Suède

Des informations complémentaires ont pu être identifiées pour la Suède. La Suède est membre de l'organisation américaine *United Network for Organ Sharing* (UNOS) et propose à ses ressortissants la possibilité de contacter par téléphone le service dédié aux patients, géré par l'UNOS (107).

En Suède, l'inscription sur liste d'attente est définie au cas par cas par l'équipe de transplantation à partir des résultats du bilan pluriprofessionnel de prétransplantation et des critères suivants (107) :

- Indication : maladie rénale irréversible ;
- Critères pour transplantation :
 - soutien social adéquat pour assurer l'observance des soins postopératoires,
 - bonne compréhension du processus de transplantation par la personne elle-même ou un aidant,
 - ressources financières identifiées,
 - probabilité raisonnable d'une amélioration de la durée et de la qualité de vie ;
- Contre-indication relatives : infection active, cancer récent, maladie cardiaque ou pulmonaire sérieuse (« *significant* »), maladie vasculaire sévère, consommation de drogues intraveineuses ou abus d'alcool, fumeur actif, *non compliance*, incapacité à comprendre les risques et bénéfices du processus de transplantation et des soins postopératoires.

La discrimination (positive ou négative) sur la base de l'âge n'est pas autorisée en Suède. Toutefois, une enquête qualitative réalisée auprès de néphrologues suédois a mis en évidence que la priorisation se faisait indirectement sur d'autres facteurs liés à l'âge (maximisation du bénéfice sur la qualité de vie) (105).

En cas de désaccord avec la décision prise par une équipe de transplantation, obtenir un second avis auprès d'une autre équipe est possible, comme la réglementation suédoise le permet (105).

Norvège

La Norvège a le plus fort taux de transplantations par habitant (60 pmh) et le taux le plus faible de patients en attente active de transplantation rénale. Cette situation permet d'obtenir des délais médians d'attente courts (6 mois au 31 décembre 2012) : 29 % des transplantations sont réalisées de manière préemptive et 80 % des patients sont greffés moins d'un an après inscription (108). Cette situation pourrait être liée à une politique précoce de transplantation avec donneur vivant, autorisant dès 1984, le don avec donneur non apparenté. La recherche d'un donneur vivant est effectuée directement par les équipes de transplantation en accord avec le patient et n'est pas laissée à l'initiative du patient comme en France (données non publiées¹²). Toutefois, le taux de transplantation avec donneur vivant, de 27 % en 2012 (108) n'est pas le plus élevé comparativement à d'autres pays européens ou anglo-saxons (Tableau 2).

En principe, la transplantation rénale est proposée, en première intention, à toute personne considérée comme pouvant tirer un bénéfice de celle-ci, quel que soit son âge. L'âge moyen des patients transplantés en 2012 était de 54 ans pour les premières transplantations, 50 ans pour les

¹² Données transmises par le groupe de travail, suite à un voyage d'études entre l'ABM et le Directeurat de la santé norvégien effectué en février 2010.

retransplantations ; 28 % avaient plus de 65 ans et 5 % plus de 75 ans. Toutefois, 53 % des patients dialysés en 2012 étaient récusés de la liste d'inscription pour diverses raisons non explicitées dans le rapport du *Norsk Nefrologiregister* ; il est alors proposé une dialyse au long cours pour ces patients (108).

► Espagne

Le « modèle espagnol » est réputé pour ses pratiques relatives au don d'organes (109). Le site de l'Organización Nacional de Trasplantes (ONT)¹³ ne décrit pas les modalités d'inscription sur liste d'attente.

► Italie

La réglementation italienne prévoit que la liste d'attente de chaque centre de transplantation n'excède pas 5 fois le nombre de transplantations annuelles. Chaque région doit garantir parallèlement le prélèvement d'un nombre d'organes transplantables égal à la moitié du nombre de patients en attente sur sa liste chaque année (56, 110).

► Royaume Uni

De manière statutaire, le *National Health Service Blood and Transplantation* (NHSBT) a, parmi ses missions, celle de proposer les règles de sélection des patients et d'attribution des greffons (111). L'orientation des patients vers les centres de transplantation et les inscriptions sur liste sont laissées à l'appréciation des professionnels. Toutefois, afin de garantir l'équité d'accès à la liste entre les différents centres de transplantation, des règles ont été établies par le *Kidney Advisory Group* au nom du NHSBT en 2011 (112), actualisées en 2014 (113), à partir des principes définis par la *UK Renal Association* et endossés par la *British Transplantation Society*.

Ces règles de bonne pratique, non opposables au sens de la loi, précisent que la transplantation devrait être envisagée pour tout patient en insuffisance rénale chronique terminale, à moins d'une contre-indication absolue, car la transplantation rénale offre en général une meilleure espérance et qualité de vie que la dialyse (113). Les professionnels ont pour devoir de suivre ces règles décrites plus en détail dans les chapitres suivants (chapitres 4 et 6) et peuvent être contrôlées par le NHSBT (111, 114).

► Suisse

En Suisse, depuis 2007¹⁴, les dons d'organes et les transplantations sont régis par une loi fédérale sur la transplantation. « *La liste d'attente est ouverte aux personnes domiciliées en Suisse. Le Conseil fédéral fixe les conditions auxquelles les personnes non domiciliées en Suisse peuvent y être inscrites. Les centres de transplantation désignent les personnes qui sont inscrites sur la liste d'attente et celles qui en sont radiées. Leurs décisions se fondent uniquement sur des raisons médicales.* » (115).

Swisstransplant est la fondation nationale pour le don et la transplantation d'organes, qui assure une gestion centralisée et indépendante de la liste d'attente¹⁵.

Chacun des centres de transplantation décide de la nécessité d'une transplantation et de l'inscription sur la liste d'attente pour un organe. Des commissions multidisciplinaires examinent chaque cas. Ces commissions sont composées de médecins (néphrologues, chirurgiens, immunologues, psychiatres), de psychologues, d'infirmiers et d'assistants sociaux (116).

¹³ Site de l'Organización Nacional de Trasplantes consulté le 6 août 2014 : <http://www.ont.es/home/Paginas/EIModeloEspanol.aspx>

¹⁴ Site de Swisstransplant, consulté le 30 janvier 2015 : <http://www.swisstransplant.org/l2/don-organe-transplantation-attribution-coordination-liste-attente-loi-ordonnances.php>

¹⁵ Site de Swisstransplant, consulté le 30 janvier 2015 : <http://www.swisstransplant.org/l2/don-organe-transplantation/don-organe-transplantation-centres-sante-organes-donneur-receveur.php>

Un registre national a été mis en place en 2008. Entre mai 2008 et fin 2011, 971 patients avaient reçu une greffe rénale isolée (117).

► États-Unis

Depuis 1984, créé par le Gouvernement fédéral, l'*Organ Procurement and Transplantation Network* (OPTN)¹⁶ est un réseau qui gère au niveau fédéral une liste d'attente unique par organe et l'attribution des greffons de donneurs décédés. Ce réseau est administré par une organisation à but non lucratif, le réseau *United network for Organ Sharing* (UNOS)¹⁷. Les patients en attente de transplantation avec donneurs vivants ne sont pas tenus d'être inscrits sur la liste (118), contrairement à la réglementation française (86). Tout patient candidat potentiel à une transplantation rénale de donneur décédé doit être inscrit sur la liste (119).

Le code des réglementations fédérales¹⁸ régit l'inscription sur liste d'attente (120) :

- peuvent inscrire des patients sur liste d'attente les centres de transplantation membres de l'OPTN et respectant les critères d'attribution des greffons définis par la loi ; les patients étrangers, ayant ou non leur résidence principale aux États-Unis, peuvent être inscrits sur liste d'attente au cas par cas (121) ;
- les centres de transplantation doivent assurer aux patients une inscription sur liste dès qu'ils sont considérés candidats à la transplantation. L'OPTN doit transmettre aux hôpitaux les informations nécessaires à cette inscription ;
- les centres de transplantation doivent payer une taxe d'enregistrement pour chaque patient inscrit sur la liste d'attente ;
- les règles d'attribution des greffons doivent assurer l'équité de l'attribution des greffons au travers d'indicateurs de performance. Parmi eux, figure la standardisation des critères permettant de déterminer quels sont les patients qui peuvent être inscrits sur liste d'attente ou doivent être retirés, à partir d'un minimum de critères médicaux, si possible objectifs et mesurables. Des critères en vue de l'orientation du patient vers une équipe de transplantation et de l'inscription sur liste sont proposés dans un guide éducatif de l'OPTN, qui précise toutefois que les critères d'exclusion et d'inclusion sur la liste d'attente peuvent varier de manière importante entre les centres de transplantation (cf. chapitres 4 et 6) (119). Parmi ces règles d'attribution, figure la durée d'attente d'inscription sur la liste, qui débute le jour de l'inscription si le patient est dialysé ou dès lors que le DFG ou le niveau de créatinine mesurée est \leq à 20 ml/min (119).

Certains regroupements hospitaliers exigent une entente préalable avant d'envisager une transplantation, qui repose notamment sur l'existence d'un contrat d'assurance à long terme, permettant de prendre en charge financièrement les traitements post-transplantation (122). La couverture assurantielle est identifiée comme l'un des freins potentiels à l'orientation du patient vers une équipe de transplantation et à l'inscription du patient sur liste d'attente (119).

Plusieurs organisations hospitalières rendent publics leurs critères d'orientation et de sélection des situations cliniques permettant aux patients d'être inscrits sur liste d'attente au sein de leur organisation. Ces critères sont détaillés dans les chapitres 4 et 6. Un même patient peut être inscrit simultanément, sous certaines conditions, sur plusieurs listes d'attente (123).

¹⁶<http://optn.transplant.hrsa.gov/optn/>

¹⁷<http://www.unos.org/>

¹⁸ Code des réglementations fédérales – *Title 42: Public health – Part 121: Organ procurement and transplantation network – §121.5 Listing requirement et §121.8 Allocation of organs*. Site consulté le 5 août 2014

► Canada

En 2014, il n'existe pas de liste d'attente de transplantation rénale centralisée au Canada. En 2011, le Canada s'est engagé vers une démarche de centralisation des listes d'attente de transplantations d'organes (124), mais en 2015 ce registre ne concernait toujours pas les transplantations rénales¹⁹. Toutefois, des données statistiques relatives aux listes d'attente des différentes provinces sont répertoriées par le registre canadien des insuffisances et des transplantations d'organes, disponibles *via* l'Institut canadien d'information sur la santé (125, 126).

En 2000, les 16 centres de transplantations canadiens avaient tous répondu à une enquête visant à expliciter les critères sur lesquels les centres fondaient leur décision d'inscrire ou non le patient sur liste d'attente. Ces critères étaient variés et leur importance, dans la prise de décision, variable d'un centre à l'autre. Ils comportaient des critères démographiques (âge et lieu de résidence), sociaux (nationalité, assurance), médicaux (infection, cancer, hépatopathie, maladie cardiovasculaire, etc.), de mode de vie (consommation d'alcool, de drogues illicites, de tabac). Certains centres exigeaient que le patient participe à un programme de soutien avant confirmation de l'inscription (127).

En 2005, la Société canadienne de transplantation publiait des recommandations pour l'éligibilité à la transplantation rénale (cf. chapitres 4 et 6) (128).

En 2006, les pratiques d'inscription préemptive sur liste étaient différentes selon les provinces. Dans 2 des provinces (Ontario et Colombie britannique), l'inscription sur liste n'était possible qu'après avoir débuté la dialyse, alors que dans toutes les autres, l'inscription était possible à partir d'un DFG inférieur à 20 ml/min (129).

► Australie et Nouvelle Zélande

L'Australie s'est dotée en 2009 d'une Autorité, l'*Australian Organ and Tissue Authority*, dans l'objectif de créer une approche coordonnée et convergente sur le plan national pour les activités de prélèvement et de greffe de tissus et d'organes. Précédemment, les règles d'attribution de greffons dépendaient de recommandations au niveau régional ou de protocoles hospitaliers locaux. Cette Autorité a sollicité la société de transplantation pour élaborer un consensus national définissant les critères d'éligibilité à la liste d'attente et les règles d'attribution des greffons de donneurs décédés (63).

L'inscription sur liste ne concerne que les patients en attente d'un greffon de donneur décédé. Les candidats à une transplantation avec donneur vivant peuvent ou non être inscrits sur la liste avant la transplantation (130). En Nouvelle Zélande, la décision d'inscrire un patient est prise au cours d'une réunion où se retrouvent les 3 équipes de transplantation. Les patients, dont l'inscription sur la liste d'attente de greffons issus de donneurs décédés est refusée, peuvent toutefois être considérés comme éligibles pour une transplantation à partir de donneurs vivants (131).

Les critères d'éligibilité reposent sur des principes éthiques explicites (cf. section 1.2). Ils sont similaires pour une première transplantation ou une reprise de transplantation.

Ils comprennent des critères d'inclusion et d'exclusion :

- Inclusion
 - ▶ insuffisance chronique terminale requérant une dialyse ;
 - ▶ faible risque prévisible de mortalité périopératoire ;
 - ▶ espérance de vie postopératoire raisonnable, définie par une probabilité de 80 % de survivre au moins 5 ans après la transplantation.

¹⁹ Le registre nationale d'attente de greffe (National Organ Waitlist : NOW registry) est opérationnel depuis 2012. Il est géré par la société canadienne du sang. Site consulté le 5 août 2014 : <http://www.organsandtissues.ca/s/english-expert/news/work-progresses-on-national-organ-waitlist>

Il est toutefois reconnu que l'utilisation d'une estimation de survie post-transplantation comme critère d'éligibilité en vue d'une transplantation est un sujet controversé (63).

- Exclusion
 - Comorbidités qui pourraient avoir un impact significatif sur l'espérance de vie, notamment maladie cardio-vasculaire, diabète, infection, cancer (63). Les contre-indications sont détaillées dans la section 6.1.

2.3 Accès à la liste d'attente : état des pratiques

Afin d'interpréter au mieux les données de pratiques qui seront décrites ci-dessous, il est nécessaire de rappeler, comme le fait l'Agence de la biomédecine, que « *les nouvelles inscriptions en liste d'attente observées en pratique reflètent l'incidence des indications posées par les équipes médico-chirurgicales de greffe pour les malades qui leur sont confiés. Ces besoins exprimés témoignent donc du recrutement des équipes, qui n'est pas forcément représentatif de la réalité de la demande de soin* » (9).

2.3.1 Taux d'inscription sur liste des patients en IRCT : comparaison internationale

Les données comparatives identifiées sont présentées dans le Tableau 2 réalisé à partir des données 2011, dernière année pour lesquelles les données des différents pays étaient disponibles au moment de la discussion au sein du groupe de travail. Des données complémentaires identifiées pour certains pays ont été également annexées (Annexe 8).

Le choix a été fait de présenter les données relatives aux pays de l'Union Européenne ayant une population ou une surface proches de celles de la France (Allemagne, Espagne, Italie, Royaume-Uni). D'autres pays du continent européen ont été ajoutés du fait de leur profil spécifique (Pays-Bas, Norvège), ainsi que les pays anglo-saxons ayant publié de nombreuses recommandations de bonne pratique (Canada, États-Unis et Australie). Les données relatives aux autres pays sont consultables dans diverses sources (132-135). L'ERA-EDTA met à disposition une liste de liens vers les différents registres européens²⁰.

Il convient de tenir compte du fait qu'en France, l'inscription sur liste d'attente est obligatoire pour tous les types de greffes, notamment celles issues de donneurs vivants, ce qui n'est pas le cas dans d'autres pays (10).

²⁰ Site consulté le 5 août 2014 <http://www.era-edta-reg.org/index.jsp?p=11>

Transplantation rénale : accès à la liste d'attente nationale

Tableau 2. Comparaison internationale de l'activité de transplantation rénale et inscription sur liste d'attente

		Union Européenne							Autres Pays			
Année 2011			France	Allemagne	Italie	Royaume-Uni	Espagne	Pays-Bas	Norvège	États-Unis	Canada	Australie
Population	en million d'habitants	n	65,1	81,8	60,8	62,3	47,2	16,7	5	313,1	34,5	22,6
Inscription sur liste d'attente	Patients inscrits pour la première fois en 2011	n	3 884	3 241	2 009	2 485	-	974	297	29 774	-	525
		pmh	60	40	33	40	-	58	59	95	-	23
	Patients actifs durant l'année	n	12 320	-	8 652	7 849	-	-	520	86 565	-	2 121
	Patients en attente d'une transplantation rénale (actifs uniquement) au 31/12/2011	n	8 942	7 873	6 542	6 721	4 493	883	189	55 883	2 360	1 135
		pmh	137	96	108	108	95	53	38	178	68	50
	Proportion de patients inscrits non actifs/total inscrits	%	32**	-	-	27*	-	-	31 [†]	35	33 ⁱ	-
	Patients en attente décédés en 2011	n	200	-	162	308	-	89	6	4 707	95	8
pmh		3	-	3	5	-	5	1	15	3	0,4	
Activité de transplantation	Centres de transplantation	n	44	41	43	26	44	8	1	239	25	20
	Transplantations rénales dans l'année	n	2 976	2 850	1 751	2 752	2 498	860	302	17 610	1 236	825
		pmh	45,7	34,8	28,8	44,2	52,9	51,5	60,4	56,2	35,8	36,5
	Nbre de transplantations en 2011/patients dialysés au 31/12/2011	%	7,5	-	-	5,7	10,6	13,5	24,8	-	4,8	-
	Transplantations rénales avec donneur vivant	n	302	795	211	1 026	312	440	73	5 772	433	255
		pmh	4,6	9,7	3,5	16,5	6,6	26,6	14,6	18,4	12,6	11,3
Proportion de transplantation rénale : donneur vivant/donneur décédé	%	10,1	27,9	12,1	37,3	12,5	51,5	24,2	32,8	35	30,9	
IRCT	Prévalence de l'IRCT*	n	70 322	-	-	49 682	50 614	16 049	4 329	601 801	40 385	19 933
		pmh	1 080	-	-	797	1072	961	866	1 922	1171	882
	Patients en dialyse au 31/12/2011	n	39 600	-	NA	48 000	23 647	6 379	1 215 ^{##}	-	25 573	-
		pmh	608	-	NA	770	501	382	243	-	741	-
	Proportion de patients prévalents en IRCT en attente active de transplantation au 31/12/2011	%	14,0	-	-	13,5	8,9	5,5	4,4	9,3	5,8	10,6
	Proportion de patients dialysés en attente active de transplantation au 31/12/2011	%	23**	-	-	14	19	14	16	22***	9	12****

Source : d'après Données du Conseil de l'Europe (134) et registres : * USRDS (133, 136), ** REIN : (95, 96), *** (136), **** ANZDATA (130) ; † Registre Scandiatransplant (137) ; ## Registre norvégien (138). n : nombre ; pmh : nombre par million d'habitants ; ⁱ Registre canadien des insuffisances et des transplantations d'organes (139) ; * Registre du NHS (140)

► Taux d'inscription par rapport à la population générale

Le taux d'inscription sur liste d'attente varie selon les pays et a augmenté ces 10 dernières années en France.

En 2001, le taux d'inscription annuel par million d'habitants (pmh) était respectivement de 42 en France, pour 38 en Allemagne, 41 au Royaume-Uni et 82 aux États-Unis (141). Il était de 41 en Norvège et de 47 dans les 5 pays scandinaves de la zone Scandiatransplant (137).

En 2011, le taux d'inscription annuel²¹ français est passé à 60 pmh, taux similaire aux taux d'inscription des Pays-Bas (58 pmh) et de la Norvège (59 pmh) (134). Toutefois, ces deux derniers pays se distinguent de la France par une activité de transplantation par habitant supérieure, notamment du fait d'un plus grand recours aux transplantations avec donneurs vivants (Tableau 2). Le taux d'inscription annuel en Espagne n'a pu être identifié.

Ce taux d'inscription annuel a augmenté de 20 points en France entre 2001 et 2011, alors qu'il est resté stable en Allemagne et au Royaume-Uni (40 patients pmh). Une augmentation similaire est observée aux États-Unis, où le taux d'inscription est le plus élevé au monde, avec 95 inscrits pmh (Tableau 2). Ce taux élevé d'inscription aux États-Unis est à rapprocher de la prévalence de l'IRCT par million d'habitants (pmh). Aux États-Unis (1 922 pmh), celle-ci est près de deux fois plus élevée qu'en France (1 080 pmh).

L'augmentation du taux d'inscription se poursuit en France en 2014, passant à 71 pmh (7).

► Taux d'inscription par rapport aux patients dialysés

Comparativement aux patients dialysés, la proportion de patients inscrits (actifs ou non) sur liste nationale d'attente varie également d'un pays à l'autre. Cet indicateur peut permettre d'approcher la notion d'orientation des patients dialysés vers une équipe de transplantation. Il doit être interprété au regard des autres indicateurs d'activité de transplantation et de dialyse.

Une étude internationale prospective randomisée (n = 2 320 patients, 101 structures) avait montré en 2002-2003 un taux de patients inscrits sur liste d'attente allant de 10 % des patients hémodialysés de moins de 65 ans au Japon à 24 % aux États-Unis, 34 % en France, 35 à 40 % en Belgique, Australie, Canada, Italie et Allemagne, 48 % en Espagne et 55 % au Royaume-Uni (142).

Toutefois, sur l'ensemble des patients dialysés (tout âge, toute dialyse), cette proportion est plus faible et varie d'un pays²² à l'autre :

- 34 % en Écosse en 2012²³ (143) ;
- 33 % environ au Royaume-Uni en 2012²⁴ (144, 145) ;
- 24 % en France en 2012²⁵ (95, 96) ;
- 23 %²⁶ en Norvège en 2012 (108, 137)

²¹ Nombre de patients inscrits pour la première fois sur liste d'attente/population du pays

²² Malgré nos recherches, nous n'avons pu identifier ces données que pour les pays listés, les registres de patients dialysés n'étant pas toujours croisés avec les registres de transplantation.

²³ Au 31 décembre 2012, 740 patients inscrits sur liste d'attente (tout âge)/ 2170 patients dialysés d'après le rapport 2012 du *Scottish Renal Registry*.

²⁴ 8 913 patients inscrits sur liste d'attente (tout âge) au 31 mars 2013 / 27 203 patients dialysés au 31 décembre 2012 d'après le rapport 2013 du *UK Renal Registry* et le rapport 2012/2013 du *NHSBT* : 29 % étaient inscrits en contre-indications temporaires au 31 mars 2013.

²⁵ Au 31 décembre 2012, 9 835 patients inscrits en liste d'attente (tout âge)/40 983 patients dialysés. 38 % sont inscrits en contre-indication temporaires.

²⁶ Au 31 décembre 2012, 280 patients étaient inscrits en liste d'attente (tout âge)/1240 patients dialysés d'après les données du *Norsk Nefrologi register*. 30 % sont inscrits en contre-indications temporaires d'après les données de Scandiatransplant.

- 22 % aux États-Unis en 2012²⁷ (136) ;
- 14 % au Canada en 2012²⁸ (125, 126) ;
- 18 % en Espagne en 2012²⁹ (146) ;
- 12 % en Australie en 2012 (130).

► Taux d'inscrits en contre-indication temporaire

Le taux de patients inscrits inactifs³⁰ était de 32 % en France fin 2011. Il était un peu plus élevé au Canada (33 %), aux États-Unis (35 %) ou dans la zone Eurotransplant (38 %)³¹ (147). Il était un peu plus faible au Royaume-Uni (27 %) et dans les pays scandinaves (29 %)³² (137) (Tableau 2).

Il est intéressant de noter que le rapport du registre OPTN/SRTR constate que l'augmentation du taux d'inscrits annuel aux États-Unis est essentiellement due à l'augmentation du nombre de patients de plus de 50 ans (148) et du nombre de patients « inscrits inactifs », alors que la liste des patients actifs était globalement stable (136, 149). Les auteurs ont mis en évidence que cette augmentation est liée aux modalités de calcul de score pour l'attribution de greffons, dans lequel des points sont attribués en fonction de la durée d'attente sur liste depuis 2003 (136, 149). 54 % des patients placés en situation inactive sur la liste l'étaient depuis plus de 2 ans lors d'une étude transversale réalisée en 2008, ce qui ne correspond pas, de fait, à une situation de « contre-indication temporaire » (83). Les auteurs s'interrogent sur la pertinence de certaines inscriptions sur liste, sachant que 20 % des patients décédés inscrits sur la liste en situation inactive, décèdent moins d'un an après leur inscription (83).

Une augmentation du taux de patients inactifs est également observée en Europe, en France et en zone Eurotransplant, alors que ce taux est resté presque stable dans les pays scandinaves :

- en France, le taux de patients inactifs est passé de 18 % à 40 % entre 2007 et 2014 (7). Les scores d'attribution inter régionaux ont été introduits progressivement à partir de 2004. Les points accumulés pour le score d'attribution des greffons augmentent avec la durée d'attente pour les patients dialysés et sont plafonnés à un an d'attente pour les patients inscrits de manière préemptive ;
- au Royaume-Uni, le taux de patients inactifs est passé de 23 % à 32 % entre 2003 et 2013 (150, 151) ; la durée d'attente a été renforcée dans le score d'attribution des greffons en 2006 (151) ;
- en zone Eurotransplant, le taux de patients inactifs est passé d'environ 24 % à 38 %³³ en 10 ans. Eurotransplant utilise depuis 2002 le score américain de l'UNOS pour l'attribution des

²⁷ Au 31 décembre 2012, 92 885 patients adultes inscrits en liste d'attente, dont 38 % en situation inactive. Parmi ces derniers, 35 % sont inactifs pour raisons médicales (« *too sick* »), 31 % pour bilan en cours, 9 % pour raison d'assurance, 6 % pour poids inapproprié, 5 % par choix du patient, 5 % pour état de santé satisfaisant (« *too well* »), 3 % pour *non compliance* médicale, 1 % pour consommation inappropriée de substances addictives (+ 5 % divers ou manquants).

²⁸ Au 31 décembre 2012, 3 428 patients inscrits en liste d'attente (tout âge)/ 23 814 patients dialysés d'après le rapport 2014 du registre canadien des insuffisances et des transplantations rénales. 36 % sont inscrits en contre-indications temporaires d'après les tableaux de l'institut canadien d'information sur la santé. Note : il existe une divergence entre ces 2 sources canadiennes concernant le nombre de patients en liste d'attente.

²⁹ Au 31 décembre 2012, 4 332 patients inscrits en liste d'attente (tout âge)/ 24 322 patients dialysés d'après le rapport 2013 de l'Organización Nacional de Trasplantes. Le taux de patients inactifs n'est pas précisé.

³⁰ Nombre de patients inscrits en contre-indications temporaires, dits « inactifs »/ nombre d'inscrits total

³¹ D'après les données graphiques tirées de la figure 4.2 du rapport Eurotransplant 2011.

³² Fin 2011 (*fin 2001*), 1 739 (1 542) patients étaient en attente dont 510 (383) patients inactifs, d'après le registre scandinave.

³³ D'après les données graphiques tirées de la figure 4.2 du rapport Eurotransplant 2011.

greffons qui comprend des critères biologiques³⁴ et la durée d'attente ; pour les patients de plus de 65 ans, les scores d'attribution peuvent être différents selon les pays, une étude est en cours pour comparer différentes alternatives³⁵ (147) ;

- dans les pays scandinaves, le taux de patients inactifs est passé de 25 % fin 2001 à 29 % fin 2011 ; il était de 27 % fin 2013 (137) ; les règles d'attribution des greffons ne semblent pas faire intervenir la durée d'attente sur liste (152).

2.3.2 Une orientation hétérogène vers les équipes de transplantation

Sur le plan organisationnel, l'enquête GRECO 2 (153) a permis de recueillir en France, auprès de 29 centres de transplantation rénale pour adultes sur 34, des données globales à partir de l'activité de 2010 des équipes de transplantation. 130 nouveaux patients en médiane ont été reçus en consultation de prétransplantation (min : 55 ; max : 255), adressés en médiane par 10 centres différents de dialyse. La proportion médiane de patients inscrits parmi ces patients orientés est de 84 % (dispersion non précisée). Le néphrologue et le chirurgien assurent la consultation de prétransplantation dans tous les centres, sauf dans 3 équipes où c'est le néphrologue seul qui assure ces consultations. Dans 10 centres, l'infirmier de coordination n'est pas impliqué dans les consultations de prétransplantation pour le receveur. Dans 21 équipes, une réunion de concertation pluridisciplinaire de prétransplantation est organisée au moins une fois par mois. 4 équipes, sur les 29, répondants, n'organisent pas de réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) de prétransplantation.

L'une des causes des inégalités d'accès à l'inscription sur liste d'attente serait la disparité des pratiques d'orientation vers une équipe médico-chirurgicale de transplantation autorisée à inscrire la personne sur liste nationale d'attente (50). Une seule étude observationnelle des pratiques d'orientation a été identifiée, l'étude américaine décrite ci-dessous (154).

Ces critères d'orientation font l'objet de débats éthiques (cf. chapitre 1), notamment entre des positions égalitaristes défendant l'égal accès de chacun à la liste dès lors qu'il peut tirer un bénéfice individuel de la transplantation comparativement à la dialyse et des positions utilitaristes pour un accès à la transplantation maximisé au regard de l'ensemble de la population en IRCT du fait de la contrainte liée au manque de disponibilité de greffons (22).

2.3.3 Un accès long et limité à la liste nationale d'attente de transplantation

Bien que la transplantation soit jugée à l'échelle de la population comme l'option de suppléance la plus efficiente pour les patients chez lesquels elle est indiquée quel que soit l'âge, par rapport aux stratégies de dialyse évaluées (15, 16) et que le nombre de nouvelles inscriptions augmente régulièrement, la proportion de patients inscrits sur liste nationale d'attente de transplantation reste faible (5 % au démarrage de la dialyse pour les patients ayant débuté la dialyse entre 2002 et 2013, 18 % à 12 mois, 26 % à 36 mois et 28 % à 84 mois) (10) et les délais médians d'accès à la liste nationale d'attente pour les patients dialysés inscrits peuvent atteindre plus d'1 an selon les régions françaises (155) (Annexe 9).

Au 1^{er} janvier 2015, 11 711 patients étaient inscrits sur la liste d'attente de transplantation rénale (+54,1 % en 5 ans), dont 40 % étaient placés en contre-indication temporaire (+10 points en 5 ans)

³⁴ Site d'Eurotransplant, consulté le 4 août 2014 : le score de modélisation de la maladie rénale terminale utilisé par Eurotransplant permet de classer les patients sur liste d'attente selon le stade de gravité de leur maladie, au regard de leur probabilité de décéder dans les 3 mois. Ce score est fondé sur 3 critères biologiques : l'*International normalized ratio* (INR), la créatinine et la bilirubine. Ce modèle a été construit pour l'UNOS, et mis en œuvre en 2002 par Eurotransplant (https://www.eurotransplant.org/cms/index.php?page=public_meld).

³⁵ Voir les programmes *Eurotransplant Senior Program* et *Eurotransplant Senior DR-compatible program* sur le site d'Eurotransplant, consulté le 4 août 2014 : <https://www.eurotransplant.org/cms/index.php?page=esdp>

(7). Ces patients sont en moyenne de 20 ans plus jeunes que l'ensemble des patients en IRCT, même si 20 % d'entre eux ont plus de 65 ans ; 181 patients \geq 75 ans étaient en attente au 1^{er} janvier 2014 (7). 98 % d'entre eux résident en France (156) (Annexe 10).

Au cours de l'année 2014, 4 695 nouveaux patients ont été inscrits (+12,7 % en 5 ans), 83 % concernaient une primo-transplantation rénale (7) et 37,1 % des nouvelles inscriptions ont été faites de manière préemptive, ce qui représente une augmentation de 10 points en 5 ans (7). L'âge moyen des nouveaux inscrits augmente progressivement, passant de 49,3 ans en 2009 à 52,6 ans en 2014 ; 160 patients \geq 75 ans étaient nouvellement inscrits en 2014.

Alors que les contre-indications formelles à la transplantation rénale sont rares d'après les recommandations internationales (157), 74 % des motifs de non inscription sur liste d'attente chez les personnes en cours de dialyse en 2013 sont considérées comme des contre-indications médicales (de 28,6 % chez les 18-39 ans, à 86,6 % chez les plus de 70 ans) (10). Ces taux sont en baisse comparativement au rapport annuel de 2011, toutefois, cette analyse n'incluait pas l'Île-de-France (19). Les caractéristiques précises de ces contre-indications n'étant pas détaillées dans le registre REIN, il n'est pas possible de juger de leur caractère approprié ou non au regard des connaissances actuelles et du profil clinique individuel du patient pouvant cumuler plusieurs facteurs de risque qui peuvent justifier qu'il ne soit pas inscrit. Cette incertitude et l'absence de consensus sur les critères de non-inscription sur la liste font craindre des pertes de chances pour certains patients en fonction des stratégies régionales d'inscription, notamment pour les patients de plus de 70 ans, les patients présentant un diabète, une obésité ou une maladie vasculaire (50). Des études complémentaires permettant de mieux comprendre ces contre-indications sont souhaitées par les professionnels (155).

À titre exploratoire, afin de préciser le nombre de patients potentiellement concernés par une perte de chance, une première extraction des données du registre REIN montre que, parmi les 29 337 patients âgés de plus de 18 ans et dialysés depuis plus de 18 mois au 31 décembre 2012 en France (Tableau 11, Annexe 10) :

- 8 255 (28,1 %) présentaient au moins l'une des comorbidités suivantes : cancer actif ou artérite des membres inférieurs stade 3-4 ou trouble du comportement ou oxygénothérapie ou insuffisance cardiaque stade 3-4, ou cirrhose de stade Child B ou C, ou accident vasculaire cérébral avec hémiplégie ;
- 13 047 (61,9%) n'étaient pas inscrits sur la liste nationale d'attente. 10 088 (34,3 %) d'entre eux présentaient au moins une comorbidité (parmi 11) ou un handicap (parmi 3) ou une incapacité totale à la marche ou un indice de masse corporelle (IMC) $<$ 18,5 ou $>$ 35 kg/m².
- au moins 2 206 (7,5 %) n'avaient jamais été inscrits sur la liste nationale d'attente, bien qu'ils ne présentent aucune comorbidité renseignée dans le registre. Parmi eux, 1 209 ont 75 ans ou plus.

2.3.4 Des disparités majeures d'inscription selon l'âge, les comorbidités, le genre et les régions

De nombreuses disparités d'inscription sur la liste d'attente sont identifiées dans tous les pays (158, 159).

En France, la probabilité d'être inscrit pour la première fois sur la liste d'attente d'une transplantation rénale, ainsi que les délais d'attente entre le début de la dialyse ou la première consultation en vue d'une transplantation et l'inscription effective sur liste d'attente, sont fortement liés à l'âge, au profil clinique, au genre et à la région d'inscription (10, 20, 155) (Annexe 11). Une enquête réalisée en 2012 dans le cadre des États Généraux du Rein (n = 8 613) a également pointé des différences de répartition des niveaux de diplômes selon que le patient était inscrit ou non sur liste d'attente (160).

Les sections suivantes détaillent l'accès à la liste d'attente de transplantation rénale pour l'ensemble de la population en insuffisance rénale chronique terminale traitée (IRTT), puis selon différentes populations. Sont présentées ensuite trois études multivariées (154, 161, 162), dont une française (161) prenant en compte les facteurs individuels, démographiques, médicaux et organisationnels, ainsi que des facteurs régionaux cherchant à expliquer ces variations.

► L'accès à la liste de transplantation rénale – Population incidente en IRCT

En France, l'accès à la liste nationale d'attente des nouveaux patients ayant démarré un traitement de suppléance (dialyse ou transplantation) durant la période 2002-2013 a été évalué par le rapport du registre REIN (10). La cohorte comprend 83 769 nouveaux patients ayant débuté un traitement de suppléance par dialyse, dont 24 409 de moins de 60 ans (26 régions françaises, dont l'Ile-de-France).

Au 31 décembre 2013, 2 625 (3,0 %) patients ont été greffés d'emblée (transplantation préemptive). Ces patients sont en majorité des hommes (59,3 %), l'âge médian est de 49 ans. Le taux de transplantation préemptive est plus élevé chez les moins de 60 ans (8,1 %).

Après exclusion des transplantations préemptives, l'analyse de la cohorte des 81 144 patients ayant débuté une dialyse entre 2002 et 2013 est présentée ci-dessous. L'inscription préemptive avant démarrage de la dialyse engendre une « durée nulle d'inscription ».

Au 31 décembre 2013, 19 519 patients parmi les 81 144 patients incidents en dialyse (24 %) ont été inscrits au moins une fois sur la liste nationale d'attente dans un délai médian de 6,8 mois (10).

Pour l'ensemble de la cohorte des 81 144 patients ayant débuté une dialyse entre 2002 et 2013, la probabilité d'être inscrit pour la première fois sur liste d'attente était, tout âge confondu, de 5,1 % au démarrage de la dialyse (n = 4 115 malades inscrits de manière préemptive, d'âge médian 51,4 ans, 60 % sont des hommes), 17,8 % à 12 mois, 23,5 % à 24 mois et 27,9 % à 84 mois depuis le début de dialyse (10). Ces proportions sont plus importantes (+3 points) qu'entre 2002 et 2011, toutefois, la région Ile-de-France n'était pas incluse dans le précédent rapport du REIN (19). La probabilité d'être inscrit était fortement liée à l'âge mais également au statut diabétique et à la région. Si l'on considère les patients de moins de 60 ans arrivés en dialyse, soit 22 423 patients, la probabilité d'être inscrit sur liste d'attente de transplantation est de 14 % en préemptif, 48,3 % à 12 mois, 61,6 % à 24 mois et 71,8 % à 84 mois après le début de la dialyse.

► L'accès à la liste de transplantation rénale – Population âgée

En France, en 2013, 35,6 % des nouveaux inscrits sur la liste de transplantation nationale avaient plus de 60 ans. Cette proportion atteignait plus de 40 % dans 3 régions (Aquitaine, Centre, Provence-Alpes-Côte d'Azur) (10), qui n'étaient pas les mêmes que celles identifiées en 2012 avec plus de 40 % de patients inscrits de plus de 60 ans (Franche Comté, Midi-Pyrénées, Poitou-Charentes (95).

Tout profil clinique confondu, la probabilité d'être inscrit est plus faible si l'on considère 'tout âge confondu *versus* âge inférieur à 60 ans'. Le taux d'inscription après 5 ans de dialyse (taux d'incidence cumulée) pour les nouveaux patients dialysés au cours de la période 2002-2013 (n = 81 144 ; 26 régions françaises, dont Ile-de-France) était de 31,1 % [30,3-31,9] pour les patients âgés de 60-69 ans et de 2,5 % [2,3-2,7] pour les patients de 70 ans et plus, contre 86,5 % [85,4-87,5] pour les patients âgés de 18 à 39 ans et de 62,7 % IC_{95 %} [61,9- 63,5] pour les patients âgés de 40 à 59 ans (registre REIN) (10).

En région Lorraine (163), 6,3 % des patients âgés de plus de 60 ans (n = 994) arrivant au stade de l'insuffisance rénale terminale entre 1997 et 2003 étaient inscrits sur la liste de transplantation rénale et 5,4 % avaient été greffés au cours du suivi jusqu'en 2005. Au cours de la même période, 61 % des patients âgés de moins de 60 ans (n = 504) étaient inscrits et 55,9 % greffés.

Un suivi sur 4 ans d'une cohorte prospective multicentrique française (n = 581) est actuellement en cours pour mieux caractériser la situation des personnes âgées (> 75 ans) avec maladie rénale

chronique sévère (DFG < 20 ml/min/1,73 m² pendant plus de 3 mois), pour décrire les pratiques professionnelles actuelles et aider aux prises de décisions par les médecins, patients et familles avant traitement de suppléance (164). À l'inclusion, parmi les projets thérapeutiques, seules les options relatives à la dialyse sont décrites : 17 % en cours de bilan, 43 % de décisions reportées en raison d'un DFG stable (DFG moyen et interquartile : 16 [13-17], 24 % de décisions de débiter la dialyse et 16 % de décisions de ne pas dialyser (dont 50 % à la demande du patient) (164).

Comparativement à ces données françaises, une enquête européenne³⁶ publiée en 2006 par l'EDTNA/ERCA mettait en évidence que 9 % des patients sur liste d'attente avaient plus de 65 ans, avec des variations importantes selon les pays : ce taux atteignait 20 % en Norvège (165).

Une étude rétrospective monocentrique réalisée au Royaume-Uni auprès de 1 513 patients en IRCT incidents entrés en dialyse entre 1992 et 2008, a étudié les pratiques passées selon les tranches d'âge des patients. 757 patients avaient 65 ans et plus. La probabilité que les patients de 75 ans et plus aient effectué en bilan prétransplantation un an après la première dialyse était de 1 % (vs 10 % pour les patients de 65 à 74 ans), la probabilité qu'ils soient listés dans l'année suivant le bilan était de 0,8 % (vs 4 %) et la probabilité qu'ils soient greffés dans les 5 ans était nulle (vs 8 %) (54).

Les études suivantes, effectuées aux États-Unis, montrent que les pratiques dans ce pays évoluent en faveur d'une inscription plus fréquente des patients de 60 à 75 ans (166, 167). En 2011, 18,4 % des patients greffés aux États-Unis avaient plus de 65 ans, contre 3,4 % en 1990 (167). Parmi les plus de 65 ans greffés entre 2009 et 2011, 58,5 % avaient entre 65 et 69 ans, 30,3 % entre 70 et 74 ans, 9,5 % entre 75 et 79 ans et 1,7 % ont 80 ans et plus. Toutefois, certains auteurs considèrent que le taux d'inscription reste faible (166), alors que les modélisations effectuées à partir de données observées chez les personnes effectivement greffées au-delà de 65 ans, mettent en évidence que près des ¾ des patients jugés comme d' 'excellents candidats' à la transplantation n'ont pas eu accès à la liste d'attente (168). Un quart des patients de plus de 65 ans orientés vers la transplantation complètent leur parcours jusqu'à l'inscription sur liste d'attente (169).

L'étude de Schaeffner aux États Unis (registre USRDS) est encourageante (166) puisqu'elle montre que l'accès à la liste de transplantation rénale des patients de 60 à 75 ans a doublé entre 1995 et 2006 [HRa = 2,6 ; IC₉₅ % 2,04 - 2,30]. La probabilité de recevoir un greffon à partir d'un donneur vivant a été multipliée par 3. On notera une augmentation des inscriptions préemptives sur liste de transplantation rénale au cours des dernières années. La probabilité d'être greffé après inscription est stable, liée à une augmentation par 3 des transplantations à partir de donneurs avec critères élargis et à une diminution de 26 % du risque de mortalité sur liste de transplantation. Toutefois, si l'accès à la transplantation des personnes de 60 à 75 ans a doublé de 1995 à 2006, de 3,4 % à 7,3 %, il reste faible.

Une étude récente américaine (169) rapporte un parcours de patients de plus de 65 ans (n = 217) *versus* celui de patients de moins de 65 ans (n = 767) adressés à un centre de transplantation pour des sessions d'information. Seuls 56 % des patients > 65 ans (vs 75 % si ≤ 65 ans) poursuivront les explorations en vue d'une inscription et la moitié d'entre eux (n = 61) seront inscrits (vs 75 % si ≤ 65 ans).

► L'accès à la liste de transplantation rénale – Population diabétique

En France, les patients de moins de 40 ans ayant un diabète de type 1 (n = 604 nouveaux patients incidents en dialyse entre 2002 et 2013) ont une probabilité plus faible d'être inscrits que les patients ayant entre 18 et 39 ans, toute pathologie confondue (n = 5 019) (10). En 2013, selon le registre REIN (10), leur probabilité d'être inscrits sur la liste était de : 12,9 % [IC₉₅ % 10,4-15,7] (< 40 ans, diabète de type 1) *versus* 16,3 % [IC₉₅ % 15,8-17,9] (tout patient de 18 à 39 ans) au

³⁶ 8 pays enquêtés (Nord de l'Angleterre, République tchèque, Nord-Est de l'Italie, Belgique, Grèce, Norvège, Ecosse et Slovaquie) ; 25 centres de transplantation participants.

démarrage de la dialyse ; 51,6 % vs 65,1 % après 1 an de dialyse ; 74,9 % vs 84,4 % après 3 ans de dialyse ; 81,5 % [IC₉₅ % 77,3-84,9] vs 89,3 % [IC₉₅ % 88,2-90,3] après 7 ans de dialyse.

En France, d'après le registre REIN, les patients diabétiques de type 2 débutant la dialyse au cours de la période 2002-2013 et âgés de 40-59 ans (n = 4 181) ont une probabilité plus faible d'être inscrits sur liste (10) comparés aux patients d'une même tranche d'âge toute pathologie confondue (4,4 % vs 13 % au démarrage de la dialyse ; 22,5 % vs 42,3 % après 1 an de dialyse ; 39,5 % vs 60,1 % après 3 ans de dialyse ; 44,5 % vs 65,6 % après 7 ans de dialyse). Les données publiées ne permettent pas de savoir si cette probabilité serait diminuée comparativement aux patients non diabétiques après ajustement sur différentes covariables, dont les comorbidités cardiovasculaires (10).

Une étude multicentrique française a étudié l'accès à la transplantation rénale d'une cohorte de 549 patients en IRCT entre 1995 et 1998 (170). 185 patients ont été inscrits (33,7 %). En analyse univariée, l'évaluation en vue d'une transplantation et l'inscription sur liste étaient plus faibles en cas de diabète de type 2 (33 % et 24,2 % respectivement) vs pas de diabète de type 2 (65,8 % et 60,6 %, p < 0,001). La durée de l'évaluation prétransplantation était plus longue en cas de diabète de type 2 vs pas de diabète (12,7 ± 11 vs 7,5 ± 7,1 mois, p < 0,001). Le risque relatif d'être inscrit après ajustement des caractéristiques des patients et des comorbidités était diminué en cas de diabète de type 2 (RR = 0,41 ; IC₉₅% [0,24-0,69]).

Les données publiées par d'autres pays (États-Unis) ne sont pas présentées selon les mêmes catégories d'âge et sont donc difficilement comparables. Elles confirment une évolution vers une plus grande inscription des patients diabétiques.

L'évolution des patients inscrits sur liste de transplantation rénale et pancréatique a été étudiée aux États-Unis entre 1998 et 2007 (n = 58 617) (118). L'âge et le pourcentage de patients diabétiques (type 1 et 2 confondus) augmentent parmi les patients inscrits sur liste en 2007 vs 1998, l'âge contribuant à plus de 50 % à l'augmentation du nombre de patients diabétiques inscrits (+ 0,79 % par an de patients diabétiques, + 0,37 % par an de patients diabétiques après ajustement sur l'âge). Au cours de la période 1998-2006, 37,6 % des patients diabétiques < 50 ans ont été inscrits sur liste et 23 % ont reçu une transplantation rénale ou une transplantation combinée rein-pancréas (soit 62 % des inscrits ont été greffés). Pendant la même période, 14 % des patients diabétiques de 50-75 ans en IRCT ont été inscrits et 6 % ont reçu une transplantation (soit 46 % des inscrits ont été greffés). Parmi les patients inscrits de façon préemptive, 74 % des candidats de moins de 50 ans et 56 % des candidats de 50-75 ans ont reçu une transplantation.

► L'accès à la liste de transplantation rénale – Population obèse

En France, les données du registre REIN n'évaluent pas l'accès à la liste en fonction de l'obésité (10).

Des données américaines ont été publiées. Une étude américaine constate des disparités dans l'accès à la transplantation après inscription. (171) ; la durée d'attente s'allonge lorsque l'IMC augmente et la probabilité de recevoir une transplantation diminue de 44 % lorsqu'il existe une obésité morbide (IMC > 40kg/m²). Une deuxième étude américaine (172) donne des résultats comparables ; la survenue d'une transplantation après inscription est diminuée de 24 % si l'IMC est de 35-39,9 kg/m² et de 41 % si l'IMC est supérieur ou égal à 40 kg/m². On notera également que les patients dont l'IMC ≥ 40 sont plus souvent inscrits en contre-indication temporaire, à hauteur de 25 % contre 18-19 % chez les patients dont l'IMC est compris entre 18,5 et 34,9 kg/m² (p<0.001). (Pour mémoire, les recommandations américaines préconisent d'obtenir un IMC < 35 kg/m² avant transplantation rénale).

La levée d'une contre-indication temporaire (CIT) liée à une obésité a récemment été étudiée à partir du registre UNOS (173). Entre 2006 et 2012, l'incidence cumulée de l'activation de l'inscription (levée de la CIT) des patients obèses atteint 49 %, les décès avant levée de CIT 15 % et les retraits de liste atteignent 21 %. La levée de CIT a lieu majoritairement dans les 3 ans qui

suivent l'inscription (incidence cumulée à 3 ans : 39 %). Un total de 1 679 patients obèses inscrits en CIT est suivi, l'IMC à l'inscription est de 39,1 kg/m² (36.8-41.8 kg/m²). 714 patients obèses ont une levée de CIT au cours de la période de suivi et 332 sont transplantés (soit une incidence cumulée de transplantation à 6 ans de 61 %). L'IMC n'est disponible qu'en cas de transplantation (et non lors de la levée de la CIT) ; la baisse médiane de l'IMC est -2,1 kg/m² (-4,7 à -0,14 kg/m²). Un IMC initial plus élevé était associé à une moindre levée de CIT (IMC \geq 45 vs 30-34,9 ; HRs = 0,22, IC₉₅ % [0,16 ; 0,33]). Le sexe masculin, un IMC plus faible, une inscription préemptive, l'absence de diabète cause de l'IRCT, une immunisation anti-HLA supérieure à 80 % et certaines régions étaient des facteurs indépendants, favorisant la levée de CIT (173).

► L'accès des femmes à la liste de transplantation rénale

En France, comme dans d'autres pays, être femme est associé à un accès plus limité à la liste d'attente nationale (OR = 0,69 IC₉₅ % [0,62 ; 0,78]) et à une attente plus longue sur la liste (HR = 0,89 IC₉₅ % [0,84 ; 0,95]) comparativement aux hommes, après ajustement sur l'âge, les comorbidités et l'activité professionnelle (20).

Une revue systématique des différences liées au genre pour l'accès à la transplantation rénale et à la dialyse a été menée en 2005 et montrait un moindre accès des femmes à la transplantation dans de nombreux pays, européens, américains ou asiatiques (75).

Une enquête européenne³⁷ publiée en 2006 confirmait que la proportion de femmes en dialyse (42 %) était plus importante que celle sur liste d'attente (38 %) (165).

Ces différences de genre n'ont pas été retrouvées au Royaume-Uni (162, 174).

► L'accès à la liste de transplantation rénale selon le niveau de diplôme

Des différences d'inscription selon le niveau d'études et de maîtrise de l'information en santé (*health literacy*) sont documentées aux États-Unis (175-177). En France, le registre REIN ne permet pas d'évaluer les éventuelles inégalités sociales d'accès à la liste d'attente.

Toutefois, en 2012, lors des Etats généraux du Rein, une enquête a été largement diffusée auprès de patients ayant une maladie rénale chronique (questionnaire envoyé sous format papier et Internet) (160). 8 613 questionnaires ont été retournés remplis. Les auteurs montrent que la proportion de patients ayant le baccalauréat ou plus est différente selon que le patient est dialysé et non inscrit sur liste (< 30 %), dialysé et inscrit (< 40%) ou greffés (> 50 %) (données graphiques uniquement) et ce, indépendamment d'un facteur générationnel (160). Des études complémentaires permettant de croiser données médicales et données sociales seront nécessaires pour connaître la part des inégalités d'origine sociale.

► L'accès à la liste de transplantation rénale – Différences régionales

En France, comme dans d'autres pays (162, 178-180), des différences géographiques d'accès à la liste d'attente sont observées.

Accès variables selon les régions

Concernant les pratiques d'inscription sur la liste, des variations régionales importantes existent, qui nécessiteraient d'être analysées de manière multivariée, afin de prendre en compte les différences existantes au niveau de la population accueillie, selon les régions. Parmi ces différences, on constate qu'après un an de dialyse, le taux d'inscription des patients de moins de 60 ans (n = 22 423 patients ayant débuté la dialyse entre 2002 et 2013, 26 régions incluses) varie entre 34 % IC₉₅ % [29,7- 38,3] en Alsace et 64 % IC₉₅ % [55,3- 71,4] en Franche Comté. Le taux d'inscription en Ile-de-France est de 63,3 % IC₉₅ % [61,8- 64,7]. Les taux d'inscription sont

³⁷ 8 pays enquêtés (Nord de l'Angleterre, République tchèque, Nord-Est de l'Italie, Belgique, Grèce, Norvège, Ecosse et Slovaquie) ; 25 centres de transplantation participants.

nettement plus faibles dans les régions Outre-Mer (6,2 % en Guyane, 11,1 % en Martinique, 17,2 % à la Réunion, 30,8 % en Guadeloupe) (10).

Accès variables selon le mode d'entrée en dialyse

Des différences étaient également observées selon le mode d'entrée en IRTT. Ainsi, en 2006, sur les 7 régions françaises³⁸ dont les données étaient exploitables grâce au chaînage entre les différents registres (DIADEM et REIN), le taux d'inscrits sur liste d'attente un an après le début de la dialyse était significativement plus faible chez les patients ayant débuté la dialyse en urgence du fait d'un risque vital que chez ceux dont le début de la dialyse avait été programmé (22,1 % *versus* 30,8 % ; $p < 0,0001$) (181). Toutefois, ces différences sont constatées par comparaison univariée, et pourraient être liées à des facteurs de confusion, notamment aux comorbidités.

Accès selon des facteurs individuels et régionaux – Études multivariées

Devant la multitude des déterminants possibles pour l'accès à la liste d'attente de transplantation rénale, l'équipe de registre REIN a effectué une étude multivariée rétrospective afin d'identifier les déterminants les plus significatifs (161).

Afin d'avoir une inclusion exhaustive dans le registre et un recul d'au moins 4 ans (plateau du taux d'incidence cumulée des inscriptions sur liste), tous les patients incidents, étant entrés en dialyse entre le 1^{er} janvier 2006 et le 31 décembre 2008 dans 11 régions françaises³⁹ (45 % de la population générale) ont été inclus, sauf critères d'exclusion suivants : transplantation antérieure ou inscription pour transplantation multiple.

Les patients dialysés ayant été inscrits de manière préemptive ont été inclus, mais non les patients greffés de manière préemptive. 8 447 patients dialysés, âgés de 18 à 80 ans ont été inclus dans l'étude.

Fin 2012, 29,6 % de la cohorte avaient été inscrits sur liste.

Les analyses multivariées ont permis l'ajustement sur les facteurs individuels liés aux patients (démographie, état de santé au moment de la première dialyse, modalités de suivi en dialyse) et des facteurs régionaux (socio-économiques, offre de soins, prévalence régionale de l'IRT, activité de transplantation rénale et manque de disponibilité des greffons).

Les résultats montrent que les variations géographiques apparaissant au niveau des inscriptions sont liées à de nombreux facteurs indépendants, individuels et régionaux.

Toutes choses égales par ailleurs, les facteurs indépendants suivants sont liés à l'inscription sur la liste d'attente de transplantation rénale dans ces 11 régions françaises :

- Au niveau individuel
 - Genre : les hommes ont 13 % de plus de chances d'être inscrits sur liste que les femmes [HR = 1,13 ; IC₉₅ % 1,04 - 1,2] ; cette différence liée au genre peut être difficile à déceler cliniquement car la proportion d'hommes (29,3 %) et de femmes (30,0 %), inscrits sur liste n'est pas significativement différente en analyse univariée ($p = 0,5$). Toutefois, après ajustement sur les autres facteurs, les femmes sont moins fréquemment inscrites, alors même que, du fait de la moindre fréquence des comorbidités chez les femmes, elles devraient l'être plus souvent (20).
 - Âge : plus l'âge est élevé, plus la probabilité d'être inscrit est faible : 87,7 % des patients de 18 à 39 ans sont inscrits [HR = 1 ; catégorie de référence], 61,2 % des patients de 40 à 59 ans [HR = 0,61 ; IC₉₅ % 0,6 - 0,7] ; 27,9 % des patients de 60 à 69 ans [HR = 0,29 ; IC₉₅ % 0,3 - 0,33] ; 2,5 % des patients de 70 à 80 ans [HR = 0,025 ; IC₉₅ % 0,02 - 0,03]. Ce dernier groupe de patients représente la catégorie d'âge la plus représentée dans la cohorte (43 %).

³⁸ 7 régions : Auvergne, Basse-Normandie, Bourgogne, Bretagne, Champagne-Ardenne, Corse, Haute-Normandie

³⁹ 11 régions : Auvergne, Bourgogne, Bretagne, Champagne-Ardenne, Languedoc, Limousin, Midi-Pyrénées, Basse-Normandie, Haute-Normandie, Provence-Alpes-Côte d'Azur, Rhône-Alpes.

- ▶ Pathologie rénale initiale : comparativement aux patients présentant une polykystose primaire (71,6 % d'inscrits, catégorie de référence), les patients présentant une autre maladie rénale primaire sont moins fréquemment inscrits : néphropathie glomérulaire [HR = 0,79 ; IC₉₅ % 0,7 - 0,9] ; pyélonéphrite [HR = 0,59 ; IC₉₅ % 0,5 - 0,7] ; néphropathie hypertensive et vasculaire [HR = 0,53 ; IC₉₅ % 0,5 - 0,6] ; néphropathie diabétique [HR = 0,50 ; IC₉₅ % 0,4 - 0,6].
- ▶ Comorbidités : quel que soit le type de comorbidité, la présence de celles-ci réduit la probabilité d'être inscrit, de manière plus ou moins marquée. Ainsi, toutes choses égales par ailleurs, la présence d'un cancer actif [HR = 0,34 ; IC₉₅ % 0,3 - 0,4] ou d'une maladie hépatique [HR = 0,38 ; IC₉₅ % 0,4 - 0,6] diminue de plus de 60 % la probabilité d'être inscrit, alors que le diabète [HR = 0,65 ; IC₉₅ % 0,6 - 0,8] ou les maladies respiratoires [HR = 0,62 ; IC₉₅ % 0,5 - 0,8] réduisent cette probabilité d'un peu plus de 30 % seulement. Dans cette étude, 36,4 % des patients étaient diabétiques, et 14,3 % d'entre eux étaient inscrits. L'absence de comorbidité cardiovasculaire ou de handicap moteur ou psychique augmente la probabilité d'être inscrit.
- ▶ Type de dialyse initiale et statut du centre de dialyse : les patients orientés initialement en dialyse autonome ont une probabilité plus élevée d'être inscrits que les patients orientés en dialyse non autonome ([HR = 1,45 ; IC₉₅ % 1,3 - 1,6]). Les patients suivis en centre de dialyse privé à but non lucratif ont une probabilité plus élevée [HR = 1,26 ; IC₉₅ % 1,1 - 1,4] d'être inscrits, comparativement aux patients suivis en centre hospitalier public non universitaire [catégorie de référence, HR = 1]. Il n'y a pas de différence significative selon les autres catégories d'établissement, centre hospitalier universitaire [HR = 1,03 ; IC₉₅ % 0,9 - 1,2] ou privé à but lucratif [HR = 0,91 ; IC₉₅ % 0,8 - 1].
- Au niveau régional
 - ▶ Augmentation du nombre de patients prévalents sur la liste d'attente régionale : plus l'augmentation du nombre de patients sur liste au 1^{er} janvier entre 2005 et 2009 était importante, plus la probabilité d'être inscrit était faible. Le manque de disponibilité des greffons semble donc pris en compte dans le processus d'inscription par les professionnels.
 - ▶ En revanche, il n'est pas retrouvé d'association avec les facteurs régionaux suivants : indicateurs socio-économiques, offre de soins, prévalence de l'IRCT. Ceci n'exclut pas que les facteurs socio-économiques individuels aient un impact sur la probabilité d'être inscrit. Ces facteurs individuels n'ont pas pu être pris en compte dans le modèle car ils n'étaient pas renseignés dans le registre REIN, ce qui constitue l'une des limites de cette étude.

Au Royaume Uni, une étude de cohorte à partir de 7 863 patients de moins de 65 ans, incidents en dialyse entre 2003 et 2005, avec analyse multivariée ajustant sur l'âge, le sexe, l'origine ethnique, et la présence d'un diabète, avait mis en évidence (162) :

- un taux d'inscription variant entre moins de 10 % et plus de 50 % selon les centres de transplantation, ne pouvant être expliqué par les caractéristiques individuelles des patients ;
- un taux d'inscription négativement associé avec l'âge, mais similaire entre hommes et femmes ;
- un délai d'inscription médian estimé supérieur à 600 jours entre la première dialyse et l'inscription.

En Géorgie (États-Unis), une étude de cohorte réalisée à partir du registre de l'USRDS et du recueil prospectif des données des 308 centres de dialyse et des 3 centres de transplantation géorgiens, a suivi jusqu'en septembre 2012 l'ensemble des patients de 18 à 69 ans, incidents en dialyse entre janvier 2005 et septembre 2011 (n = 15 279) dans cet État, où le taux de transplantation est le plus faible des États-Unis (154). L'objectif de l'étude est d'observer le nombre de patients orientés par les centres de dialyse vers une des 3 équipes de transplantation de Géorgie dans l'année qui suit l'entrée en dialyse et d'évaluer le nombre d'inscriptions sur liste d'attente (donneurs décédés uniquement). Le taux de patients dialysés orientés dans les 12 mois suivant le début de la dialyse varie de 0 % à 75 % selon les centres de dialyse (pourcentage médian : 24 % ; interquartile : 16 %-33 %). Les centres de dialyse qui orientent le moins (< 19% de patients orientés) sont situés plus fréquemment en zone de grande pauvreté, ont un taux de travailleurs sociaux par patient plus élevé et sont plus fréquemment des centres à but non lucratif

que les centres orientant le plus fréquemment les patients (> 31 % de patients orientés). Après analyse multivariée, les facteurs de moindre orientation (âge élevé, femme, origine caucasienne, quartier pauvre, multiples comorbidités, dialysé en centre à but non lucratif) ne sont pas similaires aux facteurs associés à un moindre taux d'inscriptions un an après l'orientation vers un centre de transplantation : le genre et le sexe ne sont pas associés à un moindre taux d'inscriptions et les patients d'origine afro-américaine sont moins fréquemment inscrits par les équipes de transplantation malgré leur plus fréquente orientation vers ces équipes (154).

2.3.5 Des attentes fortes des patients et des perceptions différentes de celles des professionnels

Parmi les attentes des patients concernant l'inscription sur liste d'attente, identifiées dans l'enquête réalisée en 2013 en France pour les États généraux du rein figurent (50) :

- la transparence du processus d'inscription ;
- le moment où le patient devrait être inscrit ;
- les étapes de réévaluation nécessaires entre l'inscription et l'attribution d'un greffon, réévaluation déjà évoquée dans l'avis de CCNE en 2007 (21).

À l'étranger, des perceptions différentes entre patients et néphrologues ont été documentées vis-à-vis du pronostic. Dans une étude américaine effectuée auprès de 62 patients, les patients sont plus optimistes que les professionnels (81 % des patients et 25 % des néphrologues estiment que le patient sera en vie dans un an). Les patients estiment de manière plus juste leur survie réelle à un an (93 % en vie). Toutefois, les patients surestiment leur probabilité de survie à 5 ans, qui est estimée de manière plus exacte par les néphrologues (182).

2.4 Conclusion de l'analyse de la littérature

Il existe plusieurs parcours d'accès à l'inscription sur liste d'attente de transplantation rénale, qui correspondent à des situations cliniques différentes. Le patient peut être orienté :

- avant toute dialyse (orientation en vue d'une inscription préemptive) ;
- alors que la dialyse a débuté ;
- alors qu'il est déjà porteur d'un greffon (réinscription préemptive ou patient en dialyse pour greffon non fonctionnel).

Pour parvenir à l'inscription sur liste d'attente, de nombreuses étapes sont identifiées (information sur les différentes alternatives possibles lorsqu'un traitement de suppléance est envisagé, orientation vers le parcours de transplantation, réalisation d'un bilan prétransplantation, inscription sur liste d'attente). Aucune étude des pratiques françaises n'a permis de connaître la durée de chacune de ces étapes, ni le nombre de patients franchissant chacune d'entre elles. D'après une seule étude, américaine, de niveau de preuve 4, le risque majeur pour le patient est de ne pas être orienté vers une équipe de transplantation rénale, alors qu'il est potentiellement intéressé et qu'il relève d'une indication de transplantation rénale (34).

En termes de réglementation, la comparaison internationale met en évidence de nombreuses différences entre les pays. Peu de pays ont précisé ou réglementé les critères d'inscription sur liste d'attente, laissant la définition de ceux-ci aux établissements de santé effectuant des transplantations ou aux professionnels eux-mêmes, éventuellement au travers de recommandations de bonne pratique (cf. chapitre 6).

En termes de pratiques concernant l'accès à la liste d'attente, les indicateurs permettant des comparaisons internationales sont issus le plus fréquemment de registres nationaux (Tableau 2).

Ces indicateurs doivent être comparés avec prudence, dans la mesure où les modalités de recueil peuvent différer d'un pays à l'autre. Ils nécessitent de prendre en compte les différences de prévalence de l'IRCT dans les différents pays, celle-ci variant du simple au double entre certains pays européens (Norvège) et les États-Unis.

Les inégalités d'accès à la liste d'attente sont démontrées, en France comme à l'étranger (niveau de preuve 2). Les études s'étant intéressées aux déterminants de l'accès à la liste d'attente montrent que de nombreux facteurs, individuels (âge, genre, maladie rénale initiale, comorbidités, type de dialyse), organisationnels (statut du centre de dialyse), et régionaux (importance de la liste d'attente) interviennent. Les facteurs indépendamment associés à une moindre inscription sur liste peuvent être différents de ceux associés à une moindre orientation des patients vers une équipe de transplantation (niveau de preuve 2). Les déterminants de l'accès à la liste d'attente varient également d'un pays à l'autre, certains pouvant être mis en évidence dans certains pays et non dans d'autres.

En France, dans l'état actuel de la liste d'attente, les États Généraux du Rein (EGR) ont considéré que celle-ci ne reflétait pas la réalité des besoins (50), ce qui était déjà signalé dans certains articles professionnels (17). Toutefois, les EGR estiment que le manque de greffons n'est pas un motif suffisant pour ne pas inscrire les patients sur la liste d'attente (50). En effet, dans les régions où la liste d'attente est importante, il est observé un fort investissement des équipes pour favoriser les transplantations avec donneur vivant ou augmenter les activités de prélèvements sur donneurs décédés (50). Cependant, parallèlement, l'augmentation du nombre de patients en attente sur la liste est associée négativement à l'inscription sur liste : plus la liste augmente, plus le taux d'inscription diminue, selon une étude observationnelle française multivariée (161).

De leur côté, les professionnels exerçant dans le champ de la transplantation semblent favorables à un accès plus large des patients à la liste d'attente, en reprenant cette expression : « *accès à la greffe oui, mais d'abord accès à la liste d'attente* ». Toutefois, cet accès plus large n'aura de sens, d'après eux, que si, parallèlement, l'activité de prélèvement permet d'accroître le nombre de greffons disponibles (155).

Pour limiter les inégalités d'accès à la liste d'attente et l'inscription tardive de certains patients, des propositions ont été faites en France dans le cadre de l'élaboration du plan « greffe » 2012-2016 visant à réduire l'asymétrie d'information du patient : adresser une information sur les traitements de suppléance à tout patient entrant en ALD pour IRC, tenir des réunions de concertation pluridisciplinaires, organiser une consultation systématique auprès d'un centre de transplantation pour tout patient pour lequel une demande de prise en charge pour dialyse est engagée (15). Toutefois, ces propositions n'ont pas été reprises de manière aussi précise dans la version publiée du plan (12).

L'une des principales difficultés identifiées par l'analyse des pratiques et de la littérature est l'absence de consensus et de critères homogènes, clairs et acceptés par les professionnels quant aux indications et contre-indications de la transplantation rénale. Toutefois, les critères et délais d'inscription dépendent également de facteurs organisationnels (étape d'information des patients et des familles, consultations spécialisées avec le centre de transplantation, durée d'organisation et réalisation des bilans et examens complémentaires) et éthiques.

Lors de l'inscription sur liste d'attente, trois perspectives peuvent en effet s'opposer : celles du patient, celles des professionnels (centres de dialyse ou de transplantation) et celles de la société civile (15). Une étude australienne mettait en évidence que les conflits autour des valeurs sociales devraient être résolus en amont et non laissés à l'appréciation individuelle des médecins néphrologues qui ne souhaitent pas être dépositaires d'une telle responsabilité. Cette étude, réalisée dans un contexte culturel distinct de celui de la France, concluait sur la nécessité de proposer des recommandations visant à faciliter le processus de prise de décision (183).

Face à ce constat, l'Agence de la biomédecine a récemment mis en place dans le cadre du registre REIN un groupe de travail « Accès à la greffe » qui a mené une étude sur les déterminants médicaux et non médicaux d'inscription sur la liste d'attente, dans 11 régions, hors Ile-de-France. Cette étude, décrite ci-dessus, confirme la multiplicité des facteurs indépendants, individuels et régionaux, associés à l'inscription sur liste (niveau de preuve 4) (161).

2.5 Avis du groupe de travail

Concernant le parcours d'accès à la liste de transplantation rénale :

- le groupe de travail confirme les étapes décrites en figure 1, et souligne l'importance de repérer de manière systématique les patients susceptibles d'être informés puis orientés vers ce parcours d'accès à la liste d'attente de transplantation rénale ;
- un débat existe concernant le profil des patients qui relèvent d'une information relative aux traitements de suppléance : s'agit-il de tous les patients de stade 4 ou seulement de ceux susceptibles d'évoluer vers le stade 5 (environ 1 patient sur 4 de stade 4). Ce point a été traité après prise en compte des publications analysées dans la section 3.2 et des travaux complémentaires en cours à la HAS concernant les outils d'aide au déploiement des expérimentations dans le cadre des parcours pré-suppléance (184).
- le groupe de lecture s'étonne de l'absence de référence au médecin traitant généraliste dans le texte proposé en lecture. Selon le guide du parcours de soins pour les patients ayant une maladie rénale chronique (2), lorsque la question de l'orientation éventuelle du patient vers un parcours d'accès à la liste d'attente se pose, le patient devrait être suivi conjointement par un néphrologue (néphrologue référent) et un médecin généraliste. En effet, l'orientation vers un médecin néphrologue est proposée pour tous les patients à partir du stade 3B (MRC avec DFG compris entre 30 et 44 ml/min/1,73 m²) (2). Dans le cas contraire, le médecin traitant peut initier le parcours vers l'accès à la liste d'attente en orientant le patient vers un néphrologue.

Concernant l'accès à la liste d'attente :

- le groupe de travail constate que les données françaises (Tableau 2), après prise en compte des différences de prévalence de l'IRCT selon les pays, sont tout à fait encourageantes en termes d'accès à la liste d'attente, comparativement aux données internationales.
- après prise en compte des données de pratiques relatives à l'accès à la liste d'attente, tant en France qu'à l'étranger, et des publications mettant en évidence le lien entre la qualité de l'information délivrée précocement au patient et l'élargissement de l'accès à la liste d'attente ou la réduction des délais d'inscription (cf. section 3.2), le groupe de travail estime utile de mettre en valeur les objectifs d'amélioration des pratiques dans le cadre du parcours d'accès à la liste d'attente et à la transplantation :
 - favoriser l'accès à la transplantation et réduire les disparités d'accès (cf. section 2.3.4) ;
 - favoriser l'accès à la transplantation avec donneur vivant, comme le proposait la recommandation de santé publique publiée en 2012 (11, 15) (voir également les données de survie détaillées section 3.4) ;
 - favoriser les inscriptions préemptives ou précoces, la transplantation rénale étant considérée l'option de suppléance la plus efficiente pour les patients chez lesquels elle est indiquée, quel que soit l'âge, par rapport aux stratégies de dialyse évaluées (15, 16),
 - réduire les délais d'inscription, en s'appuyant sur les études ayant évalué l'impact des organisations sur l'accès à l'information, à la liste d'attente ou à la greffe (cf. section 3.2).
- le groupe de travail confirme la multiplicité des déterminants médicaux et sociaux d'accès à la transplantation et l'hétérogénéité observée entre les régions françaises. Certains professionnels sont surpris par les différences observées entre les hommes et les femmes. Il est fait remarquer que les équipes peuvent ne pas s'apercevoir de ces différences car localement, un nombre identique d'hommes et de femmes peuvent être inscrits, alors qu'après

ajustement sur les comorbidités, on devrait observer plus de femmes sur les listes, celles-ci ayant moins de comorbidités associées.

- parmi les déterminants sociaux, certains professionnels font état de la précarité des situations dans lesquelles vivent certains patients. Cette précarité entraîne un risque d'inertie impactant la progression du patient dans son parcours d'accès à la liste d'attente. Une vigilance accrue des professionnels semble nécessaire pour éviter ce risque. Le groupe de lecture souhaite que soient précisés les déterminants auxquels il convient d'être vigilant.

2.6 Recommandations de la HAS

Favoriser l'accès à la transplantation et réduire les disparités d'accès

R1. Grade B. L'attention des néphrologues est attirée sur le fait qu'à ce jour, il existe des disparités importantes en termes de taux d'inscription selon les régions françaises.

Des déterminants sociaux indépendants des critères médicaux (âge, genre, niveau d'éducation, précarité) peuvent impacter le parcours d'accès à la liste d'attente : il est recommandé aux professionnels d'y être vigilants et d'offrir un accès équitable à l'ensemble de la population.

Favoriser l'accès à la transplantation avec donneur vivant

R2. Grade B. Lorsque le patient est candidat à la transplantation rénale, il est recommandé de discuter systématiquement avec lui des possibilités de greffe à partir de donneur vivant.

Favoriser les inscriptions préemptives ou précoces

Patients non dialysés

R3. Grade AE. Afin d'identifier les patients susceptibles de bénéficier d'une inscription préemptive sur liste d'attente de greffe rénale, il est recommandé de repérer, à l'aide des systèmes d'information à disposition des équipes médicales, tous les patients présentant une :

- MRC évolutive de stade 4, pour lesquels les professionnels anticipent un besoin de suppléance ou un DFG < 20ml/min/1,73 m² dans les 12 à 18 prochains mois ;
- MRC de stade 5, DFG < 15 ml/min/1,73 m² non encore dialysés.

Patients dialysés non-inscrits

R4. Grade AE. Afin de s'assurer qu'une inscription sur liste d'attente a été envisagée pour chaque patient dialysé, il est recommandé que les équipes médicales s'aident des systèmes d'information existants pour identifier les patients dialysés non-inscrits.

Réduire les délais d'inscription

R5. Grade B. Il est recommandé que les équipes de néphrologie et du registre REIN mettent en place un système de suivi leur permettant de déterminer les délais d'inscription :

- identifier le nombre de patients orientés vers un parcours de transplantation ;
- noter les dates de réalisation des principales étapes du parcours en vue de suivre leur progression (information, orientation, recherche d'un donneur vivant, début et fin de bilan prétransplantation, décision d'inscription ou de non inscription) ;

en association aux programmes d'éducation thérapeutique mis en œuvre avant le traitement de suppléance ou au cours du bilan prétransplantation.

3. Information du patient aux différentes étapes du parcours

Ce chapitre a pour objectif d'instruire les arguments permettant de répondre aux questions suivantes définies dans la phase de cadrage :

- Quelles sont les étapes du parcours du patient lors desquelles l'information et les échanges bilatéraux nécessitent d'être structurés afin de favoriser les prises de décision partagées avec le patient ?
- Quels sont les éléments d'information à partager entre le patient et les équipes médicales ?
 - Bénéfices attendus et risques consentis par le patient, susceptibles d'impacter la décision ;
 - Bénéfices et risques de la transplantation rénale comparativement à la dialyse, en termes de qualité de vie et de survie, prenant en compte l'estimation du bénéfice net entre transplantation et dialyse ;
 - Éléments à transmettre au patient et aux médecins qui le suivent en cas de refus d'inscription sur la liste d'attente, afin de favoriser un recours auprès d'une seconde équipe de transplantation.

À la demande du groupe de travail, le plan de la recommandation a été modifié afin de s'approcher au plus près des pratiques professionnelles qui s'inscrivent dans une logique chronologique de parcours du patient :

- connaître les attentes du patient pour l'informer au plus près de ses besoins ;
- définir qui informer et quand et comment informer le patient aux étapes-clés du parcours ;
- préciser le contenu de l'information, en distinguant ce qui relève du néphrologue référent (notamment avant l'orientation vers le parcours de greffe par le néphrologue référent pour les patients en présuppléance ou en cours de dialyse) et de l'équipe de transplantation (nécessairement après l'orientation du patient vers cette équipe).

3.1 Attentes et préférences des patients

Cette section précise, du point de vue des patients, leurs attentes en termes d'information, notamment concernant les bénéfices attendus, les risques qu'ils peuvent être amenés à consentir et les contraintes liées aux différentes alternatives thérapeutiques.

3.1.1 Revues systématiques

Quatre revues systématiques relatives aux facteurs influençant le choix des patients ou leur implication dans le processus de décision médicale partagée et à leurs attentes en termes d'information ont été identifiées, décrites par ordre chronologique (185-188).

La première revue systématique d'études descriptives ou qualitatives a été publiée en 2009 pour identifier les facteurs qui influencent l'implication du patient avec IRC dans les décisions qui le concernent et les interventions efficaces pour lui apporter un soutien lors de ces décisions (185). 40 articles publiés entre 1998 et 2008 ont été retenus après analyse critique. Seuls trois, tous centrés sur les décisions en dialyse, et non en vue de la transplantation, étaient jugés de bonne qualité méthodologique. Aucune étude n'avait étudié les perspectives du patient sur les facteurs qui pouvaient influencer la qualité des décisions. Aucune aide à la décision destinée au patient n'avait été évaluée pour juger de son efficacité à aider les patients à prendre les décisions auxquelles ils doivent faire face. Les études étaient principalement centrées sur les informations à délivrer par les professionnels et non sur les conflits décisionnels rencontrés par les patients ou les moyens de les soutenir dans leur choix. Les principaux résultats décrits par les auteurs sont les suivants (185).

- Les décisions les plus fréquemment citées auxquelles font face les patients sont : le choix du traitement de suppléance, les choix relatifs au mode de vie et les décisions de type social (185).
- Les informations citées dans les documents d'information et d'aide à la décision retenus sont, par ordre de fréquence : l'histoire naturelle de la maladie, les procédures de traitements, les effets bénéfiques potentiels et les éventuels effets indésirables des traitements, la sensibilité et la spécificité des tests diagnostiques ou de dépistage, ainsi que les procédures de suivi médical (185).
- Les besoins d'informations rapportés par les patients concernent : les connaissances générales relatives à la maladie rénale, la gestion des modes de vie, les soins auto-administrés (régimes alimentaires et restrictions hydriques éventuelles, surveillance cutanée), la préparation en fin de vie et les réactions face aux opinions et expériences d'autrui (185).

Dans la perspective des patients, les facteurs influençant leurs décisions sont les suivants (185) :

- les relations interpersonnelles (relations avec leur famille et les professionnels de santé, notamment la confiance établie avec ces derniers, connaissance de l'expérience d'autres patients, perception d'être un poids pour sa famille) ;
- la préservation de leur mode de vie et de leur qualité de vie, l'impact sur leur vie de tous les jours ;
- la possibilité de garder contrôle et autonomie et de se sentir personnellement responsable ;
- les risques et bénéfices perçus, la crainte d'être déçu, la volonté de tenter sa chance, etc.

La deuxième revue systématique d'études qualitatives, publiée en 2010, analyse les perspectives des patients et de leurs aidants de manière plus centrée sur le choix du traitement de suppléance (186). 18 études (n = 375 patients et 87 aidants, issus de 6 pays ; aucune étude française) ont été incluses, dont 4 incluent le choix de la transplantation rénale. L'analyse critique des études a été effectuée selon la grille d'évaluation COREQ. La synthèse est effectuée à partir des citations et du texte « résultats » rapportés dans les études originales. 4 thèmes majeurs sont considérés essentiels par les patients concernant le choix des traitements :

- la confrontation avec l'idée de la mort (choisir entre vivre ou mourir, accepter ou non d'être un fardeau, accepter ou non l'incertitude) ;
- le manque de choix réel (choix fait par le professionnel ou sans information préalable suffisante ou par défaut, selon les ressources disponibles) ;
- l'acquisition de connaissances sur les différentes options (influence des autres patients et importance du moment de l'information) ;
- la pondération des alternatives (maintenir son mode de vie, tenir compte des influences familiales, maintenir le *statu quo*) (186).

Trois facteurs ressortent comme facteurs principaux influençant les décisions des patients : l'influence de l'expérience des autres patients, l'importance d'une information suffisamment précoce car l'information ne peut être intégrée si le patient est « trop malade », la résistance au changement, malgré la connaissance de potentiels bénéfices avec un autre traitement (186).

La troisième revue systématique d'études qualitatives, publiée en 2015, a synthétisé les résultats de 39 études ($\geq 1\ 791$ patients avec MRC de stade 1 à 5, dont 912 patients dialysés et 766 patients transplantés, issus de 13 pays ; aucune étude française) afin de décrire les attentes et attitudes des patients vis-à-vis du don de vivant (187). L'analyse critique des études a été effectuée selon la grille d'évaluation COREQ. Les patients rapportent des situations de conflits

décisionnels pour prioriser entre leur propre santé (survie et qualité de vie) et leurs préoccupations vis-à-vis du donneur (difficultés émotionnelles ou culturelles à solliciter un don, risque pour la santé du donneur, risques et conséquences financières pour le donneur, craintes de conflits familiaux, etc.). Ces préoccupations semblent minorées par un soutien psychologique et une réassurance, une validation familiale et médicale de la décision et une responsabilité partagée (187).

Enfin, une autre revue publiée en 2015 a analysé toutes les études ayant évalué quantitativement les attentes des patients concernant les bénéfices et/ou les risques de tout type de traitement, test ou dépistage (188). Cette revue n'est pas spécifique aux pathologies rénales et n'a inclus qu'une étude relative à la transplantation (189) décrite ci-dessous.

3.1.2 Enquêtes qualitatives

► Enquêtes françaises

Enquête auprès des conjoints

Une enquête par questionnaire (étude CODIT), construit par un groupe de travail constitué de professionnels et de 16 conjoints de patients a été diffusée en France par les services de néphrologie et de dialyse avec l'aide de la fédération nationale des insuffisants rénaux (FNAIR) (année non précisée). Le questionnaire comportait 5 parties, dont 3 centrées sur le conjoint du patient (190). Sur 5 000 questionnaires, 1 815 ont été reçus et analysés et des comparaisons ont été effectuées selon le traitement en cours (transplantation : n = 827, dialyse en attente de transplantation : n = 267, dialyse sans projet de transplantation : n = 721). 87 % des conjoints de patients dialysés considèrent leur implication au quotidien indispensable, comparativement à 61 % des conjoints de patients transplantés (pas de différence de genre). Moins de 20 % d'entre eux participent activement ou ont rencontré une association de patients ou d'usagers. Alors que 29 % des conjoints de patients transplantés vs 10 % des conjoints de patients dialysés considèrent n'avoir aucune demande ou besoin spécifiques, 40 % dans chacun des groupes considèrent que les professionnels de santé (médecins et infirmiers) ne prêtent pas attention aux questions des conjoints. Parmi les conjoints de patients en attente de transplantation, 27 % souhaitent recevoir des aides financières et 25 % des conseils pratiques. Une proportion significative (non précisée) de conjoints dans les deux groupes souhaite recevoir un soutien psychologique et des informations de meilleure qualité sur les différentes alternatives de traitement (190).

Enquête des États Généraux du Rein

L'enquête réalisée en France lors des États Généraux du Rein a permis de recueillir 8 600 questionnaires de patients ou familles de patients ayant une maladie rénale chronique (50). Ces patients, respectivement pour les patients dialysés et les patients greffés, se sont sentis très bien informés sur la greffe préemptive pour 20 et 25 % d'entre eux, sur la greffe à partir de donneurs vivants pour environ 25 % et 35 % d'entre eux, et pour 30 % et 50 % d'entre eux sur la greffe à partir de donneurs décédés. Environ 25 % des patients greffés ou dialysés estiment avoir été très bien informés sur les effets indésirables des traitements. Les verbatims publiés permettent d'identifier certaines attentes en termes d'informations relatives à la liste d'attente : pourquoi ne pas être inscrit dès la maladie déclarée ? Pourquoi faut-il attendre plusieurs mois avant d'être inscrit ? Comment savoir si le patient est ou non inscrit ? Quel délai probable entre l'inscription et l'appel en vue d'une greffe ? (49, 50).

► Enquêtes étrangères

Information souhaitée et expériences concernant le processus d'accès à la liste d'attente

Au Royaume-Uni, une étude qualitative transversale multicentrique (9 unités de dialyse ou de transplantation) a été menée en 2012 par entretiens semi-dirigés en face-à-face auprès d'un échantillon déterminé de 53 patients adultes de moins de 75 ans, en dialyse, inscrits (n = 16) ou

non sur liste d'attente (n = 10), en cours de bilan prétransplantation (n = 14) ou déjà transplantés (n = 13, dont 6 retours en dialyse) (191). L'objectif de l'étude était de recueillir l'expérience des patients concernant le parcours d'accès à la liste d'attente. La moyenne d'âge était de 52 ans [min : 23 - max : 73].

Trois thèmes principaux sont développés par les patients :

- *leurs expériences du processus de décision* : de nombreux patients estiment que la décision d'être inscrit ou non a été prise trop rapidement, sans avoir eu le temps d'approfondir les discussions avec les professionnels de santé et de prendre en considération des données factuelles ; ils relèvent l'importance du rôle tenu par les proches dans la prise de décision. Être inscrit semblait pour de nombreux patients la seule option possible (191) ;
- *leur compréhension du parcours d'accès à la liste* : de nombreux patients étaient dans l'incertitude concernant (191) :
 - le fonctionnement de la liste d'attente, leur inscription effective ou non sur la liste, les raisons d'une éventuelle suspension,
 - les raisons pour lesquelles l'orientation vers le bilan prétransplantation leur avait été refusée, le cas échéant,
 - la nécessité ou non de passer d'abord par un temps de dialyse avant de pouvoir être inscrit,
 - les résultats d'examen réalisés pendant le bilan prétransplantation, les patients se disant informés uniquement sur le résultat final du bilan : inscription ou non sur la liste.
- *l'information délivrée sur les différentes options de traitements et l'inscription sur liste* : les informations proviennent d'échanges avec les infirmiers ou les médecins, de supports de communication (brochure, vidéo, etc.), ainsi que d'échanges avec des patients ou de recherches personnelles ; les informations relatives aux examens du bilan prétransplantation et à la transplantation préemptive sont jugées insuffisantes ; les informations nécessitent d'être délivrées étape par étape, dans un langage clair, oralement et complétées par un support écrit (191).

Aux États-Unis, une étude qualitative transversale monocentrique a évalué la satisfaction et les attentes des patients concernant un programme d'éducation thérapeutique sur l'accès à la transplantation rénale (192). Ce programme, ouvert aux candidats potentiels à une greffe et à leur famille ou leurs amis, consiste en une heure et demie à deux heures de présentation collective, suivies de discussions, puis d'un entretien individuel avec un infirmier coordinateur, un néphrologue transplantateur, un assistant de service social et un diététicien. Une rencontre avec un patient transplanté est également organisée. Le programme comprend une présentation de la transplantation rénale, du bilan prétransplantation, des différents dons possibles (donneur décédé, donneur vivant, programme d'échanges), de l'intervention chirurgicale et du suivi médical à long terme. Les points d'amélioration identifiés par *focus group* auprès de 19 participants concernent la nécessité :

- d'encourager les patients à venir accompagnés ;
- d'expliquer au patient au moment de l'invitation qu'il y aura un temps pour poser des questions, afin que les patients préparent celles-ci à l'avance ;
- de renforcer les informations sur les façons d'engager la discussion avec la famille ou les amis à propos du don de vivant.

Les avis divergent concernant les données statistiques relatives aux bénéfices et aux risques de la greffe : certains patients souhaiteraient des informations plus précises, alors que d'autres ne se sentent pas du tout intéressés (192). Une seconde étude transversale réalisée aux États-Unis met en évidence les difficultés de certains patients à appréhender la signification de données chiffrées (193).

Refus d'être greffé

En France, le refus du patient d'être greffé est renseigné par le néphrologue dans le cadre du registre REIN (patients en traitement de suppléance). En 2013, le refus du patient d'être greffé concernait 6,7 % des patients dialysés (tout âge confondu), mais ce taux varie selon les tranches d'âge (de 3,6 % des patients dialysés de plus de 70 ans, à 14,7 % des patients dialysés de 40 à 59 ans (10)).

Des barrières culturelles ou personnelles des patients vis-à-vis de la transplantation ont été observées et peuvent varier selon les groupes sociaux (194).

Une étude ethnographique réalisée en Ohio, aux États-Unis, en 1997-1998, dans 5 centres d'hémodialyse avait observé l'attitude de 79 patients consécutifs quant à leur souhait ou non d'être greffé, à partir de 3 entretiens individuels répétés sur une période de 18 mois. Les patients qui ne souhaitaient pas recourir à la greffe hiérarchisaient les raisons de leur refus (195). Trente des patients (38 %) refusaient d'envisager la greffe. Parmi eux, 83 % ne souhaitaient pas s'engager vers la greffe car ils considéraient que cela se passait bien en dialyse, 73 % car ils ne voulaient pas subir d'intervention chirurgicale, 53 % car ils connaissaient des patients en échec de greffe, 50 % car ils craignaient que leur état de santé s'aggrave avec un transplant, 47 % par crainte des effets secondaires des médicaments, 37 % car ils ne voulaient pas avoir une « partie étrangère » dans leur corps, 30 % car ils ne souhaitaient pas subir tous les tests du bilan prétransplantation. D'autres causes étaient citées par moins du tiers de ces patients (195).

Plus récemment, entre 2001 et 2003, une étude transversale par questionnaire auto-administré a été menée dans 8 centres d'hémodialyse à Budapest, en Hongrie (196). Tous les patients de moins de 70 ans, suivis en hémodialyse depuis au moins 3 mois, ont été invités à participer. Les patients présentant une démence étaient exclus. Sur les 648 patients éligibles, 459 (91 %) ont accepté de participer. 325 (71 %) patients souhaitent être transplantés. Ceux souhaitant une transplantation sont plus jeunes (51 vs 58 ans, $p < 0,0001$), sont plus fréquemment des hommes (56 % des hommes vs 46 % des femmes, différence non significative, $p = 0,056$), ont plus fréquemment plus de 8 ans d'éducation scolaire (70 % vs 56 %, $p = 0,035$) et ont plus fréquemment déjà eu une greffe (15 % vs 7 %, $p = 0,035$). La probabilité d'être définitivement intéressé par la transplantation décroît avec l'âge (87 %, 76 %, 49 % des patients accepteraient d'être greffés maintenant, respectivement pour les groupes d'âge 18-44 ans, 45-64 ans, 65-70 ans, $p < 0,001$). 73 % des patients qui souhaitent une greffe, contre 24 % de ceux qui n'en souhaitent pas, se considèrent eux-mêmes éligibles à une transplantation, alors que les états de santé auto-évalués sur une échelle de Likert à 5 points sont similaires dans les deux groupes. Les patients expriment des peurs vis-à-vis de l'intervention chirurgicale et des traitements immunosuppresseurs, respectivement pour 38 % et 37 % de ceux qui souhaitent une greffe et 72 % et 68 % de ceux qui n'en souhaitent pas ; 56 % des participants estiment ne pas avoir reçu une information suffisante (pas de différence intergroupe) ; 24 % des patients n'ont pas reçu d'information concernant la greffe de la part de leur médecin. Enfin, 25 % des patients qui souhaitent une greffe *versus* 50 % de ceux qui n'en souhaitent pas ont rencontré plusieurs patients en échec de greffe ($p < 0,001$). Après ajustement multivarié, les facteurs indépendants associés à une attitude négative envers la greffe sont l'avancée en âge, la perception que son état de santé va s'améliorer sous dialyse d'ici un an, la rencontre avec plusieurs patients en échec de greffe et la peur de l'intervention chirurgicale (196).

Partage des données de santé entre receveurs et donneurs

Une étude monocentrique transversale par questionnaire a été réalisée en 2008, au Canada auprès d'un échantillon déterminé de patients âgés de 18 à 70 ans, éligibles à la transplantation rénale ($n = 73$), de donneurs potentiels ($n = 43$) et de professionnels de la transplantation ($n = 41$) afin de comparer les préférences des donneurs potentiels avec celles des receveurs potentiels et des professionnels de santé quant au partage des données personnelles de santé avant une greffe rénale (197). Dans le cadre d'un don entre proches, 89 % des receveurs souhaitent

connaître les données de santé concernant le donneur et 80 % sont d'accord pour partager leurs données de santé avec le donneur. De manière similaire, 86 % des donneurs souhaitent recevoir les données de santé du receveur et 97 % sont d'accord pour transmettre leurs données de santé à leur receveur. Les professionnels sont plus réticents : 73 % et 68 % des professionnels sont d'accord pour que les données de santé qui pourraient affecter la transplantation soient partagées, concernant respectivement le receveur et le donneur. Seuls 61 % des professionnels sont d'accord pour partager les données de santé relatives à l'ensemble des donneurs lors d'un programme d'échanges (197).

Consentement selon le type de greffon

Plusieurs études ont également étudié les attitudes et préférences des patients concernant la possibilité de recevoir un greffon d'un donneur vivant (198) ou des greffons dits à « critères élargis » (199, 200). Ces études n'ont pas été retenues, car elles ont été réalisées auprès de patients après inscription sur liste d'attente et ne précisent pas quand l'information a été délivrée auprès du patient.

3.1.3 Autres publications

Certains auteurs rappellent que la prise en compte des préférences des patients est la troisième étape dans le cadre de la prise de décision médicale partagée, après l'évaluation (1) de l'espérance de vie du patient et (2) du rapport bénéfices-risques des différentes alternatives. Les bénéfices attendus de la transplantation doivent être comparés aux incertitudes et contraintes consenties par le patient, certains préférant ne pas s'engager dans l'incertitude et les contraintes du bilan prétransplantation (201).

3.2 Qui, quand et comment informer en vue d'une décision partagée avec le patient

Les objectifs de cette section sont d'identifier :

Qui informer : quels sont les patients qui nécessitent d'être informés de l'existence du parcours d'accès à la liste d'attente de greffe rénale ?

Quand informer : quelles sont les étapes du parcours du patient lors desquelles l'information et les échanges bilatéraux entre patient et professionnels de santé nécessitent d'être structurés afin de favoriser les prises de décision partagée avec le patient ?

Comment informer : quelles sont les modalités de délivrance de l'information qui ont montré un effet positif sur l'accès à la liste d'attente ou à la transplantation rénale ?

3.2.1 Recommandations de bonne pratique

Plusieurs recommandations, principalement britanniques, abordent la question de l'information du patient, plutôt sous l'angle des catégories de patients à informer à un moment donné, que sous l'angle des différentes étapes durant lesquelles un temps d'information et d'échanges entre professionnels et patients doit être structuré.

Toutes les recommandations identifiées concernant l'information sont fondées sur des avis d'experts, sauf lorsqu'un grade est spécifiquement signalé. La méthode d'élaboration de ces recommandations est décrite dans les Tableau 5 et Tableau 6. Certains documents nationaux de référence ne précisent pas leur mode d'élaboration (202).

Au Royaume Uni, en 2013 et 2014, les recommandations du *NICE*, du *NHS Blood and Transplant* et de l'*UK Renal Association* précisent que l'information donnée aux patients devrait être :

- délivrée :
 - à la plupart des patients dont le DFG estimé est $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ et se dégrade (203). Cette orientation devrait être proposée à tous les patients en IRC sévère (stade 5 ou stade 4 ayant une détérioration rapide de leur fonction rénale (203) (1B), la détérioration rapide étant définie comme une réduction du DFG estimé $> 5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ par an ou $> 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ sur 5 ans (204),
 - selon un schéma accéléré, aux patients ayant une IRC avancée avec un probable besoin de traitement de suppléance dans les 3 mois, afin de préparer le traitement de suppléance (1D) (203),
 - aux patients arrivés tardivement, en urgence ou sans contact antérieur avec un néphrologue, afin de leur permettre de faire des choix éclairés pour le long terme (203),
 - aux patients présentant une défaillance du greffon nécessitant d'envisager un retour en dialyse ou une nouvelle transplantation. Bien qu'il existe des enjeux spécifiques liés à une retransplantation, le processus de décision et de prise en charge est très largement similaire à celui des patients en insuffisance rénale chronique terminale (205).
- Proposée, avant le traitement de suppléance :
 - à tous les patients, afin d'améliorer leur connaissance et leur compréhension de leur maladie et de leur permettre, au travers de programmes d'information et d'éducation, d'avoir le temps de comprendre pleinement les différentes options et de prendre des décisions éclairées concernant le choix de leur traitement (1B) (203, 204). Cette information préalable au traitement de suppléance est ensuite poursuivie après la mise en œuvre du traitement, dans le but d'impliquer les patients dans leurs soins, d'améliorer leur adhésion au traitement, de renforcer une communication de qualité et des relations partenariales avec les professionnels de santé (2C) (203) ;
 - aux patients médicalement éligibles à une greffe préemptive, afin de les informer avant le besoin de traitement de suppléance, des avantages de la greffe préemptive et des possibilités de greffe avec un donneur vivant (1B) (203) ;
- proposée à plusieurs reprises (204, 206), au patient et à ses proches (familles, aidants) (203), si approprié (206), par les professionnels d'une équipe multidisciplinaire (206) ;
- délivrée, oralement et par écrit, adaptée au besoin individuel du candidat potentiel à une greffe rénale issue d'un donneur décédé à cœur arrêté, en reconnaissant que certains patients ne souhaitent pas recevoir d'information détaillée, ce qui ne doit cependant pas être interprété comme un manque d'engagement dans le processus d'accès à la greffe (207) ;
- revue tous les ans et actualisée, si besoin (205, 206) ;
- datée (206) et les résultats de la discussion avec le patient clairement tracés dans le dossier médical du patient (1B) (207).

En Australie, l'association *Kidney Health Australia* recommande de développer des programmes d'éducation thérapeutique multidisciplinaire relatifs à la maladie rénale avancée, et de documenter le nombre de patients suivant effectivement ces programmes (208).

Les recommandations européennes élaborées en 2000 par l'*European Renal Association* et l'*European Dialysis and Transplantation Association* recommandent que tout candidat potentiel en IRCT (85) reçoive une information complète concernant la transplantation rénale avant l'évaluation spécifique en vue de la transplantation, qui ne peut débuter qu'après obtention du consentement explicite du patient. L'inscription sur la liste d'attente constitue la dernière étape du processus et requiert un consentement éclairé formel du patient. Tous les aspects sensibles concernant la sélection des greffons, dont l'utilisation possible de greffons « marginaux », nécessitent un consentement éclairé du patient, d'une part à distance de la greffe, chaque fois que possible, et au moment de celle-ci (grade C) (85).

3.2.2 Revues systématiques

Pas de revue systématique identifiée concernant les étapes d'information du patient en vue de l'inscription sur liste d'attente de transplantation rénale.

3.2.3 Études cliniques

Plusieurs études cliniques ont évalué l'impact sur l'accès à la liste d'attente ou à la transplantation de programmes structurés d'information, d'éducation thérapeutique ou d'accompagnement avec suivi du patient tout au long du parcours d'accès à la greffe.

► Essais contrôlés randomisés

Un essai contrôlé randomisé en grappes a évalué l'impact de l'accompagnement des patients au cours du parcours d'accès à la greffe rénale, sur l'accès à la liste d'attente en Ohio, aux États-Unis, (209). 23 centres d'hémodialyse ont été randomisés, 11 centres (n = 1 374 patients) proposant un suivi du patient en attente de greffe par une personne déjà transplantée et 12 centres (n = 1 348 patients) proposant un suivi habituel. 3 coordinateurs, personnes transplantées, ont été spécifiquement embauchés et formés. 1 617 patients n'étaient pas éligibles à la transplantation, 169 patients ont refusé de participer. 769 patients n'ont pas été inclus car leurs néphrologues exerçaient une activité dans plusieurs centres. Au final, 92 patients ont reçu l'intervention : un coordinateur rencontrait chaque patient au cours d'une séance de dialyse, une fois par mois, et faisait le point avec celui-ci et son dossier. Les actions des coordinateurs étaient définies pour chacune des 8 étapes identifiées :

- étape 1 : éligibilité pour être orienté vers une équipe de transplantation. Si le dossier du patient ne signale pas de contre-indication absolue à la greffe, le coordinateur reprend contact avec le néphrologue pour « *clarification* » ;
- étape 2 : intérêt pour la transplantation. Les patients sont informés des avantages et inconvénients de la transplantation, du processus d'accès à la greffe et de ce que l'on peut attendre de la transplantation. Les coordinateurs présentent leur expérience de la dialyse et de la transplantation ;
- étape 3 : orientation vers une équipe de transplantation. Les coordinateurs fournissent aux patients les coordonnées des centres de transplantation, une liste des documents qui peuvent leur être demandés et une liste de questions à poser ;
- étape 4 : première visite au centre de transplantation. Les coordinateurs donnent aux patients des indications sur les différentes options possibles pour se rendre au centre de transplantation, une liste d'affaires à prendre, une liste de questions à poser et rappellent aux patients leurs dates de rendez-vous ;
- étape 5 : suivi du bilan prétransplantation. Les coordinateurs expliquent ce que les patients vont rencontrer au cours du bilan et s'assurent que l'ensemble des examens sont effectués sans perte de temps ;
- étape 6 : candidature confirmée en vue de la greffe. Les coordinateurs sont une des sources d'information pour les patients et participent à l'éducation des patients pour la recherche de donneurs vivants ;
- étape 7 : patients inscrits sur liste d'attente ou en recherche de donneurs vivants. Les coordinateurs suivent le statut des patients sur liste d'attente et le résultat de l'évaluation des donneurs vivants.
- étape 8 : patients transplantés : les dossiers des patients au niveau des centres de transplantation précisent que les patients ont reçu un greffon de donneur vivant ou décédé.

Les patients du groupe contrôle (n = 75) étaient suivis par leur équipe de dialyse habituelle et avait un entretien tous les 3 mois pour suivre l'évolution du parcours vers la transplantation.

Le suivi a été effectué pendant 24 mois et au minimum pendant 18 mois, sauf décès ou déménagement. À la fin de l'essai, le groupe d'intervention a franchi 3,5 étapes *versus* 1,6 dans le groupe contrôle (différence 1,9 IC₉₅ % [1,3-2,5], $p > 0,001$). 17/92 patients (intervention) *versus* 6/75 (contrôle) étaient inscrits sur liste à la fin de l'essai ($p = 0,07$) (209).

Un deuxième essai contrôlé randomisé a évalué l'effet, sur la recherche d'un donneur vivant, d'une séance d'information par vidéo et livret ou d'une ou deux séances en groupe avec un travailleur social, comparativement aux pratiques habituelles, pour des patients ayant une maladie rénale de stade 3, 4 ou 5 d'évolution progressive (210, 211). Cette étude, au cours de laquelle l'information peut être délivrée très tôt dans le cursus d'évolution de la maladie rénale chronique, met en évidence d'importantes difficultés de recrutement des patients (130 patients inclus, sur 495 patients identifiés sur dossier), notamment du fait d'un fort taux de refus des patients (143 refus/495) et de difficultés de recrutement des patients (129/495) (210). 6 mois après l'intervention, la probabilité pour le patient d'avoir initié une discussion supplémentaire par rapport à l'évaluation initiale ou engagé une recherche effective de donneur vivant était de 30 % lors de soins usuels (IC₉₅ % [20 %-46 %]), 42 % [33 %-54 %] en cas d'information vidéo et 58 % [41 %-83 %] en cas de séances animées par un travailleur social ($p = 0,03$). Toutefois, les biais de recrutement de cette étude ne permettent pas de généraliser à l'ensemble de la population en IRCT.

► Cohortes

Une étude de cohorte prospective à partir du registreUSRDS et du formulaire rempli par les néphrologues dans les 45 jours suivant un premier traitement de suppléance dans le cadre des services de Medicare et Medicaid, a permis de décrire l'information délivrée par les néphrologues, les caractéristiques des patients associées à une non information et le lien entre information sur la transplantation et accès à la liste d'attente de transplantation rénale avec donneur décédé ou accès à la transplantation avec donneur vivant (212). 236 079 patients incidents ayant débuté une dialyse entre le 1^{er} janvier 2005 et le 24 septembre 2007 ont été inclus (greffe préemptive exclue). 30,1 % d'entre eux n'ont reçu aucune information relative à la transplantation au moment où le formulaire est rempli. 14,1 % des patients informés ont accédé à la liste d'attente de greffe ou reçu une greffe avec donneur vivant dans les 33 mois (durée de l'étude), contre 3,3 % des patients n'ayant pas été informé avant ou dans les 45 jours suivant la dialyse. Après ajustement sur le type de centre (privé à but lucratif ou non), sur l'ensemble des caractéristiques du patient (âge, genre, comorbidités, ethnie, assurance), le fait de ne pas être informé sur la transplantation avant ou au cours des 45 jours suivant la première dialyse est indépendamment associé à un taux plus faible de 51 % d'inscriptions sur liste d'attente et de 65 % plus faible de recevoir une greffe de donneur vivant en fin d'étude (212). Les 3 raisons les plus fréquentes invoquées pour ne pas avoir informé le patient avant de remplir le formulaire sont :

- absence d'évaluation prétransplantation (42,1 % des patients non informés) ;
- contre-indication médicale (*medically unfit* : 30,4 % des patients non informés)
- âge incompatible avec la transplantation (16,9 % des patients non informés).

Les femmes représentent 43,7 % des patients informés et 45,8 % des patients non informés ($p < 0,001$). Elles ont 23 % de risques en plus d'être considérées comme ayant décliné l'information, 21 % de risques en plus d'être jugées trop âgées, 5 % de risques en plus d'être jugée en contre-indication médicale, comparativement aux hommes de même âge et après ajustement sur l'ensemble des comorbidités recueillies dans le registre (212). Les différences observées selon le type de centre de dialyse sont critiquées par certains auteurs (213).

Une autre étude de cohorte prospective constituée d'un échantillon aléatoire de patients dialysés, stratifié géographiquement et selon les types de centres de dialyse aux États-Unis, s'est intéressée au nombre de patients ayant reçu une information relative à la transplantation avant le premier traitement de dialyse et l'inscription préemptive sur liste d'attente de greffe rénale, selon

l'ethnie (214). Sur 1 646 patients interviewés par téléphone, 12 patients ont été exclus ou n'ont pas su répondre et 813 (49,7 %) ont reçu une information sur la transplantation avant leur premier traitement de dialyse. L'étude se restreint ensuite aux 788 patients d'ethnie blanche ou noire ayant reçu une information avant la première dialyse. 58 personnes ont été inscrites sur liste d'attente de manière préemptive. Parmi eux, 65,5 % ont reçu l'information sur la transplantation plus de 12 mois avant la première dialyse. 730 patients n'ont pas été inscrits de manière préemptive ; parmi eux, 33,7 % ont reçu une information sur la greffe plus de 12 mois avant la première dialyse ($p < 0,0001$). Après analyse multivariée, l'information relative à la transplantation 12 mois ou plus avant la première dialyse est un facteur indépendant d'inscription préemptive sur liste d'attente de transplantation rénale, comparativement à une information délivrée moins de 12 mois avant la première dialyse (214).

Une étude multicentrique transversale entre 2009 et 2012 dans la région de Baltimore a évalué (1) la concordance entre le report par le professionnel que l'information sur la transplantation a été donnée au patient hémodialysé avant ou dans les 45 jours suivant l'instauration de la dialyse (formulaire du registre *Medicare-Medicaid*) et la perception par le patient que cette information lui a été délivrée (interview) (215) et, (2) après suivi prospectif, le lien entre information et inscription sur liste d'attente (216). 416 patients hémodialysés ont été inclus ; les résultats ont été exploitables pour 388 patients, d'âge moyen 56,3 +/-13,9 ans (216). La durée médiane de dialyse était de 2,1 mois (interquartile : 1,4 – 3,1) au moment du recrutement, puis les patients ont été suivis pendant la durée de l'étude (suivi médian : 2,2 ans ; interquartile : 1,6 – 3,1). 47,5 % des patients étaient suivis par un néphrologue depuis plus de 12 mois avant l'instauration de la dialyse. Les professionnels rapportent avoir informé le patient sur la transplantation dans 84 % des cas, alors que seulement 64 % des patients rapportent avoir été informés par leur néphrologue ou par l'équipe de dialyse. Il y a concordance entre professionnel et patient dans 56,2 % des cas en faveur d'une information donnée et dans 7,7 % des cas en l'absence d'information donnée. Plus le patient est âgé, plus il y a discordance entre la perception du patient et la trace d'une information donnée dans le dossier (patients avec troubles cognitifs sévères exclus). L'ethnie du patient ou le genre n'ont pas d'effet sur le taux de discordance, après ajustement sur les autres covariables (216). En revanche, le fait d'être une femme est indépendamment associé à une plus forte probabilité de ne pas être informée par les professionnels de santé (médecin traitant, néphrologue ou personnel du centre de dialyse) comparativement aux hommes après ajustement sur l'ensemble des covariables médicales et sociales (RR ajusté = 1,45 – IC_{95 %} [1,12-1,89], $p = 0,005$). Les femmes ont autant que les hommes des discussions autour de la transplantation avec leur entourage social (RR ajusté = 1,01 [0,81-1,26]), mais plus la femme est âgée, moins il existe de discussions avec le groupe social, ce qui ne s'observe pas chez les hommes (215). 20 % des patients ont été inscrits sur liste d'attente en fin d'étude. Après ajustement sur les différentes covariables, la perception par le patient qu'une information lui a été délivrée est prédictive de son inscription sur liste d'attente (HRa = 2,95 IC_{95 %} [1,54 – 5,66], alors que le fait que le professionnel rapporte avoir informé le patient n'est pas prédictif d'une inscription sur liste (HRa = 1,18 ; IC_{95 %} [0,60 – 2,32]) (216).

Une étude de cohorte s'est intéressée, aux États-Unis, à l'association entre le taux d'inscription et de transplantation et le fait d'avoir participé à un dépistage de la maladie rénale chronique, suivi d'un programme d'éducation. 595 patients, ayant suivi le programme KEEP de dépistage d'une IRC pour les patients diabétiques ou hypertendus de plus de 18 ans et ayant eu besoin d'un premier traitement de suppléance entre 2005 et 2010, ont été comparés à un groupe de 2 975 patients en IRCT non exposés au programme de dépistage. Ce groupe contrôle a été apparié après utilisation d'un score de propension et tirage au sort à partir du registre USRDS (217). Le groupe dépisté a une probabilité plus élevée d'être inscrit de manière préemptive sur liste d'attente (24,2 % vs 17,1 %, $p < 0,01$) et d'être transplanté (9,7 % vs 6,4 %, $p < 0,01$). Toutefois, il n'existe pas de différence significative concernant le taux de transplantation préemptive (1,7 % vs 1,5 %, $p = 0,07$) (217).

Une étude de cohorte rétrospective monocentrique a observé, dans la région de Chicago, l'effet d'une organisation des soins multidisciplinaires avec éducation thérapeutique, sur le nombre de patients transférés vers une équipe de transplantation, et le délai d'orientation. Les dossiers de tous les patients suivis dans cette clinique et ayant débuté un traitement de suppléance au sein de la clinique entre janvier 2003 et juin 2005 sont inclus. Des biais de sélection sont possibles puisque les patients transférés ou dialysés à l'extérieur n'ont pas été inclus. Le groupe « ETP » est constitué des 67 patients suivis par la clinique avant traitement de suppléance. Ces patients ont un suivi qui comprend un programme d'éducation thérapeutique (ETP), un suivi mensuel par un médecin assistant, un suivi trimestriel par le néphrologue traitant et un suivi par un coordinateur qui guide le patient dans son parcours de bilan prétransplantation. Pour les patients en stade 4, le programme d'éducation thérapeutique comprend une information sur les différents traitements de suppléance, dont la transplantation rénale, avec donneur vivant ou décédé. Le groupe contrôle était constitué des 89 patients ayant débuté une hémodialyse dans ce centre sur la même période, sans avoir été suivis au préalable par cette équipe. Leur niveau d'information sur les différents modes de suppléance n'est pas décrit. Les deux groupes sont comparables en termes d'âge (56 ans en moyenne) et de présence de diabète (68 %) ou d'antécédents cardio-vasculaires (68 %). 9 patients du groupe « ETP » sont perdus de vue. 14/58 patients « ETP » (24 %) ont choisi la transplantation préemptive comme choix n°1 de suppléance. 42/58 (72 %) des patients « ETP » vs 50/89 (56,2 %) des patients « contrôle » étaient considérés éligibles à la transplantation. Parmi eux, 34/42 (81 %) des patients « ETP éligibles » vs 29/50 (58 %) des patients « contrôles éligibles » ont été transférés vers une équipe de transplantation, dans un délai de 234 +/- 392 jours avant le premier traitement de suppléance pour le groupe « ETP » vs 161 jours +/- 525 jours après le début de la dialyse pour le groupe contrôle ($p = 0,01$). Le nombre de patients finalement inscrits sur liste d'attente ou ayant été transplantés n'est pas précisé (218).

► Études avant-après

Une étude monocentrique avant-après, réalisée aux États-Unis dans un centre de transplantation, a évalué l'impact de la mise en place d'une session d'information et d'éducation structurée (ETP) pour tout patient débutant un bilan prétransplantation (219). Cette session d'une demi-journée, effectuée au centre de transplantation, fait intervenir un coordinateur de transplantation, un coordinateur financier et un travailleur social. Sur les 2 694 patients orientés vers ces deux centres entre 2005 et 2008, 1 519 ont débuté un bilan prétransplantation. 1 126 patients correspondaient aux critères d'inclusion (être inscrit dans un programme Medicare pour IRCT, ne pas être inscrit sur liste d'attente de greffe, avoir plus de 18 ans et être d'ethnie blanche ou noire). 845 patients ont débuté leur bilan avant intervention (groupe contrôle) et 281 après mise en place du programme d'ETP. 80,4 % vs 44,7 % ($p < 0,001$) ont terminé leur bilan prétransplantation au bout d'un an, respectivement pour le groupe ETP et le groupe contrôle (après analyse multivariée, $RR = 1,38$; $IC_{95\%} = 1,12-1,71$). La durée médiane pour terminer son bilan prétransplantation était de 204 jours (interquartile : 116-309) après mise en place du programme d'ETP vs 378 jours (interquartile : 198-656) avant intervention. L'effet observé avant-après est plus marqué pour le sous-groupe de population vivant dans un quartier où plus de 20 % de la population vit en dessous du seuil de pauvreté (219).

Une étude avant-après, réalisée en Grande-Bretagne, a évalué l'impact du changement de format de séance d'information collective entre 2005 et 2010 sur le nombre de greffes avec donneurs vivants, préemptives ou non (220). Jusqu'en 2006, l'information donnée avant traitement de suppléance était délivrée en semaine principalement par des infirmières au niveau des centres de dialyse, sans action de communication spécifique pour annoncer les séances d'information. À partir de 2007, les séances d'information ont pris la forme de séminaires multiprofessionnels, organisés le samedi, une fois tous les 2 mois. Ces séminaires faisaient intervenir des médecins, chirurgiens, infirmières des équipes de dialyse et de transplantation ainsi que des personnes ayant été transplantées ou ayant donné un rein. Des affiches informaient des dates sur l'ensemble d'une année et des invitations étaient adressées à tous les patients inscrits sur liste et tous les patients dialysés ou en pré-dialyse éligibles à la transplantation (hors contre-indications médicales). Le

nombre de patients informés avant 2007 était inférieur à 100 patients par an, il est passé à plus de 400 patients par an à partir de 2009. Le nombre de transplantations avec donneurs vivants est passé de 39 à 66 par an, entre 2005 et 2010 respectivement. Parmi ces transplantations avec donneurs vivants, la proportion de greffes préemptives est passée de 30,7 % à 43,9 % ($p = 0,05$).

► Séries de cas monocentriques

Une série monocentrique de 88 transplantations rénales avec donneurs vivants effectuées en Turquie (moyenne d'âge : 31 ans) a comparé le taux de greffes préemptives selon que les patients avaient ou non reçu un programme d'éducation thérapeutique (ETP). Ils observaient 26 transplantations préemptives/61 patients avec ETP (42,6 %) vs 5/27 (18,5 %) patients n'ayant pas eu de programme d'ETP ($p < 0,001$) (221).

Une série monocentrique de 695 patients recrutés en centre d'hémodialyse à Saint-Louis, aux États-Unis, entre 2004 et 2007, a étudié les facteurs influençant la réalisation complète du bilan prétransplantation au bout d'un an. 45 % des patients avaient terminé leur bilan prétransplantation au bout d'un an. Les facteurs modifiables indépendants associés à une évaluation prétransplantation complète obtenue en moins d'un an étaient : avoir débuté des démarches en vue d'une transplantation au commencement du bilan prétransplantation (OR = 3,4, IC_{95%} 2,1-5,7), avoir suivi un programme d'éducation thérapeutique adéquat (OR = 2,2, IC_{95%} 1,5-3,2) et avoir de bonnes connaissances sur la transplantation (≥ 9 réponses correctes/12 ; OR 1,8 ; IC_{95%} 1,2-2,7) (222).

3.2.4 Enquêtes qualitatives

► Enquêtes françaises

Afin d'éclairer le groupe de travail sur les pratiques pouvant être améliorées en France, les enquêtes de pratiques publiées ont été analysées⁴⁰.

Une enquête réalisée au centre hospitalier universitaire de Strasbourg, publiée en 2009, a interrogé parallèlement patients transplantés et médecins assurant le suivi de transplantation (rein, foie, poumon, cœur). L'objectif était d'étudier la façon dont les différentes sources d'informations utilisées par les patients s'articulaient entre elles (6). 264 patients transplantés ont répondu à l'enquête, dont 40 % ($n = 113$) ont eu une transplantation rénale ; 22 médecins ont répondu à l'enquête.

Plus des $\frac{3}{4}$ des médecins interrogés (toutes disciplines) pensent que leurs patients sont déjà informés sur la transplantation avant de les rencontrer pour la première fois. Ils délivrent l'information en une seule séance pour 50 % d'entre eux, mais proposent aux patients de les revoir dans un second temps pour répondre à leurs questions. 71 % adressent leurs patients à d'autres collègues ou infirmières pour compléter l'information (6).

L'information orale est complétée par des plaquettes d'information écrite par 62 % des médecins. 80 % des médecins interrogés ont dit proposer aux patients de rencontrer, s'ils le désiraient d'autres patients greffés (6).

50 % des patients (tous types de greffe confondus) ont cherché des informations complémentaires à celles transmises par les médecins. Les sources d'informations sont variées (30 % par la rencontre d'autres patients greffés, 30 % par la télévision, 20 % par des médias écrits (Internet, ABM, associations d'usagers), 10 % par leurs proches et 10 % par des conférences (sociétés savantes, laboratoires). Les sources d'information considérées par les patients comme les plus importantes sont les médecins (80 %), les patients greffés hors association (40 %), les médias (22 %), les associations (16 %).

⁴⁰ D'autres enquêtes de pratiques locales ont été présentées en congrès ; après contact auprès des auteurs, elles n'ont pas fait l'objet de publication ultérieure.

Une enquête française a caractérisé l'offre de programmes d'éducation thérapeutique proposée par les hôpitaux de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (APHP) fin 2011 (223). Sur 264 programmes d'ETP identifiés, 3 portent sur la prise en charge des insuffisants rénaux, du diagnostic à la transplantation rénale. Les patients sont impliqués dans 2 programmes pour les patients transplantés. Cette enquête ne permet pas de connaître le contenu de ces programmes spécifiques à l'insuffisance rénale (223).

L'analyse des programmes d'ETP autorisés par les ARS⁴¹, montrait que 12 programmes d'éducation thérapeutique relatifs à l'insuffisance rénale chronique étaient autorisés sur le plan national en France fin 2014. 2 ne concernaient que l'enfant ; 1 ciblait les patients déjà inscrits sur liste d'attente de greffe rénale. Parmi les 9 programmes s'adressant aux insuffisants rénaux adultes avant inscription sur liste, 7 prennent en compte la transplantation rénale comme traitement de suppléance possible et 2 sont centrés exclusivement sur la dialyse. 1 programme précise explicitement l'intervention de patients dans le programme.

► Enquêtes étrangères

Une enquête européenne a été diffusée entre novembre 2010 et novembre 2011 auprès d'associations de patients en IRCT dans 10 pays européens, via l'*European Kidney Patients' Federation on Information and Support on Renal Replacement Therapy* (224). Cette enquête ne précise pas les informations échangées entre professionnels et patients, mais le moment où ils ont été informés, leur niveau de satisfaction sur l'information délivrée et leur implication dans les choix thérapeutiques. 3 867 patients de 36 pays ont répondu. 73,8 % des patients rapportent avoir été informés de leur réduction de fonction rénale dans l'année précédant la mise en route du traitement de suppléance. Plus d'un tiers d'entre eux (39,3 %) ne se rappellent pas avoir reçu d'information concernant les autres options thérapeutiques, en dehors de leur traitement actuel, ni sur la possibilité d'en changer. L'information par les professionnels est jugée la plus utile, avec plus de 60 % des patients considérant l'information délivrée par les professionnels comme très utile. Près d'un patient sur deux (46,7 %) s'est senti très impliqué dans le choix des modalités de traitement, alors que 48,8 % considèrent explicitement ne pas avoir eu le choix ou ne savaient pas qu'une alternative existait. Des différences significatives existent entre les pays. Les résultats ne sont pas détaillés pour la France, les résultats par pays n'étant détaillés que pour les 10 pays les plus représentés (soit 87 % des 3 867 participants) (224).

Une enquête nationale réalisée aux États-Unis en 2010 par voie électronique a permis de recueillir l'avis de 906 néphrologues exerçant dans 47 états différents. 57,8 % exerçaient exclusivement en centres de dialyse privés à but lucratif, 30,5 % étaient impliqués dans l'activité de transplantation et 14,8 % avaient une activité principale de recherche (225). 81 % des répondants considèrent que l'information relative à la transplantation nécessite idéalement plus de 20 minutes (40 % entre 21 et 30 minutes, 24 % entre 31 et 45 minutes, 17 % plus de 45 minutes), mais seulement 43 % d'entre eux passent effectivement plus de 20 minutes à informer le patient sur la transplantation. Le moment idéal pour cette information se situe au cours du stade 4 de l'IRC pour 71,7 % et 64,2 % et sur la base d'un entretien individuel pour 75 % et 68,5 % des néphrologues, en centres à but lucratif ou non lucratif respectivement (225).

Une enquête nord-américaine réalisée entre 2004 et 2008 auprès de 2 295 patients avec MRC de stades 1 à 5 inclus dans le registre prospectif CRIOS a évalué, à partir d'un questionnaire, la proportion de patients ayant connaissance des différents traitements de suppléance (226). Parmi les 2 295 patients, 823 questionnaires ont été retournés (86 % de répondants canadiens), dont 676 questionnaires concernant les patients avec MRC de stades 3 à 5. 53 % des répondants avec MRC de stades 3 ou 4 ont connaissance de la transplantation rénale, pour 69 % des 85 patients

⁴¹ <http://www.oscarsante.org/index.php>

en IRCT (stade 5). En stade 5, comparativement 79 % des patients ont connaissance de l'hémodialyse et 65 % de la dialyse péritonéale (226).

3.2.5 Autres publications

Certains auteurs rappellent que l'information respecte des étapes successives : l'annonce d'une mauvaise nouvelle lorsque le traitement de suppléance devient indispensable, l'information générale sur les différentes options disponibles, l'information plus spécifique des différentes étapes du bilan prétransplantation, les nouvelles options envisageables quand les résultats d'un examen remettent en cause le projet initial, etc. Ceci nécessite d'établir une relation de confiance entre le professionnel et le patient afin de permettre des choix éclairés (227). Cependant, l'analyse de témoignages de patients montre également que ces étapes ne peuvent être systématiquement suivies dans cet ordre du fait des difficultés pronostiques, des incertitudes liées au futur et des complications médicales imprévues (228).

Un article publié en 2014 identifie 5 aides à la décision médicale partagée relatives au traitement de suppléance (229). Deux d'entre elles comportent l'option « transplantation rénale », d'après le site decisionaid.org qui analyse la qualité d'élaboration des aides à la décision destinées au patient. Aucune de ces 2 aides n'était accessible par Internet depuis la France en février 2015 (matériel réservé aux personnes résidant au Royaume-Uni).

3.3 Informations à partager entre le patient et les équipes médicales en vue d'une inscription sur la liste

Cette section a pour objectif de préciser le contenu de l'information à partager de manière bilatérale entre patients et professionnels de santé.

Elle identifie les différents domaines d'information à aborder avec les patients en vue de partager avec eux les enjeux des décisions qu'ils ont à prendre avec les professionnels de santé, afin qu'ils s'orientent ou non vers un parcours de transplantation rénale, puis tout au long de leur parcours.

Elle est complétée par la section 3.4 qui détaille les données scientifiques relatives à la survie et à la qualité de vie, comparant les résultats de la transplantation comparativement à la dialyse, selon différents profils cliniques de patients.

3.3.1 Recommandations de bonne pratique

► Informations à recueillir auprès du patient

Les informations à recueillir par le professionnel auprès du patient au cours du parcours d'accès à la liste d'attente sont précisées par une recommandation et un parcours de soins britanniques (206) actualisés en 2013 par le NHS *Blood and Transplant* et le NICE (202, 230).

Le parcours de soins décrit par le NICE en 2013, précise que, lorsqu'une information est délivrée concernant les choix de traitement, les professionnels de santé devraient discuter et prendre en compte toute information que le patient a obtenue au préalable *via* d'autres patients, sa famille, ses aidants ou toute autre source d'informations, et la manière dont cette information a influencé leur décision (230). Les professionnels de santé devraient prendre en considération que les priorités des patients ne sont pas nécessairement les mêmes priorités que leurs priorités cliniques (230).

Ces recommandations précisent également qu'au moment de l'inscription sur liste, les candidats à la transplantation devraient indiquer à l'équipe de transplantation les caractéristiques des greffons qu'ils jugeraient inacceptables de recevoir. Ces informations devraient être notées dans les

dossiers des patients, sur la liste d'attente de l'unité et centralisées au niveau du centre de transplantation afin d'être disponibles pour ceux qui prendront la décision d'accepter ou non l'organe. Le patient est informé qu'il peut changer d'avis à tout moment.

Les raisons amenant à refuser un organe devraient être fondées sur des critères ayant montré qu'ils affectent significativement la fonction de l'organe ou la santé du receveur. Si le patient souhaite imposer des conditions inacceptables, alors il n'est pas inscrit sur liste d'attente (202).

Les recommandations publiées par l'association infirmière d'Ontario (Canada) rappellent que les décisions relatives au choix du traitement de suppléance à prendre par le patient peuvent être influencées par les facteurs suivants, que l'infirmière doit identifier avec le patient : disponibilités des ressources (matérielles, humaines et financières), capacité et souhait à participer, soutien par des aidants, capacité cognitive, considérations liées à la géographie, capacité physique et état de santé, considérations techniques (eau, espace, charge psychique liée au traitement) (231). Si la transplantation coûte moins cher au niveau de la collectivité, les coûts individuels pour un patient donné peuvent influencer sa décision avant d'envisager cette option (231)

Le choix de la transplantation nécessitera des prises de décisions ultérieures sur le choix du type de don (donneur décédé ou vivant) (231).

La maladie rénale peut également nécessiter des prises de décisions liées à des situations sensibles aux valeurs et préférences des patients, telles que les tests génétiques pour certaines maladies rénales héréditaires, le souhait ou non d'une grossesse (sur-risque de complications maternelles ou fœtales, effet tératogène de certains traitements) (231).

► Informations à délivrer au patient

Concernant le contenu de l'information à apporter par les professionnels, les recommandations sont plus ou moins précises dans leur formulation.

Deux recommandations précisent que l'information ou les programmes d'éducation thérapeutique devraient être personnalisés (203, 205), adaptés au stade d'évolution de la maladie et focalisés sur les options thérapeutiques disponibles pour le patient (203). L'information devrait être adaptée aux besoins du patient (203, 205), notamment à son style d'apprentissage, à ses capacités et préférences (203), en reconnaissant que certains patients préfèrent ne pas recevoir d'information détaillée (1B) (205).

Lorsque le contenu est précisé, l'information délivrée comprend :

- avant la décision vers un type de traitement de suppléance
 - une information complète relative au diagnostic et au pronostic pour tous les patients ayant une insuffisance rénale chronique de stades 4 et 5 (232) ;
 - une information relative aux différents types de traitement de suppléance (tels que la greffe préemptive et la fréquence et durée des séances de dialyse) et les modalités de préparation requises (telles que la nécessité de poser une fistule ou un cathéter péritonéal) (204) ; les options thérapeutiques à présenter en vue d'une décision médicale partagée pour les patients en IRCT sont : (1) les différentes modalités de dialyse et la transplantation rénale, si applicable, (2) ne pas commencer la dialyse et poursuivre le traitement médical, (3) un temps limité d'essai de la dialyse et (4) arrêter la dialyse et recevoir des soins palliatifs (232),
 - une information, orale et écrite, sur la greffe préemptive, la dialyse et le traitement conservateur (230)
 - une information sur le caractère chronique tout au long de la vie de l'insuffisance rénale chronique et de la probabilité au cours de la vie de passer d'une modalité de traitement à une ou plusieurs autres (230) ;
- lors du parcours d'accès à la greffe, avant d'être placé sur liste d'attente

- ▶ une information complète concernant la transplantation rénale devrait être délivrée à tout candidat potentiel en IRCT, incluant la mortalité, la morbidité, les résultats comparés avec la dialyse, ainsi que les données relatives aux différentes sources de greffons, incluant les organes « marginaux » (85),
- ▶ une analyse du rapport bénéfices/risques expliquant, pour un patient donné, le risque relatif à rester sur liste d'attente, comparé à celui de recevoir un greffon d'un donneur décédé à cœur arrêté (1B) (205)
- ▶ une information sur le processus de don d'organe et spécifiquement⁴² sur (202) :
 - ✓ le processus de dépistage réalisé avant l'attribution d'un organe ;
 - ✓ les informations relatives au donneur qui pourront être partagées avec le receveur avant et après la transplantation;
 - ✓ les types de donneurs et d'organes (selon ce qui est pertinent pour le receveur) ;
 - ✓ les risques associés à tous les types d'organes, ceux dérivant des caractéristiques individuelles du donneur (tels que le style de vie, la cause du décès, dérivant de l'organe lui-même et des conditions logistiques du transplant) ;
 - ✓ les bénéfices de la transplantation ;
 - ✓ les risques de la transplantation ;
 - ✓ l'importance du suivi à long terme, du respect des conseils médicaux et du besoin d'une immunosuppression ;
 - ✓ les conséquences de la non transplantation ;
 - ✓ la possibilité et les raisons pour lesquelles le patient peut être inscrit en « contre-indication temporaire » (*suspended*) ou retiré de la liste d'attente ;
 - ✓ la possibilité que les patients soient contactés, après avoir donné leur consentement pour être inscrits sur la liste d'attente, pour participer à des protocoles de recherche.

3.3.2 Revues systématiques et études cliniques

La recherche documentaire n'a pas identifié d'autres revues systématiques ou études cliniques que celles citées en section 3.2 qui permettraient de compléter le contenu de l'information échangée avec le patient au cours du parcours d'accès à la liste d'attente de greffe rénale.

3.3.3 Autres publications

D'autres publications, notamment les documents destinés aux patients, permettent de préciser l'information à échanger entre eux et les professionnels de santé.

▶ Documents d'information pour les patients

Parmi les documents d'information destinés aux patients, d'autres éléments non identifiés ci-dessus sont également décrits pour la période de préinscription sur liste d'attente :

- des schémas expliquant l'intervention chirurgicale (233), et la nécessité parfois de gestes chirurgicaux associés (néphrectomie ou ablation d'un cathéter, par exemple) (234) ;
- les examens médicaux qui seront nécessaires au cours du bilan prétransplantation, en fonction de la maladie rénale sous-jacente et des facteurs de risque et antécédents de la personne (234) ;
- la préparation psychologique aux contraintes liées à la greffe (attente plus ou moins longue sur liste avec nécessité d'être joignable à tout moment et de renouveler certains examens du bilan de préinscription, traitement immunosuppresseur à vie, surveillance médicale régulière) (234) ;
- les formalités d'inscription en liste d'attente (234) ;

⁴² Ces recommandations britanniques sont extrêmement détaillées et précisent en annexe de manière explicite et exhaustive les risques et bénéfices dont le patient doit être informé

- la durée moyenne d'attente sur liste, ce qui signifie pour certains une attente plus courte et pour d'autres une attente plus longue (234) ;
- les différents types de donneurs possibles et les possibilités de dons croisés (234) ;
- les implications financières pour le patient suite à la transplantation (49, 234, 235), ainsi que celles pour le donneur vivant (103).

Enfin, des auteurs français considèrent que l'information relative à la possibilité d'une transplantation avec donneur vivant devrait être délivrée précocement « à la phase initiale de l'insuffisance rénale » et non, comme cela est actuellement le plus souvent le cas en France, au moment de la consultation d'inscription sur liste d'attente avec l'équipe de transplantation (236).

► Aides à la décision partagée destinées aux patients

Quelques aides à la décision destinées à aider le patient à choisir un traitement de suppléance sont publiées, la plupart en anglais⁴³. Une association française de patients met à disposition sur son site un outil interactif⁴⁴.

Une publication détaille le processus de développement de son aide (50 mn de vidéo présentant des témoignages associée à une brochure de 159 pages, dont une synthèse de 14 pages reprenant uniquement des faits scientifiques) (237). Le contenu de l'aide a été élaboré après 20 *focus groups* avec des patients et familles et sur la base d'une revue de littérature. Le contenu de l'aide reprend 7 « contenus-clés », selon les différentes modalités de traitement de suppléance :

- Problèmes de santé (morbi-mortalité) : vivre plus longtemps, infections, complications chirurgicales, visites médicales fréquentes, hospitalisations ;
- Faire les choses (autonomie) : faire les choses selon son bon vouloir, quand on veut, réaliser ses activités habituelles, liberté et contrôle sur sa vie, ce que l'on peut manger et boire ; contrôle sur la planification de son traitement, ce qu'on aura comme temps libre ; capacités à se déplacer et à travailler ; autonomie dans la mise en œuvre de son traitement ;
- Comment fonctionne le traitement : dialyse et transplantation dans un fonctionnement normal attendu, médicaments à prendre, possibilité de commander et stocker les dispositifs à la maison, problème de fistule ou cathéters ;
- Symptômes : se sentir fatigué, penser clairement, son attention, sa mémoire, sa capacité à apprendre, douleur, démangeaisons, crampes, prise de poids, troubles digestifs, troubles respiratoires, problèmes cutanés ;
- Relations sociales et affectives : besoin d'aide, se faire de nouveaux amis, vie sexuelle ;
- Moral (état psychologique) : se sentir triste, anxieux, stressé, risque d'être déprimé, humeur, émotions, comment l'on est heureux avec sa vie
- Questions d'argent : ce que l'on aura à payer de sa poche (237).

3.4 Survie, qualité de vie et risques : transplantation rénale versus dialyse

Cette section précise les données scientifiques permettant d'informer le patient, selon les profils cliniques les plus fréquents, sur les résultats comparatifs entre les différents traitements de suppléance (dialyse ou transplantation rénale).

⁴³ Ces aides sont recensées sur la base de données du site de l'hôpital d'Ottawa (Canada) : <https://decisionaid.ohri.ca/francais/index.html>

⁴⁴ Association Renaloo : <http://www.renaloo.com/component/renaloowebtest/> Consulté le 27 février 2015

Cette section est destinée aux professionnels pour une aide à l'information des patients. Ces données statistiques nécessitent d'être adaptées à la situation individuelle du patient et ne devraient pas être délivrées « brutes » aux patients. Aucune statistique ne peut répondre à une situation médicale individuelle.

Les membres du groupe de travail se sont fondés sur cette section, en complément des chapitres 4 et 6, pour formuler les recommandations relatives à l'orientation ou non du patient vers un parcours de transplantation et à la décision d'inscription ou non sur liste d'attente.

Pour chacune des populations ciblées, les données identifiées sont présentées comme suit :

- les données comparatives transplantation *versus* dialyse sont tout d'abord présentées. Elles concernent dans la plupart des études les courbes de survie comparées, parfois la qualité de vie et les risques comparés ;
- les données relatives aux risques post-transplantation sont précisées chaque fois que disponibles.

3.4.1 Toute population avec MRC stade 5 en traitement de suppléance - La survie : transplantation rénale *versus* dialyse

► Revues systématiques

Tonelli *et al.* ont publié en 2011 (238) une revue systématique des résultats cliniques de la transplantation rénale comparés à la dialyse (toute technique confondue). 110 études de cohorte ont été retenues entre 1960 et 2010, soit un total de 1 922 300 patients adultes inclus entre 1960 et 2006, avec un recul maximum compris entre 6 mois et 19 ans selon les publications. 62 % des cohortes étaient prospectives.

*Analyse de la mortalité : transplantation rénale *versus* dialyse*

Dans l'étude de Tonelli (238), 163 cohortes (77 études, 1 800 119 patients) comparent la mortalité non ajustée ; 76 % trouvent une diminution significative du risque de mortalité associée à la transplantation et 7 % une diminution significative du risque de mortalité associée à la dialyse.

6 études rapportent le risque relatif de mortalité à différents temps post-transplantation. Durant la période immédiate post-transplantation, la mortalité tend à être augmentée (HR 0,9-5,03). Ces études rapportent également la mortalité à un an qui, dans tous les cas, est diminuée après transplantation (HR 0,19-0,49) par rapport à la dialyse.

38 cohortes (23 études, 904 610 patients) rapportent un risque relatif ajusté, un taux ou une probabilité de mortalité à long terme après transplantation (suivi maximal 6-19 ans). 79 % montrent un bénéfice après transplantation (HR 0,16-0,76) et 21 % donnent un résultat non significatif (HR 0,33-1,12). Dans les études qui n'ont inclus que les patients dialysés et inscrits sur liste (10 études, 474 522 patients), 94 % trouvent une mortalité diminuée en cas de transplantation par rapport à la dialyse (HR 0,16-0,73).

Trois études rapportent un risque relatif séparément pour les transplantations avec donneur vivant ou donneur décédé comparativement aux patients dialysés. Au vu du faible nombre d'études, aucune conclusion définitive ne peut être tirée.

Après méta-régression multivariée, la réduction de la mortalité en transplantation *vs* dialyse semble augmenter dans les études plus récentes. Les variables évaluant les biais n'apparaissent pas liées à la réduction de la mortalité. La méta-régression n'a pas identifié de facteurs qui modifieraient l'association entre transplantation et résultats cliniques autre que la mortalité.

Analyse des événements cardio-vasculaires et des hospitalisations : transplantation rénale versus dialyse

Dans l'étude de Tonelli (238), les analyses non ajustées, 4 sur 6 cohortes (4 études, 189 769 patients) montrent que la transplantation réduit significativement la survenue d'un infarctus ; 2 sur 5 cohortes (3 études, 190 109 patients) montrent que la transplantation réduit significativement le risque d'AVC et 2 autres études (11 369 patients) montrent que la transplantation réduit significativement le risque d'insuffisance cardiaque.

Seules 2 études rapportent une analyse avec ajustement ; l'une (92 patients) trouve que la transplantation réduit de 76 % les événements cardiaques (RR 0,24 ; IC₉₅ % 0,07-0,81) et l'autre (11 369 patients diabétiques) ne trouve pas d'association entre transplantation et insuffisance cardiaque.

Le risque des hospitalisations secondaires aux infections semble réduit après transplantation, comparé à la dialyse : 2 cohortes (1 étude, 336 986 patients). La survenue d'hospitalisation est plus équivoque : 5 sur 10 cohortes (6 études, 354 256 patients) sont en faveur de la transplantation.

► Études cliniques

Comparaison transplantation rénale versus toute technique de dialyse confondue

Analyse de la mortalité : transplantation rénale versus dialyse

Pour diminuer les biais de sélection, il est habituel de comparer les patients dialysés inscrits sur liste à ceux transplantés. Les caractéristiques démographiques et les comorbidités des patients inscrits et/ou transplantés sont effectivement différentes des patients dialysés non inscrits (239-242). Certains auteurs ont souligné la persistance de biais entre les patients inscrits non transplantés et les patients transplantés (241, 243). Cet argument devient faible suite aux récentes publications : l'une, américaine (244), qui compare la survie de cohortes de grande taille et appariées, l'autre, espagnole (245), qui a le mérite de comparer la survie de patients dialysés inscrits appariés à des patients transplantés à partir d'un rein de donneur décédé à critères élargis (cf. ci-après).

L'étude princeps publiée dans le *New England Journal of Medicine* (NEJM) en 1999 (242) rapporte le suivi longitudinal de 252 348 patients incidents en dialyse, âgés de moins de 70 ans, entre 1991 et 1997 (données de l'USRDS). 46 164 patients ont été inscrits sur liste, puis 23 275 ont reçu un greffon. Le taux de mortalité annuel non ajusté pour 100 patients-années était de 16,1 pour les patients dialysés, de 6,3 pour les patients dialysés et inscrits et de 3,8 pour les patients transplantés. Selon les groupes (âge, sexe, race, cause de l'IRCT, statut diabétique) le risque de mortalité des patients greffés était de 48 à 82 % plus bas que les patients dialysés inscrits sur liste d'attente de transplantation, avec un bénéfice plus important chez les patients greffés de 20-39 ans, les patients greffés de race blanche et les patients greffés diabétiques de 20-59 ans.

L'analyse du registre américain UNOS sur 25 ans conforte la notion de bénéfice de survie après transplantation rénale et limite le biais de sélection des patients dialysés (244). Les auteurs ont chiffré le bénéfice de survie depuis 25 ans apporté par les transplantations d'organes aux États Unis. Si l'on s'intéresse aux transplantations rénales, les patients transplantés (n = 314 561) ont une survie médiane de 12,4 ans contre 5,4 ans pour les patients dialysés inscrits non transplantés (n = 355 189). La survie est calculée à partir de la date d'inscription sur liste. Le nombre d'années de vie sauvées au cours des 25 ans (1/9/1987-31/12/2012) est évalué à 1 372 969 années. Le nombre d'années de vie sauvées par patient est évalué à 4,4 ans. Une analyse de cohorte appariée a ensuite été conduite avec un score de propension d'appariement selon les paramètres suivants : groupe sanguin, âge à l'inscription sur liste, région d'inscription, date d'inscription, inscription préemptive ou non, durée de dialyse lors de l'inscription et 'diagnostic'. Les patients transplantés appariés selon ce score (n = 112 049) ont une médiane de survie de 12,1 ans et les

patients dialysés appariés inscrits mais non transplantés (n = 173 086) ont une médiane de survie de 5,3 ans.

Une étude du registre français (246) montre une surmortalité des patients inscrits sur liste de transplantation, comparativement aux patients transplantés d'un facteur 1,7 (1,1-2,7) pour 100 personnes-années. Cette surmortalité augmente rapidement avec le temps, d'environ 45 % par an passé en dialyse parmi les patients inscrits. Les facteurs indépendants liés à la surmortalité des patients inscrits sont la durée entre le début de dialyse et l'inscription, la durée d'attente après inscription, l'âge > 65 ans, la cause de la maladie rénale, le nombre de comorbidités (diabète, maladie vasculaire périphérique, AVC, AIT, insuffisance cardiaque, coronaropathie). Lorsque les taux de mortalité sont comparés sur l'ensemble de la population dialysée ou greffée, les données du registre REIN montrent que « *les patients greffés ont un taux de mortalité très inférieur à ceux des patients en dialyse. Ainsi, entre 60 et 69 ans, pour 1 000 patients dialysés en 2013, 134 sont décédés dans l'année. Pour 1 000 patients du même âge, porteurs d'un greffon rénal fonctionnel, 29 sont décédés dans l'année* ». Toutefois, cette différence est en partie liée au fait que les patients greffés sont nettement plus jeunes et présentent moins de comorbidités que les patients dialysés (10).

Une étude espagnole (245) compare la survie des patients qui ont reçu un rein d'un donneur décédé de plus de 65 ans à ceux hémodialysés avec les mêmes caractéristiques en termes d'âge, de sexe, de maladie rénale primaire, de période de début de dialyse et de comorbidités cardiovasculaires (étude cas-contrôles 1:1). Entre 1990 et 2010, 915 patients (parmi 5 230) ont reçu un greffon d'un donneur de plus de 65 ans. 823 patients ont pu être appariés avec des patients inscrits non transplantés (hémodialysés). L'âge des patients était en moyenne 61,7 (8,0) ans et la répartition de l'âge était : 8,5 % entre 0-50 ans, 52,1 % entre 51-64 ans, 24,5 % entre 65-69 ans, et 14,8 % ≥ 70 ans dans chaque groupe. La survie des patients transplantés avec un donneur de plus de 65 ans était significativement plus élevée que celle des patients inscrits appariés hémodialysés (91,6 % vs 88,8 %, 74,5 % vs 44,2 % et 55,5 % vs 18,1 % respectivement à 1 an, 5 ans et 10 ans ; p < 0,001). Le suivi médian était de 3,2 ans. Durant la période de suivi, la mortalité était de 33,2 % chez les patients transplantés, contre 52,1 % chez les patients dialysés.

Analyse des événements cardio-vasculaires et des hospitalisations : transplantation rénale versus dialyse

Concernant les accidents vasculaires cérébraux (AVC), Lentine *et al.* (247) ont étudié l'incidence chez les patients dialysés inscrits (n = 51 504), les patients transplantés (n = 29 614) et les patients après échec de greffe (n = 2 954) entre 1995 et 2002. L'incidence cumulée des accidents vasculaires *de novo* à 3 ans est de 6,8 % chez les patients transplantés, de 11,8 % chez les patients dialysés en attente de greffe et de 11,2 % chez les patients dialysés après perte de greffon. La transplantation rénale permet une réduction de 34 % du risque d'AVC (ischémique, hémorragique, ou ischémique transitoire) par rapport aux patients dialysés inscrits sur liste de greffe. Le tabac est un facteur modifiable prédictif de la survenue des AVC post-transplantation rénale.

Au Danemark, le risque d'une première hospitalisation pour une pneumopathie a été évalué chez les patients transplantés (n=3 092), en attente de greffe (n = 2411) et après échec de greffe rénale (n = 876) et comparé à une population contrôle (n = 81 757), sur la base de données issues du registre national (248). Le taux d'incidence d'une hospitalisation pour pneumopathie est de 10,2 (IC_{95%} 8,74-11,8) chez les patients dialysés en attente de greffe, de 8,02 (IC_{95%} 7,29-8,83) chez les patients transplantés et de 13,7 (IC_{95%} 11,5-16,3) chez les patients après perte de greffon rénal. La mortalité à 30 jours était de 10 % (IC_{95%} 7-15 %) chez les dialysés en attente de greffe, de 7 % (IC_{95%} 5-9 %) chez les transplantés et de 7 % (IC_{95%} 4-12%) chez les patients avec perte de greffon rénal, ce qui est comparable aux données de la population générale.

Analyse de la survenue de cancer : transplantation rénale et dialyse versus population générale

Le risque de cancer dans la population dialysée et transplantée est augmenté par rapport à la population générale appariée en âge et sexe, respectivement d'un facteur 1,5 et 3,5 (études rétrospectives de registres danois et australiens) (249, 250).

Analyse des événements après échec de greffe : transplantation rénale versus dialyse

Une revue espagnole (non systématique) est publiée en 2008 sur ce thème (251). On peut retenir qu'il n'existe pas de recommandations sur le retour en dialyse des patients en IRCT après transplantation rénale, notamment en termes de DFG. Plusieurs études ont rapporté des taux d'hématocrite et d'albumine mais aussi un DFG plus bas chez les patients initiant la dialyse avec un greffon rénal non fonctionnel, comparativement aux patients incidents en dialyse sans antécédent de transplantation. Les modes de dialyse (hémodialyse vs dialyse péritonéale) après échec de transplantation rénale semblent comparables en termes de survie des patients.

Après échec de transplantation rénale, la mortalité des patients (dialysés) est supérieure à celle des patients qui ont un greffon fonctionnel. En 2002, Kaplan et Meier-Kriesche (252) ont analysé la mortalité après perte du greffon rénal à partir du registre de l'USRDS 1988-1998 (n = 78 564 transplantés). La mortalité ajustée annuelle globale était 3 fois plus élevée chez les patients ayant eu une perte de greffon vs patients ayant un greffon fonctionnel (9,42 pour 100 patients-années vs 2,81 pour 100 patients-années). Le taux de mortalité des patients dialysés inscrits sur liste (mais jamais greffés), issu du même registre était de 6,3 pour 100 patients-années. La survie ajustée à 10 ans des patients après perte de greffon est inférieure à celle des patients ayant un greffon rénal fonctionnel (40 % vs 75 %). Les causes de perte de greffon étaient majoritairement un rejet chronique (74,8 % et 82,5 % respectivement en cas de décès après échec de greffe et survie après échec de greffe). Le risque de décès après perte de greffon était augmenté si la perte de greffon était secondaire à une infection (RR 1,64 ; IC₉₅ % 1,31-2,07 ; p<0,001), un rejet aigu (RR 1,35 IC₉₅ % 1,23-1,47 ; p<0,001), une thrombose (RR 1,39, IC₉₅ % 1,19-1,62, p<0,001). La durée de dialyse pré-greffe (> 2 ans) est un facteur de risque de décès après perte de greffon (RR 2,2, IC₉₅ % 1,88-2,53 ; p<0,001). La durée de la transplantation n'a pas montré d'association 'de dose' sur le risque de décès. Au delà de 60 mois post-transplantation, la durée de transplantation n'augmente pas davantage le risque de décès après perte de greffon. Le risque de décès après échec de greffe est moindre si la durée de greffe est inférieure à 3 mois.

Les données du registre canadien CORR de 4 743 patients greffés entre 1994 et 1999 (253) donnent un taux de mortalité non ajusté de 2,06 pour 100 patients-années chez les patients avec un greffon rénal fonctionnel et de 5,14 pour 100 patients-années après échec de transplantation. Après ajustement (âge, sexe, race, cause IRCT, comorbidités, durée de dialyse avant transplantation, caractéristiques du donneur) la perte du greffon rénal est un facteur prédictif indépendant de mortalité après transplantation rénale (aHR 3,39 IC₉₅% [2,75-4,16], p < 0,0001).

L'augmentation de la mortalité après perte du greffon rénal est due à une augmentation de la mortalité de causes cardio-vasculaires et infectieuses (252, 254).

À partir des données du registre canadien, Rao *et al.* (255) n'ont pas montré de différence de survie entre les patients dialysés n'ayant jamais reçu de transplantation rénale et les patients dialysés après échec de transplantation rénale. Les mêmes auteurs (256) ont ensuite comparé la mortalité des patients après échec de transplantation aux patients inscrits sur liste et jamais greffés à partir du registre *Scientific Registry of Transplant Recipients* entre 1995 et 2004 (n = 175 436 dialysés inscrits sur liste jamais greffés vs n = 10 748 patients dialysés après échec de transplantation rénale). La mortalité annuelle chez les patients inscrits était de 75,0 pour 1000 patients-années contre 140,9 pour 1000 patients-années après échec de transplantation, HR 1,78, p < 0,0001). Cette surmortalité dans le groupe de patients dialysés après échec de transplantation existe dans toutes les catégories d'âge et est encore plus marquée chez les patients diabétiques.

La surmortalité est plus importante au cours des premières semaines de dialyse après échec de transplantation rénale mais persiste au-delà de 5 ans (HR 1,25 IC_{95%} [1,04-1,51]). L'analyse du sous-groupe de patients réinscrits sur liste de transplantation après un échec, comparativement aux patients inscrits jamais greffés, montre encore une surmortalité chez les patients ayant eu une perte de greffon (HR 1,32 IC_{95%} [1,22-1,43]).

L'analyse des données de DOPPS (1996-2008) comparant les patients dialysés après échec de greffe (n = 1 856) aux patients jamais transplantés mais inscrits sur liste (n = 2 806) montre une surmortalité chez les patients dialysés après échec de greffe (aHR 1,32 IC_{95%} 1,05-1,66 ; p = 0,02), notamment infectieuse (aHR 2,45 IC_{95%} 1,36-4,41 ; p=0,01) (257).

Comparaison transplantation rénale versus techniques alternatives de dialyse

McFarlane met en avant le fait que des techniques alternatives de dialyse peuvent permettre une meilleure survie, comparée à l'hémodialyse conventionnelle (258).

La dialyse dite « intensive » apporte une meilleure survie comparée à la dialyse standard à partir d'études de cohortes. Ces cohortes ont concerné les patients traités par hémodialyse courte quotidienne, par hémodialyse nocturne ou encore par hémodialyse longue (3 fois 8 heures par semaine). Dans ces cohortes, la dialyse « intensive » apporte une meilleure survie comparée à la dialyse conventionnelle. En revanche, les études contrôlées randomisées sont peu nombreuses (259). Une seule étude contrôlée randomisée sur une durée de 1 an a permis de montrer un bénéfice de l'hémodialyse courte quotidienne comparativement à un protocole standard 3 fois par semaine, sur un critère combiné associant 'survie ou régression de la masse ventriculaire' (260).

La survie des patients traités par hémodialyse courte quotidienne est comparable à la survie des patients greffés avec un donneur décédé selon les données de l'USRDS (261).

Une étude au Canada a comparé la survie à 1, 3, 5 ans d'une cohorte de 2 centres de dialyse pratiquant l'hémodialyse nocturne à domicile (6-8h/session, 3-7 sessions/semaine) (n = 177 patients) appariée à une cohorte de patients greffés à partir de donneurs décédés (n = 531) et de donneurs vivants (n = 531) ; ces données sont issues du registre USRDS de 1994 à 2006. La survie à 5 ans était de 84,5 %, de 86,2 % et de 91,3 %, respectivement pour les patients traités par hémodialyse nocturne, traités par greffes de donneurs décédés et traités par greffes de donneurs vivants. La survie ajustée n'était pas différente pour la cohorte de patients greffés à partir de donneurs décédés (HR 0,87 IC_{95%} 0,5-1,51, le groupe de référence étant la dialyse nocturne) ; la survie était meilleure dans le groupe greffé de donneurs vivants (HR 0,51 IC_{95%} 0,28-0,91) (262).

Finalement, une autre étude canadienne (263) a comparé des patients en hémodialyse intensive à domicile ($\geq 5,5$ h/session, 3-7 sessions/semaine) (n = 173) à une cohorte de patients transplantés au Canada entre 2000 et 2011. Les patients transplantés avaient un risque d'échec de traitement ou de décès réduit par rapport aux patients en hémodialyse intensive à domicile (HR 0,45 IC_{95%} 0,31-0,67 en cas de greffe à partir de donneurs vivants, HR 0,39 IC_{95%} 0,26-0,59 en cas de greffe à partir de donneurs standards, HR 0,42 IC_{95%} 0,26-0,67 en cas de greffe à partir de donneurs à critères élargis). Le nombre d'événements (échec de technique de traitement ou décès) s'élevait à 43 chez les patients en dialyse intensive à domicile (n = 173), à 97 chez les patients greffés à partir d'un donneur vivant (n = 673), à 105 chez les patients greffés à partir d'un donneur standard (n = 642) et à 40 chez les patients greffés à partir de donneur à critères élargis (n = 202).

Une étude (264) d'une cohorte suisse de patients ayant débuté la dialyse par hémodialyse à domicile entre 1971 et 1998 (n = 128) a porté sur la survie à long terme en intention de traiter (comprenant une éventuelle transplantation) et en cours de traitement par dialyse (donnée censurée en cas transplantation). La survie à 10, 20 et 30 ans était de 68 % ; de 36 % et de 18 % pour une cohorte dont l'âge médian au début de la dialyse était de 46 ans. La survie était affectée par l'âge, les comorbidités et la décennie du début de la dialyse à domicile. Pour les patients de

moins de 60 ans sans comorbidité, la survie à 10, 20 et 30 ans était de 75 %, de 47 % et de 23 % et la survenue d'une transplantation n'avait pas d'influence significative sur la survie.

À propos de l'hémodiafiltration (265), celle-ci représente un potentiel d'amélioration de survie des patients par rapport à l'hémodialyse conventionnelle, à confirmer au cours des prochaines années et à comparer ultérieurement à la transplantation rénale.

3.4.2 Toute population avec MRC stade 5 en traitement de suppléance - La qualité de vie : transplantation rénale versus dialyse -

► Revues systématiques

Qualité de vie multidimensionnelle

Dans l'étude de Tonelli (238), les analyses non ajustées comparant la qualité de vie (QoL) avec le questionnaire SF36 entre dialyse et transplantation, 47-100 % des cohortes (selon le domaine étudié) sont en faveur de la transplantation contre aucune en faveur de la dialyse. 3 cohortes (2 études, 497 patients) rapportent une analyse après ajustement. La majorité des analyses sont en faveur de la transplantation. Une seule étude (64 patients) compare la transplantation à la dialyse péritonéale et ne trouve pas de différence significative (probable absence de puissance pour mettre en évidence une différence). Les analyses après ajustement ou non comparant la QoL avec d'autres outils (EQ-5D, Karnofsky Performance Index, SIP, GHQ, WHO-QoL, 15D et TTO) donnent des résultats comparables selon les auteurs (données non vues).

Dans l'étude de Landreneau (266), à partir de 1 123 articles, 16 ont été retenus pour la méta-analyse suivant les critères a) comparaison de l'hémodialyse et transplantation rénale, b) un ou plusieurs domaines de la qualité de vie sont mesurés, c) données statistiques présentes, d) inclusion d'hommes et de femmes. Le domaine général de la qualité de vie est défini par l'évaluation de l'incapacité fonctionnelle, l'acceptation de la maladie, l'activité habituelle, le bien-être général, la satisfaction de vie et la qualité de vie globale. Le domaine des fonctions physiques est défini par l'évaluation de la mobilité, de la performance physique, le pourcentage de temps où est ressentie une sensation de fatigue, la capacité de travail. Le domaine psycho-social est défini par l'évaluation des relations sociales, l'état émotionnel, l'emploi professionnel, l'adaptation psycho-sociale. Sur les 16 études retenues (publiées entre 1984 et 2000), 4 ont évalué les 3 domaines de la qualité de vie. Par rapport à l'hémodialyse, le patient transplanté a une amélioration significative de la qualité de vie dans les 3 domaines, notamment le domaine général et physique (un patient greffé « dans la moyenne » a une qualité de vie générale meilleure que 72 % des patients hémodialysés ; des fonctions physiques meilleures que 78 % des patients hémodialysés, un fonctionnement psychosocial meilleur que 64 % des patients hémodialysés).

Participation à la vie sociale et professionnelle

La revue systématique de Van der Mei porte sur le statut socioprofessionnel après transplantation rénale (267) et analyse 17 études (parmi 1 443). Le score de qualité pour une validation interne se situe entre 0-50 % (médiane 20 %). Le statut professionnel est le principal indicateur d'une participation à la vie sociale. Le taux de travail varie de 18 à 82 % après transplantation mais la définition de l'emploi est soit très variable, selon les études, soit non précisée. Les populations étudiées sont également hétérogènes en regard des caractéristiques démographiques et cliniques. Trois études identifient l'emploi avant transplantation comme facteur prédictif d'un emploi post-transplantation. Finalement, aucune conclusion valide ne peut être retenue sur la participation socioprofessionnelle des patients greffés.

Grossesse

L'insuffisance rénale chronique terminale est associée à une baisse de la fertilité chez les femmes en âge de procréer, liée à un dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-gonadotrope (268). Chez les femmes dialysées en âge de procréer, deux études déjà anciennes (1998) confirment de manière convergente cette baisse de la fertilité par rapport à la population générale : au Royaume-Uni (2,2 % de grossesse sur 4 ans) et en Belgique (0,3 grossesse pour 100 patientes-années) (268). Dès les premiers mois post-greffe, la dysfonction gonadique s'inverse rapidement et permet un rétablissement de la fécondité (avis d'auteur) (269). Compte tenu du risque de rejets aigus au cours des premiers mois post-transplantation, il est raisonnable d'envisager une grossesse après 1 an de transplantation (270). Une revue récente (271) concerne les grossesses après transplantation rénale ou hépatique et propose des recommandations. Cette revue repose sur 2 revues systématiques avec méta-analyses publiées par Deshpande en 2011 (50 études en transplantation rénale parmi 1 343 études) et 2012 (8 études en transplantation hépatique) et une recherche systématique d'études à partir de 2011. La méta-analyse en transplantation rénale (272) rapporte le suivi de 4 706 grossesses chez 3 570 patientes porteuses d'une transplantation rénale entre 2000 et 2010. Le taux de naissance vivante par grossesse débutée atteint 73,5 % (IC_{95%} 72,1-74,9) ce qui est supérieur au taux observé dans la population générale américaine (66,7 %) (données statistiques non comparées). Les fausses couches étaient également moins fréquentes (14,0 % IC_{95%} 12,9-15,1 contre 17,1 % dans la population générale américaine). En revanche, les complications telles qu'une pré-éclampsie (27 % IC_{95%} 25,2-28,9), un diabète gestationnel (8 % IC_{95%} 6,7-9,4), un accouchement par césarienne (56,9 % IC_{95%} 54,9-58,9) et une prématurité (45,6 % IC_{95%} 43,7-47,5) sont plus élevées que dans la population générale américaine (3,8 %, 3,9 %, 31,9 % et 12,5 % respectivement). Le risque de rejet aigu pendant la grossesse est de 4,2 %. La perte du greffon s'élève à 6,9 % dans les 5 ans qui suivent la naissance sans que le lien direct avec la grossesse ne puisse être retenu. On notera l'âge moyen des patientes 29,0 (28,9-29,1) ans, la durée après transplantation 3,2 (3,1-3,3) ans, la durée de grossesse 35,6 (35,5-35,7) semaines, le poids de naissance 2 420 g (2 395-2 445). Par comparaison, une revue systématique des grossesses chez des patientes dialysées a été publiée en 2010 (273). Celle-ci rapporte le suivi de 90 grossesses chez 78 patientes dialysées entre 2000 et 2008. Les résultats sont trop hétérogènes pour définir des évolutions.

► Études cliniques

À l'initiative et avec le financement de l'Institut de veille sanitaire, deux enquêtes françaises ont été conduites entre 2005 et 2007, l'une sur la qualité de vie des patients dialysés (274) l'autre sur la qualité de vie des patients transplantés rénaux (275) et reconduites en 2011 (276-279).

L'enquête transversale a été conduite auprès d'un échantillon représentatif de patients prévalents dialysés depuis au moins un an ou porteurs d'un greffon rénal fonctionnel depuis au moins un an et suivis dans les huit régions participant au système REIN en 2005. Le recueil des données a été réalisé sur la base de deux questionnaires de qualité de vie (SF-36 et ReTransQol), et d'un volet relatif au profil sociodémographique et médical du patient.

Volet dialyse 2005 (274)

- 832 (67,1 %) patients ont répondu aux questionnaires.
- Les scores moyens du SF-36 variaient entre 33,8 (limitations dues à l'état physique) et 58,6 points (vie et relations avec les autres).
- Les scores moyens du KDQoL variaient entre 35,8 (fardeau de la maladie rénale) et 68,6 points (symptômes/problèmes).
- Plus de 75 % des dialysés avaient au moins un des 8 scores inférieur au seuil qui définit une qualité de vie altérée.
- Les déterminants de la qualité de vie ont pu être étudiés à deux moments distincts : à la mise en dialyse et au moment de l'enquête. En analyse multivariée, les facteurs suivants restent le plus souvent associés aux différentes dimensions de qualité de vie : les femmes avaient une

moins bonne qualité de vie que les hommes ; la qualité de vie diminuait avec l'âge (sauf dans la dimension "effet de la maladie rénale") ; les patients malades depuis plus de 6 ans avaient une moins bonne qualité de vie que les patients malades depuis moins de 1,3 an. La présence d'au moins une maladie cardio-vasculaire, de diabète, d'autres comorbidités, d'un handicap, était associée à une moins bonne qualité de vie. Les patients n'ayant aucune comorbidité avaient une meilleure qualité de vie que les patients ayant 4 comorbidités ou plus ; plus l'albuminémie était élevée, meilleure était la qualité de vie.

- Les patients inscrits sur la liste d'attente de transplantation avaient une meilleure qualité de vie que les patients non-inscrits ; les patients en dialyse péritonéale avaient une meilleure qualité de vie que les patients en hémodialyse.
- Les patients qui remplissaient leur questionnaire en centre de dialyse déclaraient une meilleure qualité de vie. De plus, les patients qui se faisaient aider par un membre de l'unité de dialyse pour remplir leur questionnaire déclaraient une meilleure qualité de vie que les patients qui se faisaient aider par un membre de leur famille.

Volet greffe 2007 (275)

- 1061 (72,5%) des patients greffés ont répondu aux questionnaires.
- Les scores moyens du SF-36 variaient entre 53,3 (vitalité) et 74,9 points (vie et relations avec les autres).
- Les scores moyens du KDQoL variaient entre 58,4 (peur de la perte du greffon) à 75 points (qualité de soins).
- 45% des patients greffés avaient au moins un des scores inférieur au seuil qui définit une qualité de vie altérée.
- Le niveau de qualité de vie des patients greffés est plus bas que celui de la population générale (enquête Insee 2003-03) et ce dans toutes les dimensions, mais supérieur à celui des patients dialysés.
- Le sexe, l'âge, le niveau d'étude, la situation familiale, la situation professionnelle et son évolution, ainsi que le licenciement lié à la maladie étaient fortement liés aux dimensions génériques et spécifiques. Ainsi, les femmes, les patients âgés, ceux sans activité professionnelle ou vivant seuls et ceux déclarant avoir été licenciés en raison de leur maladie présentaient de moins bons niveaux de qualité de vie.
- L'ancienneté de la transplantation, la durée de la dialyse, l'IMC > 30, la présence de diabète et la non observance influençaient négativement la qualité de vie dans quasiment toutes les dimensions, de même la présence d'événements intercurrents de santé et d'effets secondaires du traitement altéraient de façon très marquée la totalité des dimensions de la qualité de vie. En revanche, l'âge avait une influence positive sur les dimensions de qualité de vie spécifiques liées au traitement, à la qualité des soins, et à la peur de la perte du greffon, ainsi, les patients âgés seraient moins anxieux à l'idée de perdre leur greffon, supporteraient mieux leur traitement et auraient une meilleure perception de la qualité des soins.
- Les éléments à prendre en compte pour améliorer la qualité de vie des patients greffés sont un meilleur suivi des effets secondaires des traitements, la reprise d'une activité professionnelle, des mesures de réadaptation physique pour les patients souffrant de faiblesse musculaire, des actions de dépistage et de prise en charge de symptômes dépressifs, des consultations diététiques pour les patients souffrant d'effets secondaires liés à la prise de poids.

Ces études transversales visant à estimer le niveau de qualité de vie lié à la santé chez les patients dialysés ou porteurs d'un greffon rénal fonctionnel depuis 1 an ont été reconduites en 2011. Les analyses ont pu être comparées. Les résultats sont accessibles sur le site de l'Institut de veille sanitaire (BEH- Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire) (276-279).

- Quavi-REIN 2011 a porté sur 1 251 patients dialysés (soit un taux de participation par retour de questionnaire de 57%) et 1 658 patients transplantés (soit un taux de participation de 43%). Elle confirme que les scores de qualité de vie sont plus élevés chez les greffés que chez les dialysés et qu'ils se rapprochent de ceux de la population générale. Elle montre de plus, après ajustement sur l'âge, le sexe et le nombre de comorbidités, que les dialysés inscrits sur liste d'attente ont une meilleure qualité de vie que les dialysés non inscrits, et que les greffés préemptifs ont une meilleure qualité de vie que les malades greffés après avoir été dialysés. Lorsqu'elle est réalisable, la greffe rénale offre une meilleure qualité de vie, à âges et comorbidités associées comparables, du fait d'une augmentation des capacités physiques, de moindres limitations des activités et d'une amélioration des relations sociales.
- Pour les régions ayant contribué aux deux enquêtes, on observe une légère dégradation de la qualité de vie entre 2005-2007 et 2011, et ce quel que soit le questionnaire utilisé (générique ou spécifique). Il n'y a cependant que peu de dimensions affectées, avec 2 ou 3 domaines par outil de mesure. Pour le SF36, ce sont les dimensions « santé générale », « douleurs physiques » et « vie et relation avec les autres » qui diminuent de manière significative (-3,2, -3,7 et -3,8 points). Pour les questionnaires spécifiques, la dimension « traitement » est la plus affectée (-2,5 points), ainsi que la dimension « symptôme/problèmes » (-2,4 points). La variation des scores de qualité de vie est peu significative dans l'ensemble, allant de -1,6 à -3,8 points pour la plus forte baisse, selon les méthodes statistiques utilisées. Cette diminution reste toujours inférieure au seuil des 5 points considérés comme cliniquement pertinents.

L'enquête QUAVI-REIN a été complétée en 2012 d'un volet spécifique pour étudier l'emploi et les ressources des patients en IRCT primo-dialysés (n = 2 000) ou primo-greffés (n = 2 000). Les réponses des 1 566 patients en âge de travailler (25-65 ans) ont été analysées (280). Celles-ci émanent principalement de patients greffés (n = 1 173, dont 119 greffes préemptives) ; 135 des 395 patients dialysés sont inscrits sur liste d'attente. 17 % des patients dialysés et 51 % des patients transplantés (58 % des greffés préemptifs) âgés de 25 à 65 ans ont un emploi (vs 80,5% dans cette tranche d'âge en population générale en France) (280). L'enquête, dans sa partie quantitative (données non publiées),⁴⁵ montre qu'avant le traitement de suppléance, les patients actifs sont représentatifs des professions exercées en France. Toutefois, 35 % des patients qui seront ultérieurement dialysés sont déjà inactifs avant leur traitement de suppléance, dont la moitié en invalidité, mettant en évidence le fort impact de la maladie rénale chronique ou de pathologies associées sur la situation professionnelle des patients. Au moment de l'enquête, c'est-à-dire en phase de traitement de suppléance, le taux d'activité diminue fortement, passant de 64,7 % à 17,4 % chez les patients dialysés, de 79,5 % à 50,9 % chez les patients greffés après période de dialyse et de 81,5 % à 58,2 % chez les patients greffés en préemptif. Les ouvriers et les salariés des petites entreprises ont le plus de difficultés à se maintenir dans l'emploi. Le rapport REIN 2013 précise que 11,7 % des nouveaux patients débutant un traitement de suppléance ont le statut professionnel suivant : 71,3 % sont retraités, 12,5 % sont inactifs, 11,7 % sont actifs, 2,6 % sont au foyer, 1,2 % sont au chômage et 0,7 % sont étudiants (22 % de données manquantes) (10).

3.4.3 Toute population transplantée- Les risques post-transplantation rénale

► Risque de décès - Toute population transplantée

En 2002, Howard (281) analysait les causes de décès avec un greffon fonctionnel (n = 227) au cours des 10 premières années de transplantation ; elles étaient cardiologiques (29,9 %), infectieuses (26,4 %), néoplasiques (18 %), neurologiques (9,7 %), pulmonaires (3,9 %) et autres (11,9 %).

Au cours de la première année de transplantation, les causes de décès issues du registre OPTN/UNOS 1997-2002, étaient, selon l'âge des receveurs (18-59 ans, n = 30 262 vs ≥ 60 ans,

⁴⁵ Agence de la Biomédecine, Baudelot C, Caillé Y, Mercier S. Activités professionnelles et ressources des personnes traitées pour insuffisance rénale terminale en âge de travailler en France [données non publiées]. Saint-Denis La Plaine: ABM; 2015

n = 8 895) : cardiovasculaires (36,8 % vs 35,1 %), infectieuses (33,0 % vs 37,1 %), cérébrovasculaires (7 % vs 7,4 %), hémorragiques (4,3 % vs 2,4 %), néoplasiques (2,7 % vs 4,9 %), autres (16,1 % vs 13 %) (282).

Récemment, les causes de décès au cours de la première année de transplantation rénale ont été analysées rétrospectivement à partir des registres anglais prospectifs de transplantation rénale (*Hospital Episode Statistics et Office for National Statistics*) pour les patients greffés entre avril 2001 et mars 2012 (n = 19 103 transplantations ; 2,9 % de dossiers incomplets exclus) (283). La mortalité à 1 an était de 3,0 % (n = 566 décès). La mortalité à 1 an post-transplantation variait selon l'âge des receveurs : 1,5 %, 3,8 %, 5,9 %, 11,8 % respectivement pour les receveurs < 50 ans, 50-59 ans, 60-69 ans, > 70 ans. Il n'existait pas de différence selon le sexe 3,0 % vs 2,9 % respectivement pour masculin vs féminin (p = 0,252). Au cours de la première année de transplantation, l'analyse des certificats de décès montre que les 3 premières causes de décès sont : infectieuses (21,6 %), cardio-vasculaires (18,3 %) et néoplasiques (7,4 %). Les facteurs associés à la mortalité à 1 an de transplantation sont : la transplantation à partir de donneurs décédés (vs donneurs vivants), l'âge, la résidence en zone défavorisée, certaines comorbidités pré-transplantation (antécédent d'infarctus du myocarde, artériopathie périphérique, diabète, cancer). Le risque de décès à 1 an pour les receveurs avec un antécédent d'infarctus du myocarde est de 9,7 % vs 2,8% pour ceux sans antécédent (p < 0,001). Parmi les patients greffés avec un antécédent d'infarctus et décédés au cours de la première année de transplantation, la cause du décès est cardiologique dans 38,8 % des cas. Le risque de décès à 1 an pour les receveurs avec un antécédent de cancer est de 17,6 % vs 2,9 % pour ceux sans antécédent (p < 0,001). Parmi les patients greffés avec un antécédent de cancer et décédés au cours de la première année de transplantation, la cause du décès est néoplasique dans 61,5 % des cas. Les 3 premières causes de cancer post-transplantation conduisant au décès du patient dans la première année post-greffe sont : les lymphomes (18,4 % des décès par cancer), les cancers du poumon (17,6 %) et les cancers rénaux (9,8 %).

► Risque de perte du greffon rénal - Toute population transplantée

Selon les données de l'ABM en France (7), la survie des greffons oscille entre 91 % et 92 % à 1 an et entre 78 % et 80 % à 5 ans, depuis les années 2000. Pour la cohorte 1993-2013 (n = 48 829 patients incidents), la survie des greffons (non censurée des décès) est de 79,5 % IC_{95%} [79,1-79,9] à 5 ans, de 62,5 % [61,9-63,0] à 10 ans et de 46,9 % [46,2% - 47,6%] à 15 ans. La médiane de survie des greffons (non censurée des décès) est de 14 ans (168,6 mois) (7). En 2013, le taux de mortalité parmi les patients greffés était de 1,8 % (668 décès enregistrés pour 35 559 personnes greffées à risque de décédées en 2013) (10). La survie des greffons non censurée des décès diffère significativement selon l'âge du receveur mais cette différence est moindre après censure des décès (survie à 5 ans des greffons censurée des décès : 87,0 % [86,6-87,4] si receveur de 18 à 60 ans, 86,0 % [85,1-86,8] si receveur de 61 à 70 ans, 81,8 % [79,1-84,3] si receveur de 71-75 ans et 80,6 % [74,4-85,5] si receveur de plus de 75 ans) (7).

Pour la cohorte 1993-2013, le taux de survie des greffons à 1 mois et jusqu'à 10 ans est significativement meilleur pour les transplantations à partir de donneurs vivants (survie des greffons à 10 ans : 77,4 % contre 61,6 % avec donneurs décédés). Pour la cohorte 1993-2013, la survie des greffons est significativement diminuée pour les retransplantations (survie à 5 ans : 80,4 % si 1^{ère} transplantation, 74,9 % si 2^{nde} transplantation, 67,2 % si plus de 2 transplantations antérieures). Pour la cohorte 1993-2013, la survie des greffons est significativement diminuée selon l'âge du donneur (survie à 5 ans : 87,7 % si donneur âgé de 18-60 ans, 84,3 % si donneur âgé de 61-70 ans, 80,4 % si donneur âgé de 71-75 ans et 76,9 % si donneur âgé de plus de 75 ans). Pour la cohorte 2007-2013, la survie est significativement diminuée lorsque les greffons proviennent de donneurs à critères élargis et de donneurs décédés à cœur arrêté, comparativement aux donneurs décédés en mort encéphalique à critères standards (7).

La non fonction primaire du greffon et le retard de fonction du greffon, qui est un facteur de risque pour la durée de survie du greffon, sont rares chez les receveurs de greffons de donneurs

optimaux, augmentent chez les receveurs de greffons de donneurs à critères élargis et de donneurs décédés après arrêt circulatoire non contrôlé. La non fonction primaire est observée pour 1,2 % des transplantations à partir de donneurs vivants, pour 2,7 % des transplantations à partir de donneurs standards, pour 5 % des transplantations à partir de donneurs à critères élargis et pour 9,7 % des transplantations à partir de donneurs décédés après arrêt circulatoire non contrôlé. Le taux de reprise retardée de fonction est, pour ces mêmes catégories, respectivement de 8,3 %, de 21,9 %, de 28,5 % et de 72,1 % (7).

Le débit de filtration glomérulaire à 1 an, estimé par MDRD est supérieur à 60 ml/min chez 42 % des receveurs de greffons issus de donneurs vivants, chez 45 % des receveurs de greffons standards, chez 13 % des receveurs de greffons à critères élargis et chez 27% des receveurs de greffons issus de donneurs décédés après arrêt circulatoire non contrôlé (7).

Après quelques controverses, les complications post-transplantation rénale ne semblent pas être influencées par la modalité de dialyse (hémodialyse *versus* dialyse péritonéale) (284), notamment en termes de survie des greffons (censurée des décès) et de survenue de reprise retardée du greffon (285). En effet, l'étude à partir du registre américain SRTR de 12 416 patients hémodialysés et de 2 092 patients dialysés par voie péritonéale, greffés entre 2001 et 2006, montre que le groupe dialysé par voie péritonéale a un moindre risque non ajusté de perte de greffon censurée des décès (17 %) et de reprise retardée du greffon (36 %). En revanche, après plusieurs ajustements sur des variables pertinentes, la modalité de dialyse n'apparaît plus être un facteur indépendant prédictif de la perte de greffon censurée des décès et de reprise retardée du greffon (285).

En 2002, Howard (281) montrait une évolution des causes de perte de greffon et de mortalité après transplantation rénale. Si l'on retient la période 1990-1999 (n = 1 229), la perte de greffon à 1 an est de 11,4 %. Au cours de la même période, les causes de perte de greffon (n = 383) au cours des 10 premières années de transplantation sont représentées par le rejet (44,6 %), le décès du patient (37,5 %) la non fonction primaire du greffon (3,1 %), la récurrence de la maladie rénale (2,6 %) et par d'autres causes (12 %).

Au cours des dernières décennies, l'amélioration de la survie des greffons est liée à la réduction des rejets aigus au cours de la première année de transplantation. En revanche, les courbes de survie des greffons au-delà de la première année montrent une stabilité avec une perte annuelle de greffon d'environ 4 % par an secondaire au rejet chronique de greffe. Le rejet chronique encore appelé « dysfonction chronique du greffon » est multifactoriel avec des causes immunologiques et non immunologiques, liées au donneur et au receveur. Certaines causes sont modifiables par des mesures de prévention, notamment le contrôle de la tension artérielle, du bilan lipidique, du diabète, l'éviction du tabagisme et l'adhésion au traitement (286).

► **Risque de cancer - Toute population transplantée**

Les cancers "spécifiques" post-transplantation rénale concernent essentiellement les cancers viraux induits, notamment les cancers génitaux et de la cavité oropharyngée associés au papillomavirus (risque augmenté d'un facteur 5 à 10), les syndromes lympho-prolifératifs liés au virus de l'Epstein-Barr Hodgkiniens ou non Hodgkiniens (risque augmenté d'un facteur 5 à 10), les sarcomes de Kaposi liés au Human Herpès virus 8 (risque augmenté d'un facteur 200). Les carcinomes hépatiques sont favorisés par la plus grande prévalence de l'hépatite B dans la population dialysée et transplantée, comparée à la population générale. Les cancers cutanés représentent la première cause de cancers post-transplantation rénale et environ 50 à 70 % des cancers observés post-transplantation sont des cancers cutanés (le risque est augmenté d'un facteur 10 par rapport à la population générale). Le délai moyen de survenue des cancers est de 9,4 ans après transplantation. L'incidence des cancers augmente avec la durée d'évolution post-transplantation rénale (287).

Le risque de développer un cancer après transplantation a été analysé selon la durée de dialyse par Wong à partir du registre australien ANZDATA (287). 6 417 patients greffés entre 1997 et 2009

avec un suivi médian de 4,4 ans (interquartile 1,7-7,7 ans), soit 33 670 personnes-années, ont présenté 454 (7,1 %) cancers, 1 370 (21,4%) pertes de greffon et 785 (12,2 %) décès. L'incidence globale cumulative des cancers post-transplantation est de 15,0 pour 1 000 patients-années. Les cancers cutanés en dehors des mélanomes étaient exclus ainsi que les lésions *in situ*. Dans leur cohorte, les lymphomes étaient la première cause de cancers post-transplantation rénale suivis des mélanomes, des cancers du tractus urinaire (rein, urothélium et vessie), du col de l'utérus, du poumon, de la prostate, du sein. Les facteurs de risque significatifs en analyse univariée étaient l'âge, le tabagisme, l'immunosuppression, la durée de dialyse. Après ajustement, la durée de dialyse reste un facteur de risque de développer un cancer post-transplantation rénale, notamment pour les cancers du poumon et du tractus urinaire (aHR 3,32 IC_{95%} 1-11,4 ; aHR 2,57 IC_{95%} 1,33-4,95, respectivement).

On peut rappeler une étude ancienne (288) qui a comparé l'incidence des cancers après transplantation rénale, issue des registres européens de l'EDTA-ERA, à l'incidence dans la population générale issue de 4 registres de cancérologie (Royaume-Uni, Suisse, Allemagne et Italie). Hormis les tumeurs connues pour être influencées par une immunosuppression ou augmentées dans la population dialysée, la plupart des autres cancers avaient une incidence comparable à celle observée dans la population générale. De plus, la survie après le diagnostic de cancer pour de nombreux sites (tel que cancers du poumon, du sein, œsogastrique, colorectal) n'était pas différente chez les patients transplantés, comparativement aux patients dialysés.

Concernant le cancer de la prostate, son incidence ne paraît pas augmentée dans la population avec une MRC et son évolution ne semble pas influencée par un traitement immunosuppresseur à l'issue d'une revue de la littérature parue en 2009 (289). Le ratio d'incidence standardisée des cancers de la prostate chez les patients atteints de MRC, issu des registres américains, européens et australiens, se situe entre 0,7 et 1,2 suggérant l'absence de différence par rapport à la population générale. En revanche le ratio d'incidence standardisé dans la population transplantée est augmenté à 3,6 (1,6-7,1). La prévalence du cancer de prostate dans la population transplantée a été rapportée entre 0,72 % et 1 %. L'incidence du cancer de la prostate post-transplantation a été rapportée plus précoce dans la population transplantée que dans la population générale française (63 ans vs 70 ans) (290) mais cette donnée peut être liée à un biais de dépistage plus précoce (289).

L'étude du registre d'Israël Penn (IPITTR) en 2005 (291) a rapporté une récurrence après transplantation d'organe d'un cancer de prostate diagnostiqué avant la transplantation de 14 %, de 16 % et de 36 %, selon le stade I, II, III, respectivement. La mortalité post-transplantation liée à la récurrence de cancer était de 2,9 %, de 6,8 % et de 27,3 % selon le stade I, II, III, respectivement ; la durée médiane de survie était de 49,2 mois post-transplantation pour les patients ayant eu une récurrence. La durée médiane entre le diagnostic initial de prétransplantation et la transplantation d'organe était de 19,3 mois et le suivi médian de 20,5 mois. Le délai médian de la récurrence post-transplantation était de 10,6 mois.

La prise en charge du cancer de la prostate après transplantation n'est pas différente de celle réalisée dans la population générale et les résultats thérapeutiques semblent comparables lorsque l'on ajuste aux caractéristiques de la maladie (PSA, score de Gleason, stade clinique) (289, 292).

► **Risque de diabète post-transplantation - Toute population transplantée**

Le risque de développer un diabète post-greffe est bien connu et est appelé classiquement NODAT (*new-onset diabetes after transplantation*) (293). L'incidence précise de NODAT est difficile à déterminer en raison des définitions variables, des durées d'observation variables, d'un début souvent insidieux et de la réversibilité potentielle. Dans la littérature, l'incidence varie de 2 % à 53 %. Dans une étude de cohorte rétrospective du registre URDS, le risque de NODAT est évalué à 9,6 % (294).

L'incidence augmente avec la durée de suivi post-greffe : elle est de 10-20 % à 1 an, de 20-25 % à 3 ans et de 25-30 % à 10 ans. Les facteurs de risque traditionnels sont l'âge, l'obésité, les ethnies

noires, les antécédents familiaux de diabète. D'autres risques plus spécifiques à la greffe sont également connus ; les médicaments immunosuppresseurs, la survenue d'un rejet aigu, l'hépatite C, l'hyperglycémie post-greffe immédiate. Les anomalies du métabolisme glucidique pré-greffe représentent un facteur de risque de NODAT et une équipe française a publié les résultats d'un dépistage systématique par épreuve d'hyperglycémie provoquée orale (HGPO) des candidats à une transplantation rénale (295). Parmi les 243 patients testés, 120 ont reçu un greffon et ont eu une HGPO post-greffe. En analyse multivariée, une anomalie de l'HGPO pré-greffe est un facteur de risque de NODAT post-greffe (RR 2,4 [1,1-5,3], $p = 0,04$), mais aussi la polykystose rénale (RR 3 [1,4-5,3], $p = 0,06$) et un rejet aigu (RR 2,8 [1,1-7], $p = 0,03$). L'incidence cumulée de NODAT était de 18 % à 1 an, de 23 % à 2 ans, de 28 % à 3 ans. Lors du dépistage pré-greffe, 15 % des patients avaient une HGPO perturbée et la moitié d'entre eux a développé un NODAT.

La survenue d'un NODAT représente un facteur de risque cardio-vasculaire et de mortalité, mais aussi un facteur non immunologique de perte de greffon rénal. À partir du registre UNOS, un NODAT entraîne un risque de perte de greffon augmenté de 1,63 fois, une perte de greffon censurée des décès augmentée de 1,46 fois et un risque de mortalité augmenté de 1,87 fois (296).

De façon récente, des mécanismes physiopathologiques du NODAT sont décrits en distinction du diabète de type 2. Une surveillance des glycémies non à jeun le soir serait plus sensible pour le dépistage d'un NODAT et le recours à l'insuline pour lutter contre l'hyperglycémie postopératoire de la greffe aurait un effet bénéfique. Des études sont en cours pour tenter d'améliorer la prise en charge de cette pathologie. (297).

► **Autres risques liés au donneur – Toute population transplantée**

L'analyse du rapport de biovigilance publié en 2014 par l'Agence de la biomédecine dénombre 108 incidents et 225 effets indésirables liés à une greffe d'organes ($n = 5\,357$ en 2014) (298). Dans le cadre des transplantations rénales ($n = 3\,232$), on compte 5 déclarations d'incidents ayant trait à la découverte d'une pathologie maligne chez le donneur (dont 3 tumeurs rénales). Parmi les 73 déclarations d'incidents mettant en évidence un risque de contamination infectieuse, les cas en transplantation rénale ne peuvent être individualisés (dans 62 cas, il s'agit d'une contamination bactérienne ou fongique du liquide de conservation de l'organe). On compte 24 (0,75 %) déclarations d'effets indésirables ayant entraîné le décès et 53 (1,6 %) déclarations d'effets indésirables ayant entraîné une détransplantation (dont thrombose vasculaire du greffon dans 41 cas et dysfonction primaire du greffon dans 7 cas).

► **Risque chirurgical - Toute population transplantée**

L'association française d'urologie (AFU) a rédigé une fiche d'information destinée aux patients et aux usagers du système de santé concernant la transplantation rénale (299). Cette fiche présente en particulier la technique opératoire, les suites habituelles, les risques et les complications.

Une synthèse des recommandations de l'EAU (*European Association of Urology*) face aux particularités françaises est également disponible (300, 301). Les complications postopératoires sont listées :

Complications précoces :

- Complications pariétales, plus fréquentes lorsque les receveurs sont obèses ou âgés. Les facteurs de risque sont le diabète, la présence d'un hématome postopératoire, l'obésité, les traitements immunosuppresseurs. On distingue les abcès superficiels qui peuvent être traités par une 'simple désunion' de la plaie, des abcès profonds qui nécessitent un drainage chirurgical ;
- Complications hémorragiques, favorisées par les traitements hypocoagulants. Un volumineux hématome ou un saignement actif nécessitent une reprise chirurgicale ;
- Fistules urinaires, apparaissant dans 3 à 5 % des cas. Certaines sont traitées par simple drainage, les autres nécessitent une reprise chirurgicale ;

- Lymphocèles, survenant dans 1 à 20 % des cas. Aucun traitement n'est nécessaire pour la lymphocèle asymptomatique. Sinon, le traitement se fait par laparoscopie et en cas de contre-indication par chirurgie ouverte ;
- Thromboses de l'artère du greffon, rares et pouvant motiver un geste endovasculaire avant la douzième heure. Une transplantectomie est nécessaire pour la plupart d'entre elles.

Complications tardives :

- Sténoses urétérales, observées dans 5 % des cas. Le traitement dépend du niveau de la sténose et de sa longueur, il est soit endoscopique soit chirurgical ;
- Reflux et pyélonéphrites aiguës. Si le reflux est compliqué de pyélonéphrite aiguë, celui-ci doit être traité soit par voie endoscopique, soit par voie chirurgicale ;
- Calculs du transplant, survenant dans moins de 1 % des cas ;
- Sténoses de l'artère rénale, survenant dans 10 % des cas. Le traitement est soit médical, soit endovasculaire. La chirurgie est réservée à certains cas complexes.

3.4.4 Population âgée

► La survie : transplantation rénale *versus* dialyse - Population âgée

Wolfe *et al.* montraient en 1999 que la transplantation rénale augmentait la survie des patients, quel que soit leur âge, comparativement aux patients inscrits non greffés. L'espérance de vie était allongée d'environ 4 ans pour le groupe âgé de 60 à 74 ans (242).

L'étude de cohorte récente, multivariée avec ajustement, issue du registre de l'USRDS rapporte les taux de mortalité chez les patients âgés ≥ 65 ans selon les facteurs de risque cardio-vasculaire associés et selon leur statut de transplantation (inscrits sur liste d'attente ; greffés à partir d'un donneur -décédé standard, décédé aux critères élargis, vivant) (niveau de preuve 2) (302). Quel que soit le risque cardio-vasculaire, la survie à long terme est meilleure après transplantation, mais il existe des différences au niveau de la durée permettant d'atteindre un bénéfice de survie, en raison de la variabilité de la surmortalité initiale post-transplantation (total $n = 25\,468$ inclus entre 1995 et 2007).

Par exemple, la survie post-transplantation des patients ≥ 65 ans à risque cardio-vasculaire intermédiaire (1 comorbidité) devient équivalente à celle des patients inscrits-dialysés dans un délai de 0 jour, de 285 et de 470 jours post-transplantation, respectivement selon la nature du donneur : vivant, décédé standard ou décédé à critères élargis. La survie post-transplantation des patients ≥ 65 ans considérés à haut risque cardio-vasculaire (2 comorbidités) devient équivalente, puis supérieure à celle des patients inscrits-dialysés dans un délai de 130 jours, de 368 jours et de 521 jours post-transplantation, selon la nature du donneur (302).

Dans tous les cas, la transplantation à partir d'un donneur vivant limite fortement la surmortalité immédiate post-transplantation rénale et permet un gain immédiat chez les patients à faible risque ou à risque intermédiaire (302).

L'étude française Lorraine ($n = 994$) montre un bénéfice de survie post-transplantation comparé à la dialyse pour les patients âgés de plus de 60 ans après ajustement pour les comorbidités, l'IMC, le taux d'albumine et le début de dialyse en urgence (HR 4,6 ; IC_{95%} [2,2-9,7]) (163).

L'étude écossaise montre une réduction du risque de mortalité de 65 % pour les patients âgés de plus de 60 ans greffés, comparés à ceux restés sur liste de transplantation en dialyse ($n = 325$ patients inscrits dont $n = 128$ greffés). L'espérance de vie en cas de transplantation était allongée d'environ 4 ans (8,17 vs 4,32 ans). En revanche, le risque de mortalité est augmenté au cours des 30 premiers jours post-transplantation, comparativement à la dialyse (RR 4,91 ; IC_{95%} 2,09-11,52) (303).

L'étude norvégienne réalisée à partir du registre *Norwegian Renal Registry* a comparé la survie des patients incidents greffés de 70 ans à celle des patients de plus de 70 ans inscrits sur liste d'attente selon deux périodes, 1990-1999 et 2000-2005), montrant un bénéfice de survie uniquement dans la seconde période pour les patients greffés (n = 117) vs les patients inscrits non greffés (n = 22) : HR 0,4 IC95 % [0,19-0,83], p = 0,01. L'âge maximum des patients inclus est 81 ans. Sur la période 2000-2005, il existe une surmortalité post-greffe au cours de la première année, puis un bénéfice de survie qui débute 2,5 ans après la greffe. 8 % des patients de plus de 70 ans greffés décèdent au cours des 6 premiers mois. La médiane de survie post-transplantation est de 6,7 ans (304).

À partir des données 2013 du registre REIN en France (n = 83 786 nouveaux patients inscrits dans le registre REIN entre 2002 et 2013), l'espérance de vie des patients, estimée au démarrage du traitement de suppléance (transplantation ou dialyse) est plus importante chez les patients transplantés que chez les patients dialysés à tous les âges, mais reste plus faible que l'espérance de vie de la population générale estimée en 2008/2010 (10, 305). Les comparaisons nécessitent toutefois d'être prudentes, dans la mesure où sont inscrits sur liste d'attente et donc greffés des patients présentant de moindres facteurs de risque que l'ensemble des patients dialysés (biais d'indication). Les données suivantes sont respectivement l'espérance de vie estimée en 2013 à un âge donné, en population générale, et selon que la personne est greffée ou dialysée (10) :

- à l'âge de 55 ans, espérance de vie :
 - ▶ chez les femmes : 31,4 ans (population générale), 14,8 ans (transplantation)⁴⁶, 6,8 ans (dialyse) ;
 - ▶ chez les hommes : 26,2 ans, 13,5 ans, 6,0 ans ;
- à l'âge de 70 ans, espérance de vie :
 - ▶ chez les femmes : 18,4 ans, 7,8 ans, 3,7 ans,
 - ▶ chez les hommes : 14,8 ans, 6,3 ans, 3,5 ans ;
- à l'âge de 85 ans, espérance de vie :
 - ▶ chez les femmes : 7,4 ans, 2,2 ans, 1,9 ans,
 - ▶ chez les hommes : 5,8 ans, 2,4 ans, 1,8 ans.

▶ Les risques post-transplantation rénale – Population âgée

Les résultats publiés dans la littérature sont assez concordants et montrent que la survie des patients post-transplantation rénale est moins bonne dans les tranches d'âge supérieures – ce qui s'observe également dans la population générale – mais que la survie du greffon rénal, censurée des décès, est comparable à celle constatée dans les tranches d'âge inférieures.

Risque de décès

6 publications, toutes nord-américaines, ont été identifiées ; 4 sont fondées sur les données des registres des États-Unis (OPTN/UNOS et SRTR).

L'étude de cohorte rétrospective de Huang (306), réalisée à partir du registre OPTN/UNOS, a inclus tous les patients ≥ 60 ans, transplantés entre 2000 et 2008 (n = 31 179) et les a stratifié en 3 classes d'âge : 60 à 69 ans (n = 24 877), 70 à 79 ans (n = 6 103) et 80 ans et plus (n = 199). À l'inclusion, les patients de plus de 80 ans (dont 25 % ≥ 82 ans) présentent moins de diabète et de coronaropathie que les patients plus jeunes, confirmant l'extrême sélection des candidats à la transplantation au-delà de 80 ans (0,6 % des patients ≥ 60 ans inscrits sur liste). Le risque de

⁴⁶ En 2011 et 2012, l'espérance de vie estimée par le registre REIN à partir des probabilités de décès observées en 2010-2011 (19) ou 2011-2012 (95) était supérieure à celle estimée à partir des probabilités de décès observées en 2012-2013 (10). Par exemple, en 2011, l'espérance de vie des femmes de 55 ans avait été estimée à 22 ans en cas de transplantation et à 10 ans en cas de dialyse (19). Dans les deux cas, 26 régions avaient été incluses.

décès dans les 30 jours post-greffe est faible pour tous les groupes (60-69 ans : 1,4 %, 70-79 ans : 1,5 % ; ≥ 80 ans : 1,5 % ; NS). La survie du patient est plus faible dans le groupe le plus âgé après analyse multivariée comparativement aux patients de 60-69 ans (70-79 ans : HRa : 1,42 [1,34;1,51] ; ≥ 80 ans : HRa : 2,42 [1,91-3,06]. Le taux de survie des patients ≥ 80 ans est de 85 % à 1 an et de 73% à 2 ans. Les causes de décès ne différaient pas, proportionnellement, selon les tranches d'âge.

L'étude de cohorte rétrospective de Dieplinger (307), réalisée à partir des données du registre de l'UNOS, a inclus tous les patients de 35 à 84 ans ayant reçu une transplantation rénale isolée avec donneur décédé entre 2000 et 2012 (n = 92 247, dont 7 768 d'âge compris entre 70 et 84 ans). Chez les patients de plus de 70 ans, 87 % sont dialysés au moment de la transplantation, 38 % sont diabétiques, 25 % ont un IMC ≥ 30 Kg/m², 12 % un antécédent de cancer et 5 % une maladie vasculaire périphérique. Durant la période de suivi (durée max. : 13 ans, durée médiane de suivi pour les 70-84 ans : 2,5 ans), 32,7 % des patients de 70-84 ans sont décédés vs 21,9 % des patients de 35-69 ans. Le taux de survie des patients transplantés entre 70 à 84 ans est de 90 % à 1 an, de 65 % à 5 ans et de 29 % à 10 ans. Les patients décédés transplantés entre 70-84 ans avaient un greffon fonctionnel dans 67 % des cas vs dans 29 % des cas ou dans 53 % des cas chez les sujets décédés transplantés entre 35-49 ans ou 50-69 ans, respectivement.

L'étude de cohorte rétrospective de McAdams (167), réalisée à partir du registre national des transplantations (SRTR) s'est intéressée aux résultats de la transplantation chez les sujets âgés (n = 30 207 ≥ 65 ans) selon 3 périodes : 1990-1993 (3,4 % de l'ensemble des receveurs ont 65 ans et plus), 2006-2008 et 2009-2011 (18,4 % de l'ensemble des receveurs ont 65 ans et plus) (167). Malgré l'élargissement des indications aux profils à plus haut risque (en 2009-2011 : temps médian de dialyse : 2,5 ans, 35% de diabète, 32,3 % d'HTA, causes de la MRC), la survie des patients s'est améliorée constamment dans le temps. La survie à 1 an est passée de 86 % à 94% pour les patients ≥ 65 ans au moment de la transplantation respectivement entre 1990-1993 et 2009- 2011. La survie à 3 ans (et à 5 ans) est passée de 74 % à 82 % (59 % à 67 %) entre les périodes 1990-1993 et 2006-2008. Cette amélioration est observée dans toutes les tranches d'âge. Pour les patients transplantés entre 2006 et 2011, la survie à 3 ans en cas de donneur décédé (donneur vivant) est de 84 % (91 %) pour les patients de 65 à 69 ans au moment de la transplantation, de 81 % (90 %) de 70 à 74 ans, de 79 % (86 %) de 75 à 80 ans et de 70 % (87 %) si âge ≥ 80 ans. La survie à 1 an chez les patients ≥ 75 ans transplantés entre 2009 et 2011 est de 89 % en cas de donneur décédé.

L'étude de Kauffman (282) s'est intéressée aux facteurs de risque de mortalité à 1 an des receveurs ≥ 60 ans (n=8 895) à partir du registre américain OPTN/UNOS. La mortalité à 1 an de transplantation des receveurs ≥ 60 ans atteint 10,5 % vs 4,4 % pour les receveurs âgés de 18 à 59 ans. En cas de comorbidités (coronaropathie, artériopathie périphérique, AVC/AIT, antécédent de cancer, BPCO, diabète), la mortalité à 1 an des patients greffés ≥ 60 ans est supérieure à celle des patients inscrits sur liste de transplantation dialysés avec des comorbidités comparables.

Doyle *et al.* (308) ont montré sur une cohorte monocentrique réduite de receveurs ≥ 60 ans (n = 206) au Minnesota que l'existence de comorbidités augmentait la mortalité et la perte de greffon d'un facteur 5 et 3,9 respectivement en cas d'antécédents de cancer non cutanés, d'un facteur 2,2 et 2,1 en cas de maladie vasculaire, d'un facteur 7,9 et 8,1 en cas de tabagisme actif lors de la transplantation. Les patients avec un antécédent de cancer (11 cas de tumeurs solides et 3 cas de cancers hématologiques) ont eu une perte de greffon dans 6 cas au cours de la première année et dans 10 cas au total. La perte de greffon était due au décès dans 7 cas dont 3 par récurrence de la néoplasie. Il existait une différence significative du délai entre le dernier traitement néoplasique et la transplantation ; $2,2 \pm 0,3$ vs $14 \pm 3,6$ ans ($p < 0,0001$) pour patients décédés vs non décédés respectivement.

Une étude canadienne multicentrique d'une cohorte de 287 patients ≥ 60 ans greffés entre 1985 et 2007 retrouve comme facteurs de risque « modifiables » sur la survie des patients : le tabagisme actif (HR 2,09 ; IC_{95%} [1,22-3,6]), l'IMC par augmentation de 5 points (HR 1,34 ; IC_{95%} [1,05-1,67])

et la durée de dialyse par année d'augmentation (HR 1,1 ; IC_{95 %} [1,02-1,18]). Seul le tabagisme actif influençait la survie des greffons. L'échec de traitement défini par le décès ou la perte du greffon au cours de la première année de transplantation, était associé à une durée de dialyse supérieure à 2 ans (vs < 2 ans) (HR 3,28 IC_{95 %} [1,34-7,9]) (309).

Risque de perte du greffon - Population âgée

En 2000, une étude américaine (308) (206 receveurs âgés ≥ 60 ans) avait montré que la survie du greffon rénal, censurée des décès, est comparable à celle des tranches d'âge inférieures. Ce résultat a ensuite été confirmé depuis par des études européennes : autrichienne (192 receveurs âgés ≥ 60 ans) (310), écossaise (157 receveurs âgés de 60 ans et plus) (311) et norvégienne (814 receveurs âgés ≥ 60 ans) (312), ainsi que pour des tranches d'âge plus élevées dans une étude américaine de grande ampleur (92 247 receveurs de transplantation rénale isolée avec donneur décédé, de 35 à 84 ans) (307). Ce résultat est également retrouvé dans l'étude comparant les tranches d'âge de 60 à plus de 80 ans (306) (31 179 receveurs de 60 ans et plus, dont 6 103 de 70 à 79 ans et 199 de 80 ans et plus).

L'étude de McAdams montre que la perte de greffon censurée des décès après analyse multivariée a diminué de 65 % entre 1990-1993 et 2009-2011 (HRa = 0.35 IC_{95 %} [0,29-0,70], n = 30 207 ≥ 65 ans) (167). Le taux de survie de greffons censurée des décès est de 95 % (ou 93 %) à 1 an pour les patients ≥ 65 ans quel que soit le donneur (ou ≥ 75 ans, donneur décédé) transplantés entre 2009-2011 et de 85 % (ou 86%) à 5 ans pour les patients ≥ 65 ans quel que soit le donneur (ou ≥ 75 ans, donneur décédé) transplantés entre 2006 et 2008.

Les causes de perte de greffon sont différentes selon l'âge du receveur. La principale cause de perte de greffon chez les receveurs de plus de 65 ans est le décès du patient. Dans l'étude d'Oniscu (311), les pertes de greffon chez les receveurs de plus de 65 ans (n = 75) sont liées au décès dans 61,3 % des cas et à un rejet dans 16,1 % des cas contre 20,6 % et 34,5 % respectivement chez les receveurs de 18-49 ans (n = 686). Dans les tranches d'âge supérieures, l'étude de Dieplinger (307) confirme ce résultat : les pertes de greffon chez les receveurs transplantés entre 70-84 ans (n = 3 075) sont liées au décès dans 67,2 % des cas et à un rejet dans 11,1 % des cas contre 29 % et 17,5 % respectivement chez les receveurs de 35-49 ans (n = 7 913).

En France, la survie des greffons, non censurée des décès, est à 5 ans de 71,8 % vs 81,7 % pour les patients âgés de 61-70 ans (n = 3679 sujets à risques) vs 18-60 ans (n = 21939) et à 10 ans de 49,9 % (n = 1301) vs 65,4 % (n = 10430) respectivement (7).

Risque de rejet aigu - Population âgée

Des études observationnelles ont noté une diminution des rejets aigus avec l'augmentation de l'âge des receveurs (307). Néanmoins, l'impact d'un rejet aigu sur la perte du greffon rénal semble plus important en cas d'âge avancé. Meier-Kriesche a rapporté, en 2001, une survie des greffons à 5 ans, censurée des décès et ajustée pour les caractéristiques du donneur et receveur, chez les patients qui ont présenté un rejet aigu au cours des 6 premiers mois de transplantation, égale à 59,9 % chez les patients de plus de 65 ans contre 82,1 % chez les patients de 18-35 ans (313).

Ce résultat peut être rapproché de l'étude plus récente de Heldal (314) qui montre que pour les patients de plus de 70 ans (n = 354) les facteurs de risque de mortalité sont la survenue d'un rejet aigu au cours des 3 premiers mois (HR 1,74 IC_{95 %} 1,34-2,25), la durée de dialyse et l'âge du donneur mais pas l'indice de comorbidité de Charlson (ICC). En revanche, l'indice de comorbidité de Charlson était un facteur de risque de mortalité pour les patients âgés de 60 à 69 ans (n = 577) et pour le groupe contrôle âgé de 45-54 ans (n = 563) (HR 1,17 ; IC_{95 %} [1,08-1,27] et HR 1,33 ; IC_{95 %} [1,19-1,48], respectivement).

Risque d'infections - Population âgée

Un point important chez les patients âgés transplantés est leur vulnérabilité aux infections. Le risque de décès de cause infectieuse chez les receveurs âgés a été établi dans les années 2000. En transplantation rénale, le principal facteur prédictif de décès par infection est l'âge. Les personnes âgées (> 65 ans) transplantées avaient un risque de décès de cause infectieuse près de 6 fois plus élevé que les personnes plus jeunes (18-29 ans) (315). Cette étude de 2001 montrait que la mortalité de cause infectieuse augmentait de façon exponentielle avec l'âge après transplantation rénale, alors que celle-ci augmente de façon linéaire avec l'âge chez les patients dialysés et inscrits. Par exemple, la mortalité annuelle de cause infectieuse était de 16,7/1 000 patients transplantés de plus de 65 ans vs 20/1 000 patients inscrits dialysés de plus de 65 ans alors qu'elle n'était que de 6,1/1000 patients transplantés de 40-49 ans vs 15,4/1 000 patients inscrits dialysés de 40-49 ans (315, 316).

Une étude plus récente retrouve des taux d'infections comme cause de décès similaires entre les tranches d'âge (13,5 %, 15 % et 14,4 % des décès, respectivement chez les sujets transplantés entre 35-49 ans, 50-69 ans et 70-84 ans), tout en précisant que les données manquantes sur la variable 'cause de décès' nécessitent d'être prudent sur l'interprétation de ces données (307).

► Risque de réhospitalisation - Population âgée

Une étude rétrospective (317) portant sur 27 247 patients greffés entre 2000-2005 (registres USRDS et OPTN) s'est intéressée aux durées d'hospitalisation à partir des données de l'assurance maladie (Medicare Primary). L'excès de jours d'hospitalisation est défini par le rapport des jours d'hospitalisation avant et après transplantation standardisé par la durée de vie au cours de la première année de transplantation rénale. Si la médiane des jours 'en excès' d'hospitalisation post-transplantation (transplantation comprise) est comparable selon les groupes d'âge (9 jours si ≥ 65 ans, 7 jours si < 65 ans), la distribution est, en revanche, différente. En effet, 8,6 % des patients ≥ 65 ans ont plus de 120 jours 'en excès' d'hospitalisation contre 4,2 % chez les moins de 65 ans (1,4 % chez les 18-39 ans). Les facteurs de risque pour une évolution défavorable (jours en excès d'hospitalisation > 120 ou décès) parmi les patients ≥ 65 ans sont l'âge (aOR 1,42 par dizaine d'année IC_{95%} 1,11-1,81 $p = 0,005$), la durée de dialyse pré-transplantation (aOR 1,11 par an IC_{95%} 1,05-1,17 ; $p < 0,001$), une néphropathie diabétique (aOR 1,49 ; IC_{95%} 1,11-2,01 ; $p = 0,008$), une néphropathie hypertensive (aOR 1,46 IC_{95%} 1,07-1,99), la durée d'hospitalisation dans l'année pré-transplantation (aOR 1,08 par semaine IC_{95%} 1,02-1,16, $p = 0,01$), une cardiopathie congestive (aOR 1,27 IC_{95%} 1,02-1,58, $p = 0,03$).

3.4.5 Population obèse

► La survie : transplantation rénale *versus* dialyse - Population obèse

La transplantation rénale apporte un bénéfice en termes de survie des patients obèses comparée au traitement par dialyse, après une période de surmortalité immédiate postopératoire (172). À partir du registre de l'USRDS, l'analyse du risque de mortalité des patients greffés comparés aux patients non greffés mais inscrits sur liste d'attente de transplantation rénale entre 1995 et 2007 ($n = 208\ 498$) a été réalisée en fonction de l'IMC. Au cours du suivi (médian 2,64 ans), 57 % des patients ont reçu un greffon ($n = 118\ 662$). Parmi eux, 13 805 sont décédés après transplantation (12 %) soit 15 % des patients ayant un IMC $< 18,5$, 11 % des patients ayant un IMC compris entre 18,5 et 39 et 12 % des patients ayant un IMC ≥ 40 Kg/m². 14 % des patients dialysés inscrits sur liste sont décédés et 4 % ont été retirés de la liste. En cas de transplantation à partir d'un donneur décédé « standard », la réduction du risque de mortalité à 1 an comparativement aux patients inscrits dialysés est ≥ 66 % dans les 5 groupes déterminés selon l'IMC de 18,5 à 39,0 kg/m² et de 48 % si l'IMC ≥ 40 kg/m² ($n = 4206$). En cas de transplantation à partir d'un donneur vivant, la réduction du risque de mortalité à 1 an est ≥ 66 % dans tous les groupes d'IMC. En cas de transplantation à partir d'un greffon « aux critères élargis », la réduction du risque de mortalité à

1 an se situe autour de 60 % chez les patients greffés dont l'IMC est $< 39 \text{ kg/m}^2$ et autour de 46 % si l'IMC est $\geq 40 \text{ kg/m}^2$. En d'autres termes, l'analyse multivariée ajustée du risque de décès à 1 an post-transplantation comparativement aux patients inscrits non greffés, montre une réduction quel que soit l'IMC et le type de greffon (IMC $\geq 40 \text{ kg/m}^2$: aRR 0,52 (0,37-0,72) en cas de donneur décédé standard, aRR 0,54 (0,33-0,78) en cas de donneur décédé à critères élargis, aRR 0,34 (0,19-0,59) en cas de donneur vivant). L'analyse des sous-groupes montre également un bénéfice chez les patients obèses (IMC > 30) âgés de plus de 50 ans ($n = 96\,013$) et chez les patients obèses diabétiques ($n = 67\,047$). Du fait de la surmortalité immédiate postopératoire, la survie post-transplantation des patients obèses (IMC > 30) devient équivalente puis supérieure à celle des patients inscrits dialysés dans un délai < 3 mois, 3 mois ou 6 mois, respectivement en cas de donneur vivant, de donneur décédé (greffon standard) et de donneur décédé (greffon à critères élargis). Les délais sont augmentés en cas d'IMC $\geq 40 \text{ kg/m}^2$, sauf en cas de donneur vivant (172).

Une étude plus ancienne (318) avait montré une diminution de la mortalité après greffe comparée à la dialyse à partir du registre USRDS de 1995 à 1999 ($n = 7\,521$). Le bénéfice de la greffe n'apparaissait pas pour les patients présentant un IMC $> 40 \text{ kg/m}^2$ (HR 0,47, IC_{95%} 0,17-1,25, $p = 0,13$).

En revanche, une analyse récente au Royaume-Uni (*UK Renal Registry et National Health Service Blood and Transplant*) (319) des candidats à une transplantation rénale inscrits entre 01/01/2004 et 31/12/2010 et suivis jusqu'au 31/12/2011 a montré une meilleure survie à 1 an et à 5 ans chez les patients transplantés comparés aux candidats non transplantés, quel que soit l'IMC ($< 18,5$; 18,5-25 ; 25-30 ; 30-35 ; 35-40 ; $> 40 \text{ kg/m}^2$) ($p < 0,0001$). Parmi les candidats ($n = 17\,681$), l'IMC était disponible dans 77 % des cas (soit $n = 13\,526$). L'analyse a été reconduite après exclusion des transplantations à partir de donneurs vivants, les résultats sont comparables avec un bénéfice sur la survie à 5 ans des patients transplantés, quel que soit l'IMC.

La recherche d'un seuil critique d'IMC pour la mortalité globale chez les candidats à une transplantation dialysés montre une courbe en U, avec un IMC inférieur à 24 ou au-dessus de 34, associés à une augmentation significative de la mortalité. Chez les patients transplantés, aucun *cut-off* n'est observé pour la survie globale des patients selon l'IMC analysé soit en variable continue, soit en catégorie de 5 kg/m^2 . On notera que le nombre de patients listés et transplantés est nettement inférieur dans les catégories d'IMC élevé (IMC 35-40 : n inscrits = 209, n transplantés = 265, IMC ≥ 40 : n inscrits = 28, n transplantés = 38).

L'analyse des patients transplantés ($n = 8\,088$) ne montre pas de différence de survie des patients ni des greffons selon les différentes catégories d'IMC définies ci-dessus.

► Les risques post- transplantation rénale - Population obèse

Revue systématique - Population obèse

Nicoletto *et al.* (320) ont publié une revue systématique avec méta-analyse des études évaluant les résultats post-transplantation rénale de la population obèse (IMC $> 30 \text{ kg/m}^2$) comparée à la population non obèse. 21 études (publiées entre 1990 et 2013) sont retenues pour une méta-analyse soit 9 296 patients. 9 sont considérées comme études de haute qualité méthodologique ; toutefois, la méta-analyse étant fondée sur des études observationnelles dont une majorité est de faible qualité méthodologique, le niveau de preuve est considéré faible (320).

- Risque de reprise retardée du greffon :

13 études, soit 4 419 patients, ont évalué ce risque. L'obésité est associée à une augmentation du risque (RR 1,41 IC_{95%} 1,26-1,57).

- Rejet aigu :

11 études, soit 3 307 patients, ont évalué ce risque. L'obésité n'est pas associée à une augmentation du risque (RR 0,95 IC_{95%} 0,82-1,11).

- Survie des greffons à 1 an :

15 études, soit 8 214 patients, ont évalué ce risque. L'obésité est associée à une perte du greffon à 1 an (RR 1,31 IC_{95%} 1,11-1,55). L'analyse de méta-régression univariée montre que l'année de publication influence l'association (p = 0,047). Une stratification de l'analyse de méta-régression a donc été faite selon l'année de publication, avant ou après 2003 (ce qui correspond aux études dont les patients inclus ont été greffés avant l'année 2000). Seules les études publiées avant 2003 montrent une association entre l'obésité et la perte du greffon à 1 an (RR 1,51 IC_{95%} 1,19-1,91) (contre RR 1,16 IC_{95%} 0,91-1,48 pour les publications après 2003).

- Survie des greffons à 5 ans :

13 études, soit 7 284 patients, ont évalué ce risque. L'obésité est associée à une perte du greffon à 5 ans (RR 1,21 IC_{95%} 1,08-1,34). L'analyse de méta-régression univariée montre que l'année de publication influence l'association (p = 0,009). Seules les études publiées avant 2003 montrent une association entre l'obésité et la perte du greffon à 5 ans (RR 1,39 IC_{95%} 1,22-1,60) (contre RR 0,99 IC_{95%} 0,83-1,19 pour les publications après 2003).

- Décès de cause cardio-vasculaire

5 études, soit 2 198 patients, ont évalué ce risque, la plupart publiées avant 2003. L'obésité est associée à une augmentation du risque (RR 2,07 IC_{95%} 1,17-3,64).

- Survie des patients à 1 an :

12 études, soit 6 750 patients, ont évalué ce risque. L'obésité n'est pas associée à un risque de mortalité à 1 an (RR 1,30 IC_{95%} 1,00-1,69). L'analyse de méta-régression univariée montre que l'année de publication influence l'association (p = 0,027). Seules les études publiées avant 2003 montrent une association entre l'obésité et la mortalité à 1 an (RR 1,65 IC_{95%} 1,10-2,49) (contre RR 1,10 IC_{95%} 0,78-1,56 pour les publications après 2003).

- Survie des patients à 5 ans :

10 études, soit 5 820 patients, ont évalué ce risque. L'obésité est associée à un risque de mortalité à 5 ans (RR 1,39 IC_{95%} 1,19-1,63). L'analyse de méta-régression univariée montre que l'année de publication influence l'association (p = 0,031). Seules les études publiées avant 2003 montrent une association entre l'obésité et la mortalité à 5 ans (RR 1,96 IC_{95%} 1,55-2,48) (contre RR 1,06 IC_{95%} 0,85-1,31 pour les publications après 2003).

Hill *et al* (321) ont publié une deuxième revue systématique en juin 2015. L'objectif est comparable, puisqu'il s'agit d'évaluer les résultats post-transplantation rénale (en termes de mortalité et de survie de greffon) de la population obèse (IMC \geq 30 kg/m²) mais comparée à une population avec un IMC normal (18,5-24,9 kg/m²). 17 études ont été incluses (n = 138 081 patients). Les méta-analyses sont réalisées après ajustement sur l'âge, le genre, les principales comorbidités, ainsi que dans certaines études sur des facteurs socio-économiques ou organisationnels.

On peut noter que ces revues ne permettent pas de commenter les résultats pour des patients avec un IMC > 40 kg/m², car les données individuelles de cette catégorie n'étaient pas disponibles dans plusieurs études incluses.

- Mortalité

8 études ont évalué ce risque en analyse univariée. Le risque apparaît augmenté chez les patients obèses comparés aux patients avec un IMC normal (HR 1,76, IC_{95%} [1,39-2,21]).

5 études permettaient une analyse avec ajustement ; il n'y a plus de différence significative en termes de risque de mortalité (non ajusté HR 1,51, IC_{95%} [1,2-1,89 dans ces 5 études, après ajustement HR 1,24, IC_{95%} [0,9-1,7], n = 83 416).

- Perte de greffon censurée des décès

10 études ont évalué ce risque en analyse univariée : le risque apparaît augmenté chez les patients obèses (HR 1,52, IC_{95%} [1,24-1,82]) mais les résultats sont hétérogènes (I^2 76 %, $p < 0,001$).

5 études permettaient une analyse avec ajustement : il existe une très faible mais significative augmentation du risque de perte de greffon censurée des décès (aHR 1,06, IC_{95%} [1,01- 1,12, $n = 83\ 416$), sans hétérogénéité de résultats (I^2 0 %, $p = 0,6$).

- Risque de reprise retardée du greffon

11 études ont évalué ce risque en analyse univariée. Le risque apparaît augmenté chez les patients obèses comparés aux patients avec un IMC normal (HR 1,76, IC_{95%} [1.52-2.04]) mais les résultats sont hétérogènes (I^2 62 %, $p < 0,05$).

4 études permettaient une analyse avec ajustement, le risque reste augmenté chez les patients obèses (non ajusté HR 1,76, IC_{95%} [1,39-2,03] dans ces 4 études, après ajustement HR 1,68, IC_{95%} [1.39-2.03, $n=28847$), mais présentent cependant une hétérogénéité des résultats (I^2 72 %, $p = 0,01$).

- Analyse des biais de publication

Un biais de publication n'est pas exclu, l'analyse des études univariées montrant que l'effet de l'obésité est plus marqué dans les études à faible effectif. Autrement dit, les études plus larges montrent un impact plus faible de l'obésité sur la mortalité, la perte de greffon et le risque de reprise retardée du greffon.

Autres revues - Population obèse

Une revue générale de la littérature proposée par le comité de transplantation de l'Association française d'urologie et publiée en 2012 vise à définir les risques post-transplantation rénale associés à l'obésité (322). Les complications chirurgicales apparaissent augmentées tandis que la survie des patients et des greffons semblent comparables. Les auteurs retiennent cependant une tendance à une survie des greffons moins bonne chez les patients obèses car la survie est significativement diminuée dans 3 des études dont les cohortes sont les plus importantes. Parmi les complications chirurgicales, l'obésité apparaît comme facteur de risque des infections de paroi et des reprises chirurgicales de la loge du greffon toute cause confondue. Un retard de reprise de fonction du greffon est plus fréquent dans la population obèse mais il n'existe pas de différence pour la survenue d'un rejet aigu. La question du seuil au-delà duquel le patient pourrait être contre-indiqué reste finalement arbitraire et ne devrait pas concerner les patients sans obésité morbide (IMC < 40 kg/m²).

En 2013, le groupe de travail des recommandations européennes sur le management et l'évaluation des donneurs et receveurs (90) a analysé 13 études observationnelles de survie post-transplantation rénale en fonction de l'existence d'une obésité. Toutes les études sont basées sur l'IMC mais les définitions varient. Toutes les études, sauf une, sont rétrospectives et 9 ont réalisé une analyse de Cox multivariée. Les résultats sont largement dispersés. Trois études (323-325) montrent une association significative entre obésité et mortalité, perte de greffon ou perte de greffon censurée des décès. En revanche les 6 autres études sont peu concluantes. La différence pourrait être expliquée par les différences de stratification de l'obésité et de la catégorie de référence. Si l'on considère l'obésité définie par un IMC entre 30 et 35 kg/m², celle-ci n'est pas clairement associée à une évolution post-transplantation péjorative. Le risque de survenue d'un diabète post-transplantation rénale est augmenté de 75 % par rapport à la population non obèse (1 étude). Le risque de complications chirurgicales au niveau de la paroi est augmenté de 4 % chez les patients obèses, sans toutefois observer d'augmentation d'infection ni de déhiscence complète de paroi après ajustement des facteurs confondants (1 étude : (326)). Le groupe recommande une perte de poids avant transplantation rénale si l'IMC > 30 kg/m² avant transplantation (recommandation non gradée).

Études cliniques - Population obèse

En 2002, Meier-Kriesche (324) a rapporté une relation forte entre l'indice de masse corporelle et la survie des greffons censurée des décès et la survie des patients post-transplantation rénale. À partir du registre de l'USRDS 1988-1997, l'évolution de 51 927 receveurs d'une 1^{ière} transplantation a été analysée en fonction de l'IMC des receveurs selon 11 catégories entre $< 18 \text{ kg/m}^2$ et $> 36 \text{ kg/m}^2$ par unité de 2. Le modèle de régression logistique de Cox permet d'associer *via* « une courbe en U »⁴⁷ l'IMC avec la perte de greffon et avec la mortalité post-transplantation. Un IMC $> 30 \text{ kg/m}^2$ était également associé à une augmentation de reprise retardée de fonction du greffon. A noter l'absence d'association entre IMC et incidence de rejets aigus.

En 2006, Gore (327) a analysé l'évolution de 27 377 receveurs d'une 1^{ière} transplantation à partir du registre UNOS entre 1997-98. Les receveurs obèses (IMC $> 30 \text{ kg/m}^2$) étaient significativement plus âgés, plus fréquemment de race noire et avaient plus de comorbidités, comparés aux receveurs non obèses ($p < 0.001$). En analyse multivariée avec ajustement des comorbidités, l'obésité n'était pas associée à une augmentation de la mortalité des patients. Les receveurs avec une obésité morbide (IMC $\geq 35 \text{ kg/m}^2$) comparés aux receveurs avec un IMC normal ($18,5\text{-}24,9 \text{ kg/m}^2$) présentaient une augmentation du risque de reprise retardée du greffon ($p < 0,001$), une hospitalisation prolongée ($p < 0,001$), un risque de rejet aigu ($p = 0,006$), une diminution de la survie des greffons ($p = 0,001$).

En 2011, Hoogeveen (323) a rapporté une cohorte du registre des Pays-Bas de 1 810 receveurs d'une 1^{ière} transplantation de 1984-1997 qui ont une survie avec un greffon fonctionnel au-delà de 3 mois. Le suivi de la cohorte s'étend jusqu'en 2004. La moyenne de survie était de 14,5 ans IC_{95 %} [14-15], 13,6 ans IC_{95 %} [12,7-14,4], 12 ans IC_{95 %} [10,8-13,3] selon l'IMC 20-25, 25-30, > 30 respectivement. Selon le modèle de Cox après ajustement, l'IMC > 30 comparé à l'IMC 20-25 était associé à une augmentation de la mortalité et de la perte des greffons censurée des décès (HR 1,22 IC_{95 %} [0,86-1,74] et HR 1,34 IC_{95 %} [1,02-1,77] respectivement).

Une étude monocentrique américaine a rapporté en 2011 l'absence de différence de survie des greffons et des patients à 1 an et 3 ans (328). L'étude distinguait 3 groupes de patients greffés entre 1999 et 2007 : IMC < 30 ($n = 439$), IMC 30-34,9 ($n = 109$) et IMC > 35 ($n = 89$). Les patients avaient significativement plus de diabète de type 2 dans les groupes IMC 30-34,5 et > 35 . Les infections de paroi étaient significativement augmentées dans le groupe présentant un IMC > 35 : 9,2 % d'infections profondes de paroi contre 1,7 % et 2,8 % si IMC < 30 et IMC 30-35, respectivement ($p < 0,001$).

Certains auteurs ont tenté de préciser la mesure de l'IMC qui peut également refléter une masse musculaire élevée et être associée à une meilleure survie post-transplantation. Steja *et al.* (329) abordent cet aspect en prenant en compte les taux de créatininémie en dialyse et Kovesdy *et al.* le tour de taille (325).

Certaines équipes tendent à développer la technique de *sleeve gastrectomy* en cas d'échec d'une prise en charge médicale de l'obésité chez les candidats à une transplantation rénale. Récemment, une équipe américaine a rapporté une série de 52 candidats à la transplantation traités par voie laparoscopique (330). L'âge moyen était de 50 ± 10 ans, l'IMC moyen préopératoire de $43,0 \pm 5,4 \text{ kg/m}^2$ [35,8-67,7]. Le suivi moyen était de 220 ± 152 jours [26-733], et le dernier IMC de $36,3 \pm 5,3 \text{ kg/m}^2$ [29,2-49,8]. 29 (55,8%) patients ont atteint l'IMC cible $< 35 \text{ kg/m}^2$ après 92 ± 92 jours [13-420]. Comparé à une prise en charge médicale, l'amaigrissement obtenu après chirurgie est supérieur ($1,1 \text{ kg/m}^2/\text{mois}$ vs $0,3 \text{ kg/m}^2/\text{mois}$, $p < 0,001$). Dans cette série, 6 patients ont bénéficié secondairement d'une transplantation rénale (dont 3 transplantations à partir de donneurs vivants). Leurs caractéristiques en termes d'âge, de sexe, d'ethnie, d'IMC initial, et de comorbidités étaient comparables aux autres patients. La seule différence était la durée de suivi après chirurgie, supérieure pour les patients transplantés (368 ± 234 jours vs 228 ± 132 jours, $p = 0,015$).

⁴⁷ Augmentation du risque associée aux IMC extrêmes.

3.4.6 Population diabétique

► La survie : transplantation rénale *versus* dialyse - Population diabétique

L'étude observationnelle longitudinale avec recueil prospectif et analyse en intention de traiter de Wolfe en 1999 (registre USRDS de 1991 à 1996, n = 252 358 patients incidents de moins de 70 ans) (242) montre chez les patients en IRCT de cause diabétique (type non précisé, 44,7 % de la cohorte) une mortalité annuelle plus faible en cas de transplantation (5,6/100 patients-années) comparée aux patients dialysés et inscrits sur liste de transplantation (10,8/100 patients-années) et ceux dialysés (19,9/100 patients-années). L'espérance de vie calculée à partir de l'inscription sur liste est de 25 ans chez les patients diabétiques greffés vs 8 ans chez les dialysés inscrits pour les patients âgés de 20 à 39 ans, de 22 ans vs 8 ans respectivement pour les patients âgés de 40 à 59 ans et de 8 ans vs 5 ans pour les patients âgés de 60-74 ans.

Une étude cas-témoin a été réalisée chez des patients diabétiques de type 1 (n = 46) greffés entre 1978 et 1997, comparés à des cas contrôles inscrits sur liste de transplantation et hémodialysés. Le risque de mortalité était fortement diminué dans le groupe greffé par réduction de la mortalité cardio-vasculaire, alors que la mortalité de cause infectieuse ou par cancer n'était pas différente dans les 2 groupes (331).

L'étude observationnelle longitudinale avec recueil prospectif et analyse en intention de traiter du registre national danois (332) des patients avec MRC stade 5 entre 1990 et 2005 (n = 8 421, dont 13 % patients diabétiques de type 1, 9 % diabétiques de type 2 et 78 % non-diabétiques) montre une amélioration de la survie globale d'environ 15 % par tranche de 5 ans. Parmi les diabétiques de type 1, 26 % ont reçu une greffe rénale ; parmi les diabétiques de type 2, 5 % et parmi les non-diabétiques, 24 %. La survie des patients diabétiques était augmentée en cas de transplantation par rapport aux patients inscrits dialysés (HR 0,21, IC_{95%} 0,13-0,34), tandis que la survie des patients inscrits dialysés n'était pas significativement différente de celle des patients dialysés non inscrits (HR 0,75, IC_{95%} 0,53-1,02, p = 0,07). Le taux de survie des patients transplantés diabétiques (type 1 et 2) *versus* non diabétiques était, à 1 an de 95 vs 93 %, à 5 ans de 80 vs 85 % et à 10 ans de 52 vs 71 % (analyse à partir des patients incidents depuis 1994, date de mise en place du registre *Scandiatransplant*). Entre 2000 et 2004, les patients danois avec MRC de stade 5 avec traitement de suppléance avaient en moyenne 52,8 ans (diabète de type 1), 67,6 ans (diabète de type 2) et 61,8 ans (non diabétique) (332).

Une étude prospective monocentrique (333) a suivi une cohorte de 423 patients diabétiques de type 1 avec une macroalbuminurie, recrutés dans une clinique américaine spécialisée dans le traitement du diabète entre 1991 et 2004 (98 % suivis jusqu'en 2008). 172 patients ont développé une MRC stade 5 (incidence 5,8/100 personnes-année), parmi lesquels 70 patients sont décédés. La mortalité durant les années 1990 et 2000 était comparable chez les patients dialysés diabétiques de type 1 (11/100 personnes-année vs 12/100 personnes-année, respectivement). La mortalité était faible chez les patients diabétiques de type 1 ayant reçu une greffe rénale préemptive (1/100 personnes-années), alors que les caractéristiques telles que l'âge, le sexe, l'âge lors de la MRC stade 5 et la durée d'évolution du diabète étaient comparables à celles des patients dialysés.

En France, le rapport 2013 du registre REIN (10) nous indique le taux de survie des nouveaux patients en IRCT ayant débuté un traitement de suppléance (dialyse ou transplantation) entre 2002 et 2013 selon la présence ou non d'un diabète à l'initiation du traitement (type non spécifié). Le taux de survie ajusté sur l'âge à 1, 5 et 10 ans est de 84,2 % (IC_{95%} 83,9-84,5), de 53,6 % (IC_{95%} 53,1-54,1) et de 33,6 % (IC_{95%} 32,6-34,5) respectivement en l'absence de diabète (n = 49 762) et de 82,1 % (IC_{95%} 81,6-82,5), de 45,5 % (IC_{95%} 44,9-46,1) et de 24,4 % (IC_{95%} 23,2-25,5) en cas de diabète (n = 31 621). Les comparaisons entre patients dialysés inscrits et patients transplantés ne sont pas disponibles.

Une étude prospective (334) à partir du registre ERA-EDTA (n = 15 419) montre que la mortalité des patients dialysés est plus élevée lorsque le diabète est la cause de la néphropathie (n = 3 624

soit 24 % de la cohorte) par rapport au diabète, facteur de comorbidité, associé à une néphropathie d'autre origine (n = 1 193 soit 11 % de la cohorte) (HR 1,2 IC_{95%} 1,1-1,3).

► Les risques post-transplantation rénale – Population diabétique

L'étude de Kuo (294) à partir des registres américains OPTN/UNOS montre que la présence d'un diabète avant transplantation rénale est associée à une augmentation du risque de mortalité toute cause confondue et de mortalité cardiovasculaire (aHR 1,7 IC_{95%} [1,8-1,95], aHR 2,08 ; IC_{95%} [1,64-2,64 ; p < 0,001 respectivement) (résultats donnés pour le groupe de patients diabétiques avant transplantation sans rejet aigu post-transplantation, comparé au groupe de référence des patients non diabétiques sans rejet aigu post-transplantation). Il existe une augmentation du risque de perte de greffon, mais cette augmentation du risque disparaît si l'on considère la perte de greffon censurée des décès pour le groupe de patients diabétiques greffés sans rejet aigu comparé au groupe greffé sans diabète ni rejet aigu. À noter que l'analyse concerne les patients avec un greffon fonctionnel au-delà de la première année de transplantation, la médiane du suivi étant d'environ 18 mois (548 jours).

Une étude récente de cohorte (n = 1 002) (335) dont 30 % des patients sont diabétiques avant transplantation, montre une survie à 5 ans des patients (83 % vs 93 %, p < 0,001) et une survie des greffons (74 % vs 79 %, p = 0,005) diabétiques vs non diabétiques, respectivement. En termes de caractéristiques, les patients diabétiques étaient plus souvent noirs-américains, avaient un IMC plus élevé (26,7 ± 8 vs 24,8 ± 9, p < 0,001), plus d'antécédents cardio-vasculaires, recevaient plus souvent un rein d'un donneur vivant (19,4 % vs 11,9 % p = 0,003), et moins souvent une retransplantation (5,3 % vs 14,1 %, p < 0,001).

On notera l'étude encourageante de Keddis *et al.* (336) qui rapportent une cohorte rétrospective monocentrique américaine de 1 688 patients transplantés dont 413 (24,5 %) étaient diabétiques avant greffe rénale entre 1996 et 2007. Alors que la mortalité globale post-greffe est plus de 2 fois plus élevée chez les patients diabétiques vs non diabétiques au cours de la période globale (HR 2,68 IC_{95%} 1,95-3,69), la mortalité globale post-greffe chez les patients diabétiques a diminué au cours des années, en lien avec une baisse significative des événements cardiaques et des décès de causes infectieuses. Pour les patients diabétiques, la mortalité à 5 ans est passée de 24,1 % durant la période 1996-2002 à 11,9 % durant la période 2003-2007, contre 7,1 % et 5,9 % pour les mêmes périodes chez les transplantés non diabétiques. Les caractéristiques prégreffes n'étaient pas différentes et les protocoles d'évaluation cardiaque prétransplantation n'étaient pas modifiés au cours du temps. L'utilisation des traitements cardioprotecteurs, l'amélioration du contrôle glycémique, de la fonction glomérulaire et de l'albuminémie sont des facteurs pouvant rendre compte de la diminution de la mortalité post-greffe chez les patients diabétiques. Les limites à transposer ces résultats pour les patients en France sont une greffe à partir d'un donneur vivant dans 76 % des cas dans cette étude (15 % en France en 2014 (7)) et un délai d'attente médian en dialyse de 4 mois (43,8 mois en France en 2014 pour les patients de moins de 60 ans) (10).

► Stratégies de transplantation chez les patients diabétiques de type 1

Ces patients peuvent bénéficier d'une transplantation pancréatique. Il convient d'adresser « précocement » les patients à une équipe de transplantation afin d'évaluer les meilleures stratégies d'inscription sur liste, en fonction des différentes transplantations envisageables :

- transplantation rénale à partir d'un donneur vivant ;
- transplantation pancréatique après transplantation de rein ;
- double transplantation rénale et pancréatique ;
- transplantation rénale à partir d'un donneur décédé ;
- transplantation rénale et greffe d'îlots pancréatiques.

Une double transplantation rein-pancréas constitue en France une priorité nationale de transplantation si le patient a moins de 55 ans et une immunisation faible. En 2013, parmi les 85 transplantations pancréatiques réalisées, 71 étaient des transplantations combinées rein-pancréas (83,5 %). La durée médiane d'attente pour une transplantation combinée rein-pancréas était de 11 mois pour les malades inscrits entre 2008 et 2013 (rapport ABM 2013) (18).

Une étude récente (337) a comparé les survies des patients et des greffons rénaux selon la stratégie de transplantation : rein seul à partir d'un donneur vivant (n = 1 381) vs double transplantation rein-pancréas (n = 5 441), analyse stratifiée selon la durée de dialyse : 0 (transplantation préemptive) ; 0-1 an ; 1-2 ans. Les auteurs ont estimé à 2 ans la durée maximale d'attente en dialyse pour recevoir une double transplantation rein-pancréas. Les résultats ne montrent pas de différence en termes de survie du patient et du greffon rénal à 7 ans, entre la transplantation rénale préemptive isolée avec donneur vivant et la double transplantation rein-pancréas lorsque la durée de dialyse est inférieure à 2 ans. En revanche, la survie des patients était diminuée en cas de transplantation rénale isolée à partir d'un donneur vivant réalisée au-delà de 1 an de dialyse, comparativement à la double transplantation. Cette étude ne distinguait pas les patients ayant reçu une transplantation pancréatique après la transplantation rénale. Il n'y avait pas d'analyse des bénéfices de l'euglycémie liée à la transplantation pancréatique, notamment en termes de qualité de vie et d'évolution des complications du diabète.

Une étude norvégienne monocentrique (338) a comparé la survie des patients diabétiques de type 1 selon le type de transplantation entre 1983 et 2010 ; transplantation rein+pancréas (n = 222), rein seul à partir d'un donneur vivant (n = 171), rein seul à partir d'un donneur décédé (n = 237). La médiane de la survie actuariale des patients est de 14,0 ans dans le groupe « double transplantation », de 11,5 ans dans le groupe « transplantation rein donneur vivant », de 6,7 ans dans le groupe « transplantation rein donneur décédé ». Après une analyse multivariée incluant l'âge, le sexe, la durée de dialyse, la modalité de traitement et la période de transplantation, la double transplantation rein+pancréas apporte une réduction de la mortalité globale comparée aux autres groupes (p < 0,05). Les survies des patients et des greffons sont améliorées quel que soit le type de transplantation, après les années 2000.

Les données à long terme des transplantations de pancréas issues du registre UNOS 1987-2007 (339) (n = 14 317) montrent qu'après une amélioration significative des résultats, la survie à 5 ans des greffons pancréatiques est stable autour de 70-71 %. Si l'on considère les greffons fonctionnels au-delà de la première année, la survie des greffons pancréatiques est meilleure en cas de transplantation simultanée (rein+pancréas) comparée à la transplantation de pancréas après transplantation du rein (survie à 10 et 15 ans : 62 et 40 % respectivement pour la transplantation simultanée et 36 et 11 % respectivement pour la transplantation de pancréas après transplantation du rein). On notera que 66 % des pertes des greffons pancréatiques au cours de la première année sont de cause chirurgicale. La perte à long terme des greffons pancréatiques est liée au rejet chronique.

Les données du registre international de transplantations pancréatiques (IPTR) ont fait l'objet d'une étude en 2011 (340). Seules les données américaines ont pu être analysées, soit 25 000 transplantations pancréatiques entre 1966 et 2011. Les doubles transplantations simultanées rein-pancréas représentent 75 % des transplantations pancréatiques, 18 % sont réalisées après transplantations rénales et 7 % sont réalisées seules. Au cours du temps, les transplantations pancréatiques après transplantation du rein ont diminué de près de 50 % entre 2004 et 2010 contre une baisse de 7 % pour les transplantations simultanées au cours de la même période. Entre 1995 et 2010, le taux de patients atteints de diabète de type 2 a augmenté de 2 à 7 %. Les résultats des dernières années montrent une survie du patient de plus de 95 % à 1 an et de 83 % à 5 ans. La meilleure survie du greffon pancréatique est obtenue en transplantation simultanée, avec une survie à 1 an de 85,5 % pour la période 2006-2010 (contre 77 % en 1987-93). La survie du greffon rénal à 1 an était de 93,4 % pour la période 2006-10. La survie à 1 an du greffon pancréatique après transplantation rénale correspond à 80 % des cas et à 78 % des cas en cas

de transplantation pancréatique isolée. Les pertes précoces du greffon pancréatique de cause chirurgicale dans les 3 catégories de transplantations pancréatique se situent autour de 8-9 %.

La dernière option est représentée par la greffe d'îlots pancréatiques. Celle-ci a été proposée aux patients diabétiques de type 1, porteurs d'une transplantation rénale et contre-indiqués à une transplantation pancréatique dans le cadre d'essais cliniques multicentriques nationaux. L'étude à 5 ans (réseau GRAGIL franco-suisse), du suivi de 44 patients diabétiques de type 1 greffés d'îlots (îlots seuls : n = 24 et îlots après greffe rénale : n = 20) montrent qu'après 1, 2 et 5 ans l'HbA1C est, respectivement à 6,2 %, à 6,6 % et à 6,7 % *versus* 8 % en pré-greffe. L'amélioration de l'HbA1c n'est pas significativement différente dans les groupes « greffe îlots seuls » et « îlots après greffe rénale ». 26/44 patients présentaient des hypoglycémies sévères avant la greffe : 20 patients (59 %) dans le groupe « îlots seuls » et 6 patients (30 %) dans le groupe « îlots après greffe de rein ». 42/44 (95 %) ne présentaient plus d'hypoglycémie sévère à 1 an et 33/34 patients (97 %) patients à 5 ans (341).

3.4.7 Population transplantée rénale 'rang de greffe supérieur ou égal à 2'

► La survie : retransplantation rénale *versus* dialyse – 'rang de greffe supérieur ou égal à 2'

L'étude de Rao *et al.* (342) rapporte la survie des patients ayant connu une perte d'un greffon rénal entre 1981 et 1998 (n = 3 067), issus du registre canadien CORR. L'analyse débute lors de la reprise de la dialyse après perte de greffon et le suivi est poursuivi jusqu'au décès, ou jusqu'à la fin de l'étude le 31/12/1998. Jusqu'à une éventuelle transplantation, les patients contribuent au groupe « dialyse » (n = 3 067). En cas d'échec de la retransplantation, le suivi contribue au groupe « retransplantation ». Les patients retransplantés (n = 1 163) étaient plus jeunes (4 % des retransplantés avaient plus de 60 ans contre 12 % des non retransplantés). La mortalité non ajustée des patients dialysés après échec de greffe est de 105,4/1 000 patients-années vs 39,4/1 000 patients-années pour les patients retransplantés. Après ajustement (âge, sexe, race, période d'observation, région, maladie initiale rénale, durée de dialyse avant la première greffe, durée de la première transplantation), la mortalité est réduite de 50 % (HRa 0,5 IC_{95%} 0,42-0,60, p < 0,00001) en cas de retransplantation. Le bénéfice n'est pas significatif chez les patients de plus de 60 ans (HR 0,72 IC_{95%} 0,44-1,18, p = 0,19). Les patients retransplantés avaient un risque relatif de mortalité plus élevé que les patients « non retransplantés » uniquement durant le premier mois post-transplantation rénale (HR 1,66 p = 0,047) (342).

L'étude de Miles *et al.* (343) rapporte la survie des patients ayant eu une perte de fonction d'un greffon rénal et réinscrits sur liste de greffe rénale entre 1995 et 2004 (n=9 641) issus des registres SRTR/OPTN. L'analyse débute au moment de la réinscription et le suivi est poursuivi jusqu'au décès ou jusqu'à la fin de l'étude, le 31/12/2004, sachant que les retransplantations à partir de donneurs vivants sont censurées. Une stratification séquentielle est utilisée pour comparer la mortalité entre les groupes de patients qui reçoivent une retransplantation à partir de donneurs décédés 'standards', ceux recevant une retransplantation à partir de donneurs décédés 'à critères élargis' et ceux inscrits dialysés non retransplantés. Parmi les 2 908 retransplantations, 292 l'ont été à partir de donneurs 'à critères élargis' (donneurs de plus de 60 ans ou de 50-59 ans et ayant deux conditions parmi les suivantes : un décès secondaire à un accident vasculaire cérébral, une créatininémie supérieure à 1,5mg/dl ou un antécédent d'hypertension artérielle). L'âge moyen des patients non retransplantés était de 44,5 ans, ceux recevant une transplantation à partir de donneurs 'standards' de 42 ans, et ceux à partir de donneur 'à critères élargis' de 46,5 ans. La mortalité non ajustée parmi les patients dialysés inscrits (n = 9 641) était de 73,6/1 000 patients-années, celle des patients transplantés à partir de donneurs 'standards' (n = 2 616) 40,0/1 000 patients-années, celle des patients transplantés à partir de 'donneurs à critères élargis' (n = 292) 77,3/1 000 patients-années. La survie post-retransplantation à partir d'un donneur à critères élargis était équivalente à la survie des patients inscrits dialysés (HRa 0,98 IC_{95%} 0,76-1,26 ; p = 0,88) (ajustement sur l'âge, le sexe, la race, la maladie rénale, la durée de dialyse, la

période d'observation, la région, l'Ac anti-HLA, la durée de la première transplantation, la durée entre la perte du greffon primaire et la réinscription). En revanche, la mortalité a été réduite parmi les patients transplantés à partir de donneurs 'standards' (HRa 0,44, IC_{95%} 0,39-0,51 ; p < 0,0001).

► **Les risques post-retransplantation rénale - Population transplantée rénale 'rang de greffe supérieur ou égal à 2'**

En France, l'Agence de la biomédecine rapporte les survies du greffon rénal selon le rang de greffe rénale pour la période 1993-2013 dans son rapport médical et scientifique 2014 (7). À 1 an et 5 ans post-transplantation, la survie du greffon rénal est respectivement de 91,7 % et de 80,4 % en cas de première greffe (rang = 1) (n = 41 708) ; de 89,4 % et de 74,9 % en cas de seconde greffe rénale (rang = 2) (n = 6 147) et de 85,6 % et de 67,2 % en cas de rang > 2 (n = 974).

En 2007, les survies des patients porteurs d'une première (n = 1 965), seconde (n = 301) et troisième (n = 56) transplantations, suivis par deux hôpitaux français, ont été comparées à partir de 2 bases de données françaises (DIVAT et CRISTAL) entre 1974 et 2005. La survie des patients et des greffons en cas de 3^{ième} transplantation rénale était similaire à la survie en cas de 1^{ière} et 2^{nde} transplantation rénale. La survie des greffons était de 91 %, de 72 % et de 58 % à 1 an, 5 ans et 10 ans, respectivement (344).

Les facteurs de risque ayant un impact sur la survie des retransplantations, identifiés à partir de 81 retransplantations entre 1990-2007 (un seul centre), sont une survie du premier greffon inférieure ou égale à 1 an (HR 2,01, p = 0,004), un échec de la première greffe lié à un rejet aigu (HR 2,26, p = 0,017), un intervalle entre la perte du premier greffon et une retransplantation, supérieur à 1 an (HR 2,42, p = 0,002) mais aussi un diabète (HR 1,81, p = 0,045) (345).

Récemment, Heaphy *et al.* ont analysé les caractéristiques et les facteurs de risque d'une cohorte rétrospective de 11 698 patients retransplantés (transplantation rang = 2 exclusivement) entre 1/1/2002 et 31/12/2011, issus de la base de données américaine SRTR (346). L'analyse des facteurs de risque de la retransplantation débute à l'initiation de la première transplantation (1987-2011) jusqu'à la perte du greffon de la seconde transplantation, ou jusqu'à la fin de l'étude, au 1/3/2012.

Parmi les données de la population retransplantée, on retient : un âge médian = 46 ans, 24 % de population noire africaine, 9 % de patients diabétiques, 36 % ont un *panel reactive antibody* (PRA) ≥ 81 %, 6,7 % ont un 35 < IMC < 50 kg/m² et la durée totale de dialyse est de 3,9 (1,6-7,3) ans. 67 % des retransplantations sont à partir de donneurs décédés, 33 % à partir de donneurs vivants. L'âge médian des donneurs est de 39 ans (26-48 ans) (346).

La survie médiane du 1^{er} greffon des patients retransplantés était de 79 mois (346).

Les patients qui ont eu un rejet aigu au cours de la 1^{ière} année de la 1^{ière} transplantation ont plus de risques de présenter un rejet aigu au cours de la 1^{ière} année de la 2^{nde} transplantation (ORa 1,26 IC_{95%} 1,07-1,48 ; p = 0,0053), et une hospitalisation (ORa 1,19 IC_{95%} 1,08-1,31 ; p = 0,0005). La survenue d'une reprise retardée du greffon au cours de la 1^{ière} transplantation est associée à une augmentation de 35 % de ce risque au cours de la 2^{nde} transplantation (ORa 1,35 IC_{95%} 1,18-1,54, p < 0,0001). Il existe une association entre le débit de filtration glomérulaire (DFG) à 1 an du 1^{er} greffon et le DFG à 1 an du 2nd greffon. La perte du 2nd greffon rénal est inversement liée au DFG à 1 an du 1^{er} greffon (HRa 0,74 IC_{95%} 0,71-0,76 par 10 ml/min/1,73 m² de DFG, p < 0,0001) (346).

Une équipe allemande a récemment rapporté une cohorte de 61 patients avec une transplantation de rang = 3 (n = 59), de rang = 4 (n = 9), de rang = 5 (n = 3), entre 1990 et 2010 (347). La durée moyenne de la dialyse était de 11 ans (40-315 mois). 20 patients (33 %) avaient un diabète et 2 patients (3 %) un antécédent d'infarctus du myocarde. 38 patients (62,3 %) avaient eu un taux maximal d'immunisation > 70 % PRA. Le suivi de l'étude était en moyenne de 10 ans [0,5-22,8], avec une durée médiane 8,3 ans. La survie actuarielle des patients à 1 et 5 ans était respectivement de 98,3 % et de 88,2 %, la survie des greffons de 86,8 % et de 78,1 %. La survie

des patients était uniquement influencée par l'âge lors de la dernière transplantation (HRa 1,068, IC_{95%} 1,012-1,128). En revanche, la survie des greffons était influencée par de multiples facteurs immunologiques et chirurgicaux, tels que le nombre de mismatches HLA, le type d'immunosuppression, le nombre de complications chirurgicales, une non fonction primaire du greffon ou encore les épisodes de rejet aigu.

Redfield *et al* (348) ont rapporté les résultats de 4 334 patients inscrits pour une transplantation de rang = 3 aux États-Unis de 1995 à 2009. 2 492 patients ont reçu un greffon, 26,4 % (n = 659) à partir de donneurs vivants, 73,6 % (n = 1833) à partir de donneurs décédés. La médiane d'attente est de 624 jours (0-5 234). Les candidats à une greffe de rang = 3 sont plus jeunes (39,0 +/- 12,3 ans) et plus immunisés (57,0 % vs 11,3 % en cas de greffe rang = 1). Parmi les candidats en attente d'une greffe de rang = 3, 49,0 % sont hyperimmunisés (PRA ≥ 80 %) comparés aux patients greffés de rang = 3 (36,2 %, p < 0,001). La survie du greffon à 5 ans est de 69,9 % en cas de donneur décédé et de 79,2 % en cas de donneur vivant. Il existe un risque augmenté de perte de greffon précoce (≤ 30 jours) (9,2 % vs 3,2 % si rang = 1) et de reprise retardée du greffon en cas de greffe d'un donneur décédé (33,2 % vs 23,9 % si rang = 1, p = 0,002). L'index de qualité des greffons (KDPI-KDRI) était cependant meilleur en cas de greffe de rang = 3 vs rang = 1. Une survie du greffon de rang = 2 supérieure à 5 ans est associée à une meilleure survie du greffon de rang = 3. Une survie du greffon de rang = 2 inférieure à 30 jours n'influence pas la survie du greffon de rang = 3. En analyse multivariée, la survie après transplantation de rang = 3 est augmentée comparativement aux patients inscrits en attente d'une transplantation de rangs = 1, 2 et 3 (HR 0,379, IC_{95%} 0,302-0,475 ; p < 0,001).

3.4.8 Population infectée par le virus de l'hépatite C (VHC)

Méta-analyses

Concernant l'augmentation du risque de mortalité en dialyse et après transplantation en cas d'infection par le VHC, 2 méta-analyses sont disponibles, l'une en dialyse (349), l'autre après transplantation rénale (350). Le risque de mortalité est augmenté de 57 % chez les patients dialysés et de 79 % chez les patients transplantés, en cas d'infection par le VHC, par rapport aux patients non infectés.

Une méta-analyse d'études observationnelles, rétrospectives pour la plupart, publiée en 2013 a comparé la survie à 5 ans en cas d'infection par le VHC chez les patients dialysés inscrits et les patients transplantés (351). Sur les 400 publications sélectionnées, 9 sont retenues pour la méta-analyse, soit 666 patients transplantés (73 patients (11 %) décédés à 5 ans) et 1 068 patients dialysés inscrits. Le risque relatif de mortalité à 5 ans s'élevait à 2,19 (IC_{95%} 1,5 – 3,2), significativement défavorable en cas de dialyse. La cause principale de décès chez les patients dialysés infectés par le VHC était cardio-vasculaire, alors que chez les patients transplantés infectés par le VHC, la cause principale de décès était infectieuse. Il ne semblait pas exister de biais de sélection des publications (test d'egger). Cette méta-analyse suggère que l'espérance de vie est augmentée en cas de transplantation rénale, comparée à la dialyse chez les patients infectés par le VHC (351).

On peut également noter une méta-analyse concernant la survenue d'un diabète post-transplantation rénale (NODAT : *new-onset diabetes after transplantation*) (352). Dix études sont retenues, soit 2 502 patients transplantés. L'incidence d'un diabète après transplantation rénale s'élève de 7,9% à 50 % pour l'ensemble des patients inclus. Le risque relatif de développer un diabète après transplantation rénale est de 3,97 (IC 95 % 1,83-8,61) en cas d'infection par le VHC.

Études cliniques

La survenue d'un hépatocarcinome après transplantation d'organe a été étudiée à partir du registre SRTR/OPTN entre 1987 et 2005 (353). Parmi les receveurs (n = 223 660) analysés (en dehors des receveurs de foies), les receveurs de reins étaient les plus représentés (n = 140 985).

Parmi les receveurs d'organes 'non hépatiques', la médiane du suivi est de 2,9 ans (1,0–5,2 ans). L'incidence d'un hépatocarcinome post-transplantation 'non hépatique' est de 6,5 (IC_{95%} 4,7–9,0) pour 100 000 personnes-années (n = 36 cas). En régression multivariée, les facteurs de risque indépendants associés à la survenue d'un hépatocarcinome sont HBsAg (HR 9,7 ; IC_{95%} 2,8–33), anticorps HCV (HR 6,9, 2,5–19), et diabète de type 2 (HR 2,8 ; 1,2–6,6). Le type d'organe transplanté 'non hépatique' n'avait pas d'influence.

Avis d'auteur

La nouvelle génération de traitements contre le VHC devrait permettre de modifier sensiblement le devenir des patients infectés par le VHC en permettant une éradication du virus après transplantation. En effet, leur potentielle grande efficacité et faible toxicité, pourrait rendre leur utilisation post-transplantation rénale très intéressante (354).

3.4.9 Population infectée par le virus de l'hépatite B (VHB)

Méta-analyses

Fabrizi *et al.* ont également publié une méta-analyse des risques post-transplantation en cas d'infection par le VHB (355). 6 études observationnelles sont retenues soit 6 050 patients, dont 336 infectés par le VHB (AgHBs + : 5,5 %). Ces études publiées entre 2001 et 2005 sont d'origine européenne (3), asiatique (2), d'Amérique du sud (1), et recensent des cas transplantés entre 1972 et 1999. L'infection par le VHB (AgHBs +) est un facteur indépendant de risque augmenté de mortalité après transplantation (RR 2,49 ; IC_{95%} 1,64–3,78) et de perte de greffon (RR 1,44 ; IC_{95%} 1,02–2,04).

Études cliniques

Les données plus récentes montrent des résultats différents. Une étude américaine a été publiée en 2011, issue des registres OPTN/UNOS de 2001 à 2007 (356). La survie à 5 ans des patients transplantés HBV+ et des greffons (AgHBs+ n= 1 346) a été comparée aux patients transplantés HBV- (n = 74 335). La survie à 5 ans des patients était de 85,3 % et de 85,6 %, celle des greffons de 74,9 % et de 75,1 % en cas d'HBV+ et d'HBV-, respectivement. En régression multivariée, l'infection HBV n'est pas un facteur de risque de mortalité ou de perte de greffon, alors que la survenue à 5 ans d'une insuffisance hépatique était plus élevée en cas d'HBV+ (1,3 % vs 0,2 %, p < 0,001). L'absence d'impact du VHB sur l'évolution post-greffe rénale pourrait, selon les auteurs, être expliquée par l'arrivée des traitements anti-VHB, ce qu'ils montrent également en observant une meilleure survie des patients et greffons HBV+ sur la période 1995-2007 vs 1987-1994 (356).

3.4.10 Population infectée par le VIH-1

L'étude prospective de Stock *et al.* parue en 2010 (357) a rapporté 150 patients transplantés entre 2003 et 2009 infectés par le VIH-1, dans 19 centres américains. La charge virale était indétectable à l'inclusion et le nombre de lymphocytes T CD4+ supérieur à 200/mm³, sous traitement antiviral stable. Le suivi médian était de 1,7 an. La survie des patients à 1 an et 3 ans était de 94,6 ± 2,0 % et de 88,2 ± 3,8 % respectivement, la survie des greffons à 1 an et 3 ans était de 90,4 % et de 73,7 % respectivement. Ces résultats sont intermédiaires et se situent entre ceux d'une population âgée de plus de 65 ans et ceux de l'ensemble de la population transplantée. En analyse multivariée, le risque de perte de greffon dans la population VIH est augmenté en cas de rejet aigu (HR 2,8 IC_{95%} 1,2-6,6 ; p = 0,02). Une transplantation à partir d'un donneur vivant diminue le risque de perte de greffon (HR 0,2 IC_{95%} 0,04-0,8 ; p = 0,02). Un taux plus élevé qu'attendu de rejets aigus était observé à 1 et 3 ans, respectivement de 31 % (IC_{95%} 24-40) et de 41 % (IC_{95%} 32-

52). L'infection VIH est restée bien contrôlée, les lymphocytes T CD4+ stables et peu de complications liées au VIH sont observées.

La même année 2010, Touzot *et al.* ont rapporté 27 cas suivis en Île-de-France infectés par le VIH-1 et transplantés (358). La survie des patients à 1 an et 2 ans était de 100 % et de 98 % respectivement, la survie des greffons à 1 an et 2 ans de 98 % et de 96 % respectivement. Le débit de filtration glomérulaire moyen était à 1 an et 2 ans de 60,6 ml/min/1,73 m² [23-98] et de 65,4ml/min/1,73 m² [24-110] respectivement. L'incidence des rejets aigus était de 15 % (4 cas). Aucune progression de la maladie VIH n'a été observée. Un patient a développé un lymphome B.

Récemment, une équipe anglaise a rapporté le suivi d'une cohorte de 107 patients VIH+ en insuffisance rénale terminale durant une période de 12 ans. À partir de 2005, 69 (64 %) patients ont été inscrits sur liste de greffe rénale et 34 (32 %) patients ont reçu une transplantation rénale. La survie à 5 ans des patients transplantés était comparable à celle des patients dialysés inscrits (85 % et 89 % respectivement, $p = 0,53$) (359).

3.4.11 Population avec MRC stade 5 secondaire à une glomérulonéphrite -Risque de récurrence d'une glomérulonéphrite -

C. Ponticelli *et al.* ont publié en 2010 et 2011, 2 revues exposant les risques de récurrence des glomérulonéphrites primaires (360) et secondaires (361).

► Glomérulonéphrite primaire à dépôts d'IgA

Il s'agit de l'une des plus fréquentes glomérulonéphrites récidivantes après transplantation rénale. Le risque de récurrence est d'environ 33 % mais avec d'importantes différences selon les séries, passant de 9 % à 61 % (360). Ces différences sont liées aux différences de pratiques de ponction biopsie rénale et aux durées du suivi post-transplantation. La récurrence peut être « histologique », découverte sur une biopsie systématique chez des patients asymptomatiques ou « clinique » avec des anomalies urinaires et/ou une altération de fonction rénale. La récurrence peut être immédiate mais, en moyenne, la récurrence survient après 3 ans, avec l'apparition d'une hématurie et d'une faible protéinurie. La récurrence semble être plus fréquente chez les patients jeunes et en cas de progression rapide de la maladie initiale (360). 106 cas issus du registre norvégien entre 1988 et 2006 ont été étudiés, dont 14 pertes de greffons soit 1,9/100 patients-années. La perte de greffon était significativement plus élevée chez les patients ayant eu une progression rapide de la maladie initiale (6,3 vs 1,3/100 patients-années, $p < 0,001$) (362). En cas de transplantation à partir d'un donneur vivant apparenté, le risque augmenté ou non de récurrence est controversé (360). En dehors de rares cas de glomérulonéphrites rapidement progressives, la récurrence d'une glomérulonéphrite à IgA ne semble pas avoir d'effet délétère sur la survie des greffons à 10 ans (360).

► Hyalinose segmentaire et focale idiopathique (HSF)

Environ 30 % des patients présentent une récurrence d'une HSF idiopathique. Le risque de récurrence approche les 100 % en cas de seconde greffe rénale après échec de greffe suite à une récurrence de l'HSF. Deux tableaux sont habituellement décrits : le plus fréquent est une récurrence précoce caractérisée par une protéinurie massive dès les premières heures post-transplantation rénale. Parfois, la récurrence est plus tardive et se développe insidieusement plusieurs mois ou années post-transplantation. Le risque de récurrence est augmenté chez les patients jeunes et en cas de progression rapide de la maladie initiale. La récurrence d'une HSF post-transplantation est associée à un risque augmenté de perte du greffon rénal. Néanmoins, une HSF primitive ne doit pas être une contre-indication de transplantation mais nécessite d'exposer les risques et conséquences aux patients (360).

► Hyalinose segmentaire et focale familiale ou génétique

Le risque de récurrence est en revanche faible chez les patients porteurs de la mutation NPHS2 mais nécessite des précautions en cas de greffe à partir d'un donneur vivant apparenté (360).

► **Glomérulonéphrite extra-membraneuse idiopathique (GEM)**

Le taux de récurrence se situe entre 30 % et 44 %, sous réserve d'une indication de biopsie rénale variable selon les études. La difficulté supplémentaire est qu'il existe des cas de GEM *de novo* post-transplantation rénale. Le diagnostic de la récurrence se situe entre 2 et 3 ans post-transplantation rénale. Il n'y a pas de facteur de risque de récurrence clairement identifié. Les manifestations cliniques de la récurrence sont modérées, voire absentes (diagnostic histologique sur des biopsies systématiques). L'évolution est variable, parfois progressivement défavorable, mais une diminution spontanée est également possible, jusqu'à une disparition complète. La récurrence ne semble pas associée à un risque augmenté de perte de greffon ou de mortalité (360).

► **Glomérulonéphrite membrano-proliférative (GNMP) Type I et II (maladie à dépôts denses)**

La GNMP est une cause habituelle de glomérulonéphrite récidivante sur le greffon ; le taux de récurrence rapporté est cependant variable entre 27 % et 65 %. La récurrence est associée à une évolution défavorable du greffon. On distingue aujourd'hui les 2 entités et la GNMP de type II ou maladie à dépôts denses aurait un risque plus élevé de récurrence. Différentes présentations histologiques et immunologiques sont décrites (facteur néphritique circulant –C3Nef, hypocomplémentémie, déficit en facteur H, I, cofacteurs de la coagulation...) et nécessitent un avis spécialisé qui sera exposé au patient (360).

► **Glomérulonéphrite lupique**

Le taux de récurrence est relativement variable selon les auteurs ; faible < 5 %, autour de 10 % ou encore entre 30% et 54 % (361). Ces différences peuvent être expliquées par les indications variables de ponction biopsie rénale, les durées de suivi observées ou encore les différentes techniques d'analyse des biopsies rénales. La récurrence entraîne habituellement des lésions histologiques modérées et l'impact clinique apparaît limité sur la survie des greffons.

Contreras *et al.* ont rapporté l'évolution de 6 850 patients transplantés rénaux secondaires à une glomérulonéphrite (GN) lupique entre 1987 et 2006 (363). Le taux de récurrence au cours du suivi était de 2,44 % (167 cas) ; le délai post-greffe était variable dès les premières semaines et jusqu'à 16 ans, majoritairement dans les 10 premières années. Les facteurs de risque de récurrence étaient la race noire (OR 1,88 IC₉₅ % 1,37-2,57), le genre féminin (OR 1,7 IC₉₅ % 1,05-2,76) et l'âge < 33 ans (OR 1,69 IC₉₅ % 1,23-2,31). La récurrence d'une GN lupique était associée à un risque augmenté de perte de greffon d'un facteur 4 (HR 4,09 IC₉₅ % 3,41-4,92) par rapport au groupe contrôle sans rejet aigu. Le risque de perte du greffon attribuable à la récurrence d'une GN lupique était estimé à 7 % contre 43 % attribuable au rejet aigu.

Il peut exister un syndrome des anti-phospholipides associé à une glomérulonéphrite lupique avec un risque de thrombose et de perte de greffon précoce. Un dépistage pré-transplantation rénale est recommandé pour sélectionner les patients lupiques, qui tireront un bénéfice d'une anticoagulation spécifique (361).

► **Glomérulonéphrite à IgA secondaire à un purpura rhumatoïde (maladie de Henoch-Schönlein)**

La récurrence histologique apparaît fréquente dans 69 % des cas (9/13 des cas français suivis par biopsie systématique) (364).

Une étude multicentrique franco-belge (365) a permis d'analyser une cohorte de 43 patients transplantés avec un diagnostic formel de GN à IgA dans le cadre d'une maladie de Henoch-Schönlein. La survie des patients était de 98 %, de 95 % et de 95 % à 5, 10, et 15 ans, respectivement. La survie des greffons était de 84 %, de 66 %, et de 56 % à 5, 10, et 15 ans, respectivement. La récurrence clinique est survenue chez 5 patients. Trois patients ont perdu leur greffon secondaire à la récurrence entre 19 et 96 mois post-transplantation, dont 2 ont présenté des signes systémiques de la maladie. Le risque actuariel de survenue d'une récurrence est de 2,5 % et

de 11,5 % à 5 et 10 ans, respectivement. Le risque actuariel de perte de greffon secondaire à la récurrence est de 2,5 % et de 7,5 % à 5 et 10 ans, respectivement. La sévérité de la maladie initiale n'influait pas l'évolution post-transplantation.

► **Amylose**

Une étude multicentrique française (366) a analysé 59 patients transplantés secondaires à une amylose AA. Le risque de récurrence était de 14 %, la récurrence étant survenue en moyenne à 118 mois (99-223) après transplantation. La survie des patients à 5 et 10 ans était diminuée par rapport à un groupe contrôle (n = 177), 82,5% [67,8–90,9] vs 94,2 % [89,1–97] à 5 ans, p = 0,028 et 61,7% [41,2–77] vs 83,4 % [75,6–89,6] à 10 ans, p = 0,013, respectivement). En revanche, il n'existait pas de différence de survie des greffons censurée des décès. Les causes de décès étaient cardio-vasculaires (9/21 cas) et infectieuses (9/21 cas). L'analyse multivariée des facteurs de risque de décès retenait la récurrence, l'amylose AA (ORa = 14,4, p = 0,01) et l'âge (ORa par année de plus = 1.06, p = 0,03).

Pour mémoire, le risque de récurrence d'une amylose AA secondaire à une fièvre familiale méditerranéenne est possible mais l'administration précoce de Colchicine^R permet de prévenir ce risque (361).

L'amylose AL connaît des progrès thérapeutiques, comme le rapportent F. Bridoux *et al.* (367) à partir de 2 séries de 19 et 22 patients transplantés rénaux secondaires à une amylose AL. Cette étude permet de retenir une récurrence de la maladie dans 10 à 22 % des cas. Aucune perte de greffon n'est liée à la récurrence. Dans tous les cas, la perte des greffons est due au décès du patient de cause cardio-vasculaire ou infectieuse.

► **Maladie à dépôts de chaînes-légères (LCDD)**

Le risque de récurrence est important et une réponse hématologique optimale pré-transplantation est nécessaire. Seuls quelques cas sont rapportés dans la littérature (361).

► **Glomérulonéphrite fibrillaire/immunotactôïde**

Seuls quelques cas sont rapportés dans la littérature (361).

► **Glomérulonéphrite associée à une cryoglobulinémie mixte**

Peu de cas sont décrits et il est difficile de distinguer les cas de récurrence à proprement parler, des cas découverts après la transplantation mais décrits comme récurrences. Les cas liés au VHC vont désormais bénéficier de nouveaux traitements (361).

► **Néphropathie diabétique**

Il est difficile d'apprécier le taux de récurrence dans la littérature. On peut noter la survenue d'une récurrence après, en moyenne, 7 ans post-transplantation. Une étude récente montre que les lésions histologiques d'une récurrence de néphropathie diabétique sont associées au niveau de l'équilibre glycémique (HbA1c >7% vs ≥ 7%) (368).

► **Micro-vascularites (Wegener, microvascularites à ANCA ou pauci-immune)**

Le risque de récurrence est approximativement de 6 %, survenant dès les premières semaines ou plusieurs années après transplantation, en moyenne à 31 mois (369). 60 % des rechutes sont rénales avec ou sans manifestations extra-rénales, 40 % sont préliminairement extra-rénales (369). Le type d'ANCA, le taux d'ANCA lors de la transplantation, la durée de la maladie initiale, la durée de la dialyse, le type de donneur ne semblent pas influencer le risque de récurrence. À 10 ans, la perte de greffon rénal liée à une récurrence apparaît faible (2/102 cas) (369). Les études des registres UNOS et ERA-EDTA ne montrent pas de différence de survie du patient et du greffon chez les patients transplantés dans le cadre d'une microvascularite (361). En revanche, le délai à respecter au décours d'une microvascularite pour une indication optimale de transplantation rénale

n'est pas clairement déterminé. Compte tenu d'un taux élevé de mortalité dans l'année suivant la rémission clinique d'une microvascularite, il est raisonnable de différer l'indication de greffe de quelques mois, ce d'autant que l'immunosuppression réalisée dans le cadre de la microvascularite a été forte et prolongée (361).

► Sarcoïdose

Une étude multicentrique française (370) a permis d'étudier 18 patients transplantés rénaux dont 10 avaient une insuffisance rénale liée à la sarcoïdose. Au cours du suivi (médiane 42 mois), 5 patients (27 %) ont présenté une récurrence, dont 3 avec atteinte rénale. Le risque de récurrence était précoce (médiane 13 mois) et les facteurs de risque d'une récurrence étaient l'atteinte rénale initiale liée à la sarcoïdose et un délai plus court entre la dernière manifestation et la transplantation rénale (370).

3.5 Éléments à transmettre en cas de décision de non inscription sur la liste d'attente

L'objectif de cette section est d'identifier les éléments à transmettre au patient et aux médecins qui le suivent en cas de décision de non inscription sur la liste d'attente par une équipe de transplantation, afin de favoriser un recours auprès d'une seconde équipe de transplantation.

3.5.1 Réglementation

Certains pays ont une réglementation spécifique en vue d'un second avis. Toutefois, aucune réglementation identifiée ne précise les éléments à transmettre en cas de décision de non inscription sur liste d'attente.

En cas de désaccord avec la décision prise par une équipe de transplantation, la possibilité d'un second avis auprès d'une autre équipe est possible, comme la réglementation suédoise le permet (105).

Les règles britanniques relatives à la sélection des patients en vue d'une transplantation rénale prévoient une procédure d'appel de la décision, tout d'abord auprès de l'équipe multidisciplinaire du centre où le patient souhaite être inscrit, puis en cas de maintien de la décision initiale auprès d'un autre centre de transplantation pour réévaluation (113). Les règles de sélection des patients en vue de l'inscription sur liste reconnaissent que les contre-indications telles que définies au Royaume-Uni peuvent exclure un petit groupe de patients qui seraient autrement jugés éligibles à la greffe. Dans ce cas, si l'équipe multidisciplinaire estime que le patient est injustement écarté de la liste d'attente au regard des critères de sélection définies par la réglementation britannique, le responsable de cette équipe peut faire appel auprès du *Kidney Advisory Group Appeals Panel* afin que celui-ci détermine si les patients présentant les mêmes caractéristiques que ce patient devraient être inscrits sur liste (113).

3.5.2 Recommandations de bonne pratique

Le document de consensus australien considère que tout patient ayant été considéré inéligible à la transplantation a le droit de recourir à un second avis. Les médecins doivent faciliter ce second avis en donnant accès au dossier médical et aux résultats des examens et investigations réalisés (63). Toutefois, les éléments à transmettre ne sont pas précisés.

Il n'a pas été identifié d'autres publications sur les éléments à transmettre en cas de décision de non inscription.

3.5.3 Enquête des États Généraux du Rein

Aucun commentaire libre de l'enquête réalisée en France en 2012, dans le cadre des États Généraux du Rein (n = 2 274) ne permet de donner des éléments sur les attentes des patients concernant un second avis en cas de décision de non inscription (n = 2).

3.6 Conclusion de l'analyse de la littérature

Attentes et préférences des patients

Des enquêtes qualitatives françaises ou étrangères réalisées auprès de patients et de leur famille mettent en évidence les besoins d'information des patients présentant une maladie rénale chronique (185-187) (revues de synthèse d'enquêtes qualitatives, niveau de preuve 4). Ces besoins vont au-delà des informations spécifiques au parcours d'accès à la liste d'attente. Ceux-ci concernent :

- les connaissances générales relatives à la maladie rénale ;
- la gestion de leur mode de vie ;
- les soins auto-administrés (ex. régimes alimentaires et restrictions hydriques éventuelles, surveillance cutanée) ;
- la préparation en fin de vie ;
- les réactions face aux opinions et expériences d'autrui.

Concernant plus spécifiquement le parcours d'accès à la liste d'attente de greffe rénale, les patients souhaitent être informés avec des données factuelles et avoir le temps d'échanger avec les professionnels avant qu'une décision soit prise. Les informations souhaitées concernent les différentes options thérapeutiques, le déroulement du parcours d'accès à la liste et le fonctionnement de cette dernière, ainsi que les manières possibles d'aborder avec ses proches l'option de transplantation avec donneur vivant (187, 191, 192). Lorsque l'équipe médicale refuse d'orienter un patient vers la greffe, les patients souhaitent que les raisons en soient précisées (191) (revues de synthèse d'enquêtes qualitatives, niveau de preuve 4).

En France, les patients se sentant très bien informés sont moins nombreux concernant la transplantation préemptive et la transplantation avec donneur vivant que concernant la greffe avec donneur décédé. Plus de la moitié d'entre eux ne se sentent pas « très bien informés » (49, 50) (enquête descriptive, niveau de preuve 4).

Les informations souhaitées sont variables d'un patient à un autre, notamment en ce qui concerne les données chiffrées relatives aux bénéfices ou risques des différentes options thérapeutiques (192, 193) (études transversales, niveau de preuve 4).

En France, le recueil du consentement de patient, tant pour réaliser les examens du bilan prétransplantation que pour l'inscription sur liste d'attente, est réglementaire (cf. section 2.2.1).

Des enquêtes mettent en évidence de nombreux facteurs à l'origine du refus de certains patients de s'engager vers un parcours de greffe (194-196). Après ajustement multivarié, les facteurs indépendants associés à une attitude négative envers la greffe sont l'avancée en âge, la perception que son état de santé va s'améliorer sous dialyse d'ici un an, la rencontre avec plusieurs patients en échec de greffe et la peur de l'intervention chirurgicale (196) (une étude transversale, niveau de preuve 4).

Qui, quand, comment informer

Patients concernés par l'information relative à la transplantation rénale

Les enquêtes de pratiques montrent qu'en Europe, près d'un patient sur deux avec MRC stade 5 s'est senti très impliqué dans le choix du traitement de suppléance, alors que près d'un sur deux exprime explicitement ne pas avoir eu le choix ou ne savait pas qu'une alternative existait (224).

En Grande-Bretagne, il est recommandé d'informer sur l'ensemble des traitements de suppléance, dont la transplantation :

- avant la première dialyse, tous les patients avec IRC de stade 5 et de stade 4 avec MRC évolutive (patients avec un DFG < 30 ml min/1,73m² et détérioration rapide définie comme une réduction du DFG estimé > 5 ml/min/1,73 m² par an ou > 10 ml/min/1,73 m² sur 5 ans (203) ;
- les patients en IRCT arrivés en urgence ou sans contact antérieur avec un néphrologue (203) ;
- les patients transplantés présentant une défaillance du greffon nécessitant d'envisager un retour en dialyse ou une seconde greffe (205).

Étapes d'information

Plusieurs étapes d'information sont signalées dans la littérature pour permettre au patient de prendre des décisions éclairées avec le professionnel de santé, en vue de l'accès à la liste d'attente.

- L'information avant la première dialyse

La participation à un programme de dépistage précoce de la maladie rénale ou l'information relative à la transplantation 12 mois ou plus avant la première dialyse, est un facteur indépendant associé positivement à une inscription préemptive sur la liste d'attente de transplantation rénale, comparativement à une information délivrée moins de 12 mois avant la première dialyse (2 études américaines, niveau de preuve 2) (214, 217).

Le nombre de patients, éligibles à une transplantation, orientés vers une équipe de transplantation pourrait être supérieur pour les patients ayant bénéficié d'un programme d'éducation thérapeutique avant le traitement de suppléance, comparativement à un groupe contrôle sans ETP (1 étude américaine, niveau de preuve 4) (218).

- L'information dans les 6 semaines suivant la première dialyse

La perception par le patient d'avoir été informé, ainsi que l'information relative à la transplantation avec donneur vivant ou décédé avant ou dans les 6 semaines qui suivent la première dialyse sont des facteurs indépendants associés positivement à l'inscription sur liste ou à l'accès à la greffe avec donneur vivant. Des différences de genre sont observées après ajustement sur différentes covariables, les femmes étant plus à risque d'être considérées comme ayant décliné l'information, comme étant trop âgées ou en contre-indication médicale, toutes choses égales par ailleurs comparativement aux hommes (2 études américaines, niveau de preuve 2) (212, 216).

- L'information au début et tout au long du bilan prétransplantation

Le délai d'orientation vers une équipe de transplantation, ainsi que la durée du bilan prétransplantation, pourraient être réduits de plusieurs mois pour les patients ayant bénéficié d'un programme d'éducation thérapeutique avant le traitement de suppléance lorsqu'il est associé à un suivi trimestriel par un néphrologue et un coordinateur de greffe tout au long du bilan prétransplantation ou par un programme d'éducation thérapeutique proposé en début de bilan prétransplantation, comparativement à un groupe contrôle sans ETP (2 études américaines, niveau de preuve 4) (218, 219).

Modalités de délivrance de l'information et d'accompagnement du patient

Sur avis d'experts, plusieurs recommandations précisent les modalités de délivrance de l'information du patient en vue de l'accès à la transplantation (205-207) (cf. § « Recommandations » ci-dessus).

- Accompagnement au travers d'un programme d'éducation thérapeutique

Les programmes d'éducation thérapeutique présentant la transplantation rénale, délivrés avant ou après le premier traitement de suppléance, ont été évalués par des études comparatives de faible niveau de preuve. Ils pourraient permettre d'augmenter le nombre de patients orientés vers les équipes de transplantation, de réduire le délai de réalisation des bilans de prétransplantation et d'augmenter le nombre de transplantations préemptives (3 études américaines, 1 étude turque, niveau de preuve 4) (218, 219, 221, 222).

Les programmes d'éducation thérapeutique autorisés par les ARS en France et dont l'un des objectifs concerne le choix d'un traitement de suppléance sont peu nombreux et ne comportent pas tous un volet relatif à la transplantation rénale.

- Accompagnement par une équipe multidisciplinaire et adaptation aux disponibilités des patients

La délivrance d'une information par une équipe multidisciplinaire proposée le samedi une fois tous les 2 mois pourrait permettre d'augmenter le nombre de personnes informées et le nombre de transplantations avec donneurs vivants, comparativement à une information délivrée en semaine par une équipe infirmière (1 étude britannique, niveau de preuve 4) (220).

- Accompagnement par un travailleur social

L'effet des séances d'information animées par un travailleur social sur la capacité du patient à rechercher un donneur vivant a été évalué en comparaison aux soins habituels ou à une information par vidéo. Il n'a pas été observé de différence significative entre les groupes. 58 % des patients ont initié une discussion supplémentaire ou engagé une recherche effective d'un donneur vivant dans le groupe de patients accompagnés par un travailleur social (210) (niveau de preuve 4).

- Accompagnement par un patient-ressource

L'effet sur le franchissement des patients tout au long du parcours d'accès à la liste d'attente, d'un accompagnement par un patient-ressource préalablement formé a été évalué par un essai contrôlé, randomisé, en grappes. Il n'a pas été observé de différence significative entre les groupes. 3,5 / 7 étapes ont été franchies en moyenne dans le groupe accompagné (niveau de preuve 4) (209).

Des difficultés de recrutement des patients pour suivre ces séances d'information sont signalées dans plusieurs études (209, 210).

Contenu de l'information

La quantité d'information à délivrer est importante, mais aucune étude n'a évalué l'efficacité d'un contenu par rapport à un autre pour améliorer l'accès à la liste d'attente ou à la transplantation. Les recommandations proposées sont donc toutes fondées sur des avis d'experts, et insistent sur le fait que l'information nécessite d'être personnalisée, et adaptée aux différentes étapes du parcours d'accès à la liste d'attente.

Cette information concerne :

- les bénéfices et risques des différentes options thérapeutiques, sur l'espérance de vie, la qualité de vie, la morbi-mortalité et les contraintes liées aux traitements et suivi médical ;
- les conséquences de la maladie et des traitements : conséquences fonctionnelles (autonomie dans la vie quotidienne), sociales, professionnelles et financières ;

- le déroulement du parcours lui-même (prise de rendez-vous, examens à réaliser, etc.).

Données relatives à la survie, à la qualité de vie et aux risques

Toute population avec MRC de stade 5 avec traitement de suppléance

- Par rapport à la dialyse

Par rapport à la dialyse, la transplantation rénale augmente l'espérance de vie, après une phase de surmortalité postopératoire (238) (niveau de preuve 2).

L'augmentation de l'espérance de vie est significative dès la première année post-transplantation dans les études de cohortes comparant les patients dialysés (toute technique confondue) aux patients transplantés (238). L'espérance de vie est augmentée chez les patients transplantés comparés aux patients dialysés inscrits sur liste de transplantation, cette augmentation restant vraie après appariement des cohortes (études internationales) (244). En France, on observe une surmortalité des patients dialysés inscrits sur liste, comparés aux patients transplantés, cette surmortalité augmentant rapidement avec le temps passé en dialyse (246) (niveau de preuve 2).

Certaines études non ajustées ont mis en évidence une réduction de la survenue d'événements cardio-vasculaires après transplantation, comparativement à la dialyse (infarctus du myocarde, AVC, insuffisance cardiaque) (niveau de preuve 4) (238). Dans la seule étude ajustée d'effectif important, aucune association n'a été retrouvée entre insuffisance cardiaque et transplantation (patients diabétiques) (niveau de preuve 2) (238). Les hospitalisations secondaires aux infections semblent réduites chez les patients transplantés, comparés aux patients dialysés (études convergentes, niveau de preuve 4), alors que les études sont divergentes concernant les hospitalisations toutes causes (238).

En France, les scores de qualité de vie sont plus élevés chez les patients transplantés que chez les patients dialysés ; les scores de qualité de vie après transplantation rénale se rapprochent de ceux de la population générale (niveau de preuve 4).

La fertilité serait améliorée d'un facteur 4 après transplantation rénale comparativement aux patientes dialysées (niveau de preuve 4) (272, 371).

- Autres données

En France, 1,8 % des patients greffés sont décédés en 2013 (niveau de preuve 2) (10). Les 3 principales causes de décès sont cardio-vasculaires (18 % - 30 %), infectieuses (22 % ; 26 %) et néoplasiques (7 % - 18 %), respectivement à un an (283) ou au cours des 10 premières années post-transplantation (décès avec greffon fonctionnel) (281) (données internationales, niveau de preuve 2). Le risque de cancer est augmenté dans la population dialysée d'un facteur 1,5 et dans la population transplantée d'un facteur 3,5 par rapport à la population générale appariée (niveau de preuve 4) (249, 250). Les cancers viraux induits sont augmentés après transplantation rénale. Les cancers cutanés représentent la première cause de cancer post-transplantation. Après un suivi médian de 4 ans, l'incidence cumulée d'un cancer après transplantation est de 15 pour 1000 patients-années (niveau de preuve 2) (287).

Après transplantation rénale, les 2 principales causes des pertes de greffons sont le rejet et le décès, constituant respectivement 45 % et 38 % des pertes de greffons (niveau de preuve 2) (281).

En France, le rapport annuel de l'ABM indique la survie des greffons (décès inclus) ; la médiane de survie des greffons est de 14 ans sur la cohorte 1993-2013. Sur 100 patients greffés entre 1993 et 2012 (âge médian : 51 ans), 91 étaient en vie avec un greffon fonctionnel 1 an après la transplantation, 80 dans les 5 ans, 63 dans les 10 ans (77 en cas de donneur vivant et 62 en cas de donneur décédé) et 48 dans les 15 ans (niveau de preuve 2) (7).

Les risques chirurgicaux liés aux anastomoses vasculaires sont rares mais péjoratifs. Les autres risques peuvent bénéficier de reprise(s) chirurgicale(s), le cas échéant (300, 301).

Le risque d'apparition de diabète en post-greffe rénale a été évalué à 9,6 % (données américaines, niveau de preuve 4) (294).

Population âgée

- Par rapport à la dialyse

Par rapport à la dialyse, la transplantation rénale augmente l'espérance de vie moyenne des patients âgés de 65 ans et plus (âge moyen 70 ans) d'environ 4 ans, comparativement aux patients dialysés inscrits sur liste d'attente (niveau de preuve 2) (242, 302).

Les comorbidités associées à l'âge et le type de greffon ont un impact sur la durée pour atteindre un bénéfice de survie post-transplantation, comparativement à la dialyse. La transplantation à partir d'un donneur vivant limite la surmortalité immédiate post-transplantation rénale et permet un gain immédiat chez les patients de plus de 65 ans à risque cardio-vasculaire faible ou intermédiaire (1 comorbidité) (niveau de preuve 2) (302). Le gain de survie des patients de plus de 65 ans avec 2 comorbidités cardiovasculaires, transplantés avec un greffon standard de patient décédé, ne s'observe qu'après la fin de la première année par rapport aux patients inscrits dialysés (302).

Une étude norvégienne confirme l'augmentation de l'espérance de vie chez les patients greffés comparativement aux patients inscrits dans une population d'âge compris entre 70 et 81 ans (niveau de preuve 4) (304). Sur la période 2000-2005, la médiane de survie post-transplantation est de 6,7 ans. 8 % des patients de plus de 70 ans greffés décèdent au cours des 6 premiers mois post-greffe. Le bénéfice de survie débute 2,5 ans après la greffe.

- Autres données

La survie des patients âgés (65-84 ans) post-transplantation rénale est diminuée par rapport aux patients plus jeunes, ce qui est également le cas en population générale, mais la survie des greffons censurée des décès est identique (niveau de preuve 2) (7, 307).

Le risque de décès dans les 30 jours post-greffe est faible pour tous les groupes d'âge (60-69 ans : 1,4 %, 70-79 ans : 1,5 % ; ≥ 80 ans : 1,5 % ; NS) (306).

Le taux de survie des patients transplantés entre 70 à 84 ans est de 90 % à 1 an, 65 % à 5 ans et 29 % à 10 ans (niveau de preuve 2) (167, 307).

Le taux de survie des patients ≥ 80 ans est plus faible : 85 % à 1 an et 73% à 2 ans. Les causes de décès ne différaient pas proportionnellement à celles des patients transplantés de 60 à 79 ans (niveau de preuve 2) (306).

La proportion des patients de plus de 60 ans augmente de manière constante depuis les années 1990. Les plus de 60 ans représentent environ 1 patient inscrit sur 3 en France et les plus de 65 ans près d'1 patient sur 5 aux États-Unis. Les patients inscrits de plus de 80 ans restent exceptionnels (0,3 % des patients inscrits aux États-Unis) (167, 307). Malgré l'élargissement des indications aux profils à plus haut risque, la survie des patients transplantés de plus de 65 ans s'est améliorée de manière constante dans toutes les tranches d'âge depuis 1990. Elle dépend du type de greffon. Pour les patients transplantés entre 2006 et 2011, la survie à 3 ans en cas de donneur décédé (donneur vivant) est de 84 % (91 %) pour les patients de 65 à 69 ans au moment de la transplantation, de 81 % (90 %) de 70 à 74 ans, de 79 % (86 %) de 75 à 80 ans et de 70 % (87 %) si âge ≥ 80 ans (niveau de preuve 2, n = 30 207 ≥ 65 ans) (167).

La principale cause de perte de greffon est le décès du patient (niveau de preuve 2) (7). En France, la survie des greffons à 10 ans, non censurée des décès, pour les patients âgés de 61-70 ans est de 51 % (vs 65 % pour les patients âgés de 18 à 60 ans) selon les données de l'ABM. Aux États-Unis, les patients décédés transplantés entre 70-84 ans avaient un greffon fonctionnel dans 67 % des cas vs 29 % ou 53 % chez les sujets décédés transplantés entre 35-49 ans ou 50-69 ans respectivement (167, 307).

Pour les patients de 65 ans et plus, 9 % d'entre eux risquent plus de 120 jours d'hospitalisation en excès au cours de la première année post-transplantation par rapport à la durée d'hospitalisation pré-greffe. Les facteurs de risque d'une évolution défavorable (décès ou hospitalisation de plus de 4 mois) sont l'âge, la durée de dialyse pré-transplantation, une néphropathie diabétique ou hypertensive, une cardiopathie congestive et la durée d'hospitalisation dans l'année pré-transplantation (niveau de preuve 4) (317).

Population obèse

- Par rapport à la dialyse

Par rapport à la dialyse, la transplantation rénale augmente l'espérance de vie de la population obèse après une phase de surmortalité postopératoire. La réduction du risque de mortalité à 1 an des patients obèses greffés (IMC ≥ 40 kg/m²) est de 48 % par rapport aux patients obèses (IMC ≥ 40 kg/m²) dialysés et inscrits sur liste (niveau de preuve 2, données américaines) (172).

- Autres données :

Comparativement aux patients non obèses, l'obésité (IMC > 30 kg/m²) :

- n'est pas associée à une augmentation du risque de mortalité ou de perte de greffon si l'on considère les transplantations réalisées depuis les années 2000 (méta-analyse d'études observationnelles, niveau de preuve 4) (320).
- est associée à un risque de reprise retardée du greffon (mais pas de rejet aigu), augmenté de 41 % (niveau de preuve 4) (320) et à un risque de complications chirurgicales de paroi, augmenté de 4 % (niveau de preuve 4) (326).

Population diabétique

- Par rapport à la dialyse

Par rapport à la dialyse, la transplantation rénale augmente l'espérance de vie des patients diabétiques après une phase de surmortalité postopératoire. Dans une étude américaine déjà ancienne, l'espérance de vie calculée à partir de l'inscription sur liste était supérieure à 20 ans chez les patients diabétiques greffés de 20 à 59 ans vs 8 ans chez les patients diabétiques inscrits non greffés du même âge. La différence d'espérance de vie était seulement de 3 ans pour les patients âgés entre 60 et 74 ans (niveau de preuve 2, données américaines) (242).

- Autres données

Un diabète est associé à une augmentation du risque de mortalité toute cause confondue et de mortalité cardio-vasculaire, comparativement aux patients non diabétiques. Toutefois, la mortalité post-greffe à 5 ans a été réduite de moitié entre les périodes d'inclusion 1996-2002 et 2003-2007 (données monocentriques américaines, niveau de preuve 4) (336). La survie post-transplantation rénale des patients diabétiques est diminuée par rapport aux patients non diabétiques mais la survie des greffons censurée des décès est identique après exclusion des complications survenant la première année (données américaines, niveau de preuve 4) (294).

Le taux de survie des patients transplantés, diabétiques *versus* non diabétiques est respectivement de 80 % vs 85 % à 5 ans et 52 % vs 71 % à 10 ans (niveau de preuve 2, données danoises) (332).

Pour les patients diabétique de type 1 ayant moins de 2 ans de dialyse, les meilleures stratégies de transplantation sont représentées par la double transplantation rein-pancréas et la transplantation rénale préemptive à partir d'un donneur vivant (données américaines, niveau de preuve 4) (337).

Population transplantée rénale 'rang de greffe ≥ 2'

- Par rapport à la dialyse

Par rapport à la dialyse après perte de greffon, la retransplantation rénale augmente l'espérance de vie des patients (343), même pour une transplantation de rang =3 (348), après une phase de surmortalité dans le premier mois post-greffe (342). Une étude canadienne antérieure aux années 2000 ne retrouvait pas de bénéfice chez les patients de plus de 60 ans (342). Une étude américaine ne montrait pas de bénéfice de la retransplantation avec greffons à critères élargis, comparativement aux patients dialysés inscrits sur liste après perte de greffons (343) (niveau de preuve 4).

- Autres données

La survie des greffons est diminuée en cas de retransplantation et influencée par de multiples facteurs immunologiques et chirurgicaux (346). Une retransplantation rénale n'est pas associée à une augmentation du risque de mortalité par rapport aux patients transplantés de rang =1 (dont données françaises, niveau de preuve 4) (344, 348).

Population infectée par le VHC

- Par rapport à la dialyse

Par rapport à la dialyse, la transplantation rénale augmente l'espérance de vie de la population infectée par le VHC (méta-analyse d'études observationnelles, niveau de preuve 4) (351).

- Autres données

Le risque relatif de développer un diabète post-transplantation rénale est augmenté d'un facteur proche de 4 en cas d'infection par le VHC (méta-analyse d'études observationnelles, niveau de preuve 4) (352).

Le risque relatif de développer un hépatocarcinome post-transplantation est augmenté d'un facteur proche de 7 en cas d'infection par le VHC (6,5 pour 100 000 personnes années) (353).

Les nouveaux antiviraux pourraient permettre de modifier ces résultats (354).

Population infectée par le VHB

- –Par rapport à la dialyse

Aucune étude n'a été identifiée comparant les patients avec infection par le VHB transplantés *versus* dialysés inscrits sur liste d'attente.

- Autres données

Alors qu'une méta-analyse de 6 études observationnelles publiée en 2005 (355) avait montré un risque augmenté de perte de greffon et de mortalité post-transplantation rénale en cas d'infection par le VHB par rapport à la population non infectée, les données plus récentes ne montrent pas d'impact de l'infection sur l'évolution post-greffe (356). L'arrivée des antiviraux actifs sur le VHB peut expliquer la différence de résultats.

Population infectée par le VIH

Près de 250 cas sont désormais rapportés dans la littérature. Les cas répondent à des critères stricts de bon contrôle de l'infection virale : charge virale indétectable à l'inclusion et nombre de lymphocytes T CD4+ supérieur à 200/mm³, sous traitement antiviral stable (357) (niveau de preuve 4).

- Par rapport à la dialyse

Un seul suivi d'une série de cas (n = 107) a comparé la survie à 5 ans des patients infectés par le VIH transplantés *versus* dialysés inscrits sur liste, sans bénéfice de la greffe rénale.

- Autres données

La survie des patients transplantés infectés par le VIH à 1 et 3 ans se situe entre celle d'une population transplantée âgée de plus de 65 ans et celle de l'ensemble de la population transplantée (357). Le risque de rejet aigu à 1 an est augmenté par rapport à la population non infectée (31 % à 1 an) dans une étude américaine (357), mais comparable à celui observé dans la population non infectée (15%) dans une étude française (358) (niveau de preuve 4).

MRC secondaire à une glomérulonéphrite

- Risques de récurrence post-transplantation rénale -

Le patient devrait être informé des risques (et conséquences) de récurrence d'une glomérulonéphrite par l'équipe de transplantation rénale pour une décision médicale partagée.

Le risque de récurrence est souvent variable pour chaque maladie.

Une récurrence n'implique pas une augmentation du risque de perte du greffon rénal (cas des glomérulonéphrites primaires à dépôts d'IgA, glomérulonéphrites extra-membraneuse).

Le risque de récurrence d'une glomérulonéphrite de type hyalinose segmentaire et focale idiopathique survient dans environ 30% des cas et est associé à un risque augmenté de perte de greffon rénal (niveau de preuve 4) (360).

Éléments à transmettre en cas de décision de non inscription sur liste d'attente

Aucun article identifié n'a précisé les éléments à transmettre en cas de décision de non inscription sur liste d'attente, mais plusieurs publications prévoient un second recours possible auprès d'une autre équipe de transplantation.

3.7 Avis du groupe de travail

Attentes et préférences du patient

Le groupe de travail souligne le fait que les attentes des patients sont, par nature, très différentes d'un patient à l'autre et nécessitent d'être discutées avec chaque patient, notamment au regard de ce qu'il attend de la transplantation en termes d'amélioration de sa qualité de vie. Certains membres du groupe de lecture attendent des professionnels qu'ils ne portent pas de jugement de valeur *a priori* sur les capacités de compréhension des patients.

L'influence des discussions avec d'autres patients peut être positive ou négative, selon le vécu du patient avec qui les échanges ont lieu. Plusieurs membres du groupe de travail ou de lecture soulignent le rôle des associations d'usagers dans le cadre de cette information. Pour certains d'entre eux, l'organisation de ces échanges devrait relever des patients eux-mêmes.

Certains membres du groupe de travail souhaitent qu'il soit indiqué aux patients qui refusent de s'engager dans un parcours d'accès à la liste d'attente qu'ils peuvent à tout moment changer d'avis. Le groupe de lecture fait remarquer que la réciproque est vraie : tout patient engagé dans le bilan prétransplantation ou inscrit peut refuser d'être greffé (Article L1111-4 du Code de la santé publique).

Au cours des échanges avec le patient, lorsque ce dernier refuse d'être orienté vers un parcours d'accès à la greffe, les professionnels devraient s'assurer que ce refus ne repose pas sur une information inadéquate ou sur une compréhension incomplète ou erronée de l'information.

Quand informer ?

Les débats ont souligné l'importance d'un dispositif d'annonce précoce lorsqu'un traitement de suppléance est envisagé, incluant une consultation médicale, mais aussi un accompagnement par les professionnels paramédicaux et des programmes d'éducation thérapeutique des patients en vue de favoriser des décisions partagées avec le patient. La question de la coordination entre

professionnels est également importante. Toutefois, la proposition d'une réunion de concertation pluriprofessionnelle systématique ne fait pas l'unanimité. Le groupe pourrait proposer les situations dans lesquelles une décision pluriprofessionnelle serait nécessaire (cas de doute, cf. ci-dessous).

Il est rappelé que le dispositif d'annonce ne comprend pas seulement le parcours d'accès à la greffe (objet de cette recommandation), mais également les autres parcours possibles (dialyses, traitement conservateur). Un traitement conservateur peut être poursuivi ou initié chez les patients pour lesquels un traitement de suppléance n'est pas envisagé (contre-indication définitive à la transplantation, contre-indication médicale à la dialyse, refus du patient des techniques de suppléance). Il a pour but de ralentir, voire de stabiliser la progression de l'insuffisance rénale tout en contrôlant les complications liées au syndrome urémique. Il peut permettre de maintenir la survie pendant une période plus ou moins longue. Le groupe de lecture fait remarquer que le traitement conservateur peut également être proposé lorsque tel est le choix du patient ou du néphrologue, considérant que le bénéfice du traitement de suppléance ne sera pas supérieur compte tenu du contexte général du patient, notamment en termes de qualité et de quantité de vie.

Au-delà de l'information précoce, qui relève du néphrologue référent, l'information délivrée devrait être actualisée tout au long du parcours d'accès à la liste d'attente, notamment chaque fois qu'un résultat de bilan prétransplantation nécessite de prendre de nouvelles décisions avec le patient.

Des étapes d'informations distinctes sont bien identifiées et relèvent de professionnels différents : le néphrologue référent et son équipe en phase de présuppléance ou lorsque le patient est déjà dialysé et l'équipe de transplantation, conjointement avec le néphrologue référent, dès que le patient lui est adressé. Celle-ci peut être sollicitée pour informer le patient de manière précoce avant bilan prétransplantation ou à l'issue de celui-ci, en fonction des situations cliniques.

Qui informer ?

Un débat existe concernant le profil des patients qui relèvent d'une information relative aux traitements de suppléance : est-ce tous les patients de stade 4 ou seulement ceux susceptibles d'évoluer vers le stade 5 (environ 1 patient sur 4 de stade 4) ? Le groupe de travail reconnaît la difficulté à anticiper de manière fiable le moment où le traitement de suppléance, notamment la transplantation, deviendra nécessaire. Toutefois, les délais de préparation à la dialyse ou ceux nécessaires à la réalisation du bilan prétransplantation et à l'attente d'un greffon nécessitent d'être pris en compte, notamment en vue de favoriser les greffes préemptives.

En l'état des connaissances, il y a toutefois consensus pour considérer que dès que le patient est informé de l'évolution probable de sa maladie vers le stade terminal de l'insuffisance rénale (maladie rénale chronique évolutive et irréversible), il est nécessaire qu'il soit informé de l'ensemble des alternatives : transplantation rénale avec donneur vivant ou donneur décédé et différents types de dialyse et traitement conservateur. Cette information est fournie de manière optimale au cours du stade 4. Si celle-ci n'a pas été délivrée au stade 4, il est nécessaire de la délivrer au stade 5, que le patient soit ou non dialysé, sauf contre-indication formelle à la transplantation. Pour les patients déjà dialysés, les professionnels ne souhaitent pas que seuls les patients dialysés en urgence reçoivent à nouveau l'information : ils souhaitent que tous les patients susceptibles d'être orientés vers la greffe (urgence ou non) la reçoivent.

Pour cibler la population devant bénéficier de cette information précoce sur les différents traitements de suppléance, notamment afin de permettre une inscription préemptive sur liste d'attente de greffe rénale, le groupe de travail suggère de s'appuyer sur le consensus de la commission de transplantation de la société française de néphrologie. Ce consensus d'experts estime « *raisonnable de proposer l'inscription [sur liste d'attente de greffe rénale] lorsque le débit de filtration glomérulaire devient inférieur à 20 ml/min avec une pente de dégradation prédisant un DFG inférieur à 15 ml/min dans les 12 à 18 mois qui suivent.* » (372). Il est donc nécessaire de situer la phase d'information plus en amont.

Par ailleurs, un autre groupe de travail au sein de la HAS⁴⁸ suggère que soient orientés vers un parcours de soins de préparation aux traitements de suppléance (ou au traitement conservateur) les patients en IRC pour lesquels les professionnels anticipent un besoin de suppléance et un risque de diminution du DFG à moins de 20ml/min/1,73 m² dans les 12 à 18 prochains mois. Cette anticipation prend en compte les dernières valeurs estimées du DFG, ainsi que d'autres éléments cliniques, notamment l'évolution de la maladie causale, la survenue de maladies intercurrentes, l'influence des mesures de néphroprotection et des traitements médicamenteux, et les comorbidités qui modifient l'évolution marquée par des périodes de stabilisation et de progression. Le néphrologue annonce le pronostic d'évolution de la maladie et l'échéance prochaine d'un besoin de traitement de suppléance auquel il faut se préparer dans le cadre d'un dispositif d'annonce. Au-delà de l'annonce, le patient reçoit l'information concernant les alternatives de traitements : traitements de suppléance (transplantation rénale, dialyse péritonéale, hémodialyse) ou traitements conservateurs, et l'accompagnement nécessaire pour lui permettre de s'orienter vers un premier choix de traitement dans le cadre d'un processus de décision partagée.

Le groupe de lecture souhaite que soient précisés dans la recommandation les repères permettant d'apprécier le degré d'évolutivité de la MRC.

Il est débattu la question de l'information systématique du patient sur des options qui ne peuvent être indiquées pour lui. Cette question ne fait pas consensus, une association d'usagers proposant qu'en cas de contre-indication à la greffe, le patient en soit systématiquement informé. De leur côté, les professionnels rappellent que l'information délivrée individuellement nécessite d'être toujours adaptée au patient (information patient-dépendant) et engage des processus psychologiques dont il faut savoir tenir compte. Le groupe de lecture confirme qu'une information précoce relative à l'ensemble des traitements de suppléance est nécessaire pour tout patient susceptible d'évoluer de manière irréversible vers une maladie rénale chronique de stade 5 dans les 12 à 18 mois, au moins un an avant la nécessité d'un traitement de suppléance. Après analyse des avis de lecture, le groupe de travail estime qu'il existe deux situations distinctes :

- celle où l'information est délivrée précocement, avant le stade de suppléance ou dans les 3 mois suivant la première dialyse, au cours de laquelle tout patient devrait être informé de l'ensemble des traitements de suppléance et de leurs indications. L'objectif de cette information précoce est d'aider les patients à comprendre s'ils relèvent ou non d'un accès au parcours de transplantation et de leur permettre un choix éclairé entre les différents traitements de suppléance. Elle vise également à réduire le risque de perte de chances pour les patients pour lesquels la transplantation est indiquée, en incitant les patients à se renseigner s'ils ne comprennent pas pourquoi ils ne sont pas orientés ;
- celle où le patient est déjà dialysé depuis plus de 3 mois et n'a jamais été informé de la transplantation. Tout patient nécessite d'être informé du parcours secondaire possible vers la transplantation. Toutefois, lorsqu'une contre-indication à la greffe est documentée, il peut être approprié de ne pas informer individuellement le patient sur le parcours de transplantation dans la mesure où elle ne constitue pas une alternative pour lui.

Le groupe de lecture fait remarquer que le délai de 6 semaines après première dialyse peut être très court lorsque la dialyse a été instaurée en urgence. Le groupe de travail accepte de repousser ce délai à 3 mois au plus, afin de permettre au patient de recevoir cette information dans de bonnes conditions, une fois son état de santé stabilisé.

Pour les patients déjà greffés avec perte de fonction du greffon, bien que la question de l'information et de l'orientation vers une équipe de transplantation ne se pose pas de la même manière que pour le patient dialysé, puisqu'il est normalement déjà suivi par une équipe de

⁴⁸ Parallèlement à l'élaboration de cette recommandation relative au parcours d'accès à la liste d'attente de greffe rénale, la HAS a été saisie par la DGOS pour produire les outils des prochaines expérimentations de "parcours pré-suppléance" prévues dans l'article 43 de la loi LFSS 2014. Ces expérimentations qui devraient débuter en 2015 dans plusieurs territoires de santé seront évaluées. L'inclusion dans les expérimentations de patients atteints de maladie rénale chronique à partir du stade 3B a été fixée par décret (373).

transplantation, il semble légitime au groupe de travail de rappeler que la transition soit vers la dialyse soit vers une nouvelle transplantation nécessite d'être anticipée, selon les mêmes recommandations.

Comment informer ?

Plusieurs membres du groupe de travail font remarquer que le processus d'autorisation pour les programmes d'éducation thérapeutique formalisés est complexe. Certaines équipes proposent des séances d'information et/ou d'éducation du patient structurées sans solliciter une autorisation auprès d'une ARS. Le groupe de lecture met en évidence les freins à la mise en œuvre de programmes d'éducation thérapeutique autorisés, par manque de ressources humaines et financières pour les organiser. Les professionnels confirment l'importance pour les patients d'échanger sur les expériences vécues par d'autres patients. Ils considèrent toutefois que les patients impliqués dans des séances structurées d'information ou d'éducation thérapeutique devraient être en mesure de prendre du recul par rapport à leur expérience personnelle, ce que favorise l'implication dans une association d'utilisateurs.

Contenu de l'information

Les données analysées dans la littérature, notamment celles relatives à la survie, à la qualité de vie comparativement aux patients dialysés inscrits sur liste, ainsi que les données complémentaires sur les risques post-transplantation (section 3.4) permettent de fonder une information générale sur les bénéfices et risques attendus de la transplantation. Toutefois, elles nécessitent d'être adaptées à la situation individuelle du patient et ne devraient pas être délivrées « brutes » aux patients.

Le contenu de l'information nécessite également d'être adapté selon les étapes du parcours du patient.

Le groupe de lecture suggère que soit mises à disposition des courbes de survie après transplantation, selon les principales comorbidités, à partir des données recueillies dans les différentes bases de données et registres français.

Lors de décisions de non inscription par une équipe de transplantation, le groupe de travail est favorable à la transmission de l'ensemble des éléments du bilan effectué en prétransplantation. En pratique, cette transmission est faite auprès de l'équipe que le patient souhaite solliciter en vue d'un second avis.

3.8 Recommandation HAS

Qui et quand informer ?

► *Au moins un an avant le premier traitement de suppléance*

R6. Grade B. Au moins 1 an avant le premier traitement de suppléance, il est recommandé d'informer sur l'ensemble des traitements de suppléance, dont les transplantations avec donneur vivant ou décédé, tout patient :

- avec une MRC évolutive de stade 4, pour lequel les professionnels anticipent un besoin de suppléance ou un DFG < 20ml/min/1,73 m² dans les 12 à 18 prochains mois ;
- avec une MRC de stade 5, DFG < 15 ml/min/1,73 m² non encore dialysés.

► *Dans les trois mois après la première dialyse*

R7. Grade B. Dans les 3 mois suivant la première dialyse, il est recommandé de s'assurer que le patient est informé des possibilités de transplantation rénale, avec donneur vivant ou décédé, et qu'il a compris si celle-ci constitue pour lui une alternative à la dialyse. Ceci a pour objectif de lui permettre de manière précoce un choix secondaire éclairé vers la transplantation, en l'absence de contre-indication documentée (cf. liste ci-dessous).

► Au-delà de 3 mois de dialyse

R8. Grade AE. Pour tout patient non informé, dialysé depuis plus de 3 mois, il est recommandé de l'informer sans délai sur l'existence de la transplantation rénale et le déroulement du parcours d'accès à la greffe, en l'absence de contre-indication documentée (cf. liste ci-dessous).

► Après transplantation, lors d'une perte de fonction du greffon

R9. Grade AE. Chez un patient transplanté rénal avec nécessité prévisible de retour en dialyse, les mêmes recommandations s'appliquent.

Quelle information délivrer par le néphrologue référent en vue d'une orientation vers un parcours de greffe ?

R10. Grade C. Il est recommandé que tout programme d'éducation thérapeutique et toute séance d'information présentant les traitements de suppléance comporte un volet relatif à la transplantation rénale, avec donneur vivant ou décédé.

R11. Grade AE. Pour tout patient candidat à la transplantation, il est recommandé, avant de débiter le bilan prétransplantation, de l'informer sur l'ensemble des étapes du bilan et ses modalités de réalisation, ainsi que sur celles du bilan en cas de donneur vivant et de recueillir son consentement.

Le recueil du consentement du patient est une obligation réglementaire avant d'engager tout acte médical (Article L1111-4 du Code de la santé publique). La réglementation n'impose pas, en 2015, que le consentement du patient soit écrit, sauf dans le cadre de recherche biomédicale ou pour certains protocoles spécifiques gérés par l'Agence de la Biomédecine (en 2015, transplantation avec donneur décédé après arrêt circulatoire).

R12. Grade AE. Il est recommandé de recueillir les choix de vie, les priorités et les préférences du patient : elles peuvent différer de celles des professionnels de santé. Il est par ailleurs recommandé de s'enquérir de l'information préalable qu'il a recueillie et sur laquelle il fonde ses choix. Grade AE

R13. Grade AE. Il est recommandé que le néphrologue référent et son équipe informent de manière générale et échangent avec le patient sur :

- les bénéfices, risques et contre-indications des différentes options (transplantation rénale avec donneur vivant ou décédé, dialyses et traitement conservateur) en termes de :
 - ▶ qualité de vie,
 - ▶ espérance de vie,
 - ▶ risques de complications et de décès,
 - ▶ incertitudes et risque d'échec,
 - ▶ contraintes liées au traitement et au suivi ;
- les conséquences des différentes options sur :
 - ▶ son autonomie dans ses activités habituelles,
 - ▶ son activité professionnelle ou ses études le cas échéant,
 - ▶ ses relations sociales, affectives, sexuelles, ses projets de parentalité,
 - ▶ son état psychologique,
 - ▶ ses ressources financières.

R14. Grade AE. Tout au long du parcours, il est recommandé d'actualiser, en fonction des résultats des examens effectués, les informations données au préalable au patient, afin de discuter avec lui des nouvelles décisions à prendre.

R15. Grade AE. Pour tout patient qui refuse l'orientation vers un parcours de greffe, il est recommandé de l'informer, qu'il peut à tout moment changer d'avis.

Comment informer ?

R16. Grade C. Il est recommandé de proposer à tout patient, dès lors qu'il a été informé des différents traitements de suppléance, de suivre une information structurée multiprofessionnelle, s'inscrivant si possible dans un programme d'éducation thérapeutique. Pour les patients candidats à la greffe, un suivi tout au long du parcours d'accès à la liste d'attente est recommandé.

R17. Grade AE. À défaut et dans tous les cas, il est recommandé que l'information soit :

- délivrée au patient en l'invitant, s'il le souhaite, à être accompagné d'un ou plusieurs de ses proches ;
- délivrée oralement et complétée par divers supports écrits, visuels ou numériques ;
- adaptée au stade d'évolution de la maladie et à la situation singulière du patient, en sachant que le refus d'avoir des informations détaillées formulé par certains patients ne doit pas être interprété comme un manque d'engagement dans le processus d'accès à la greffe ;
- datée et tracée dans le dossier du patient, et les résultats de la discussion avec le patient actualisés au moins une fois par an, en dehors de contre-indication définitive documentée.

R18. Grade C. Il est proposé aux patients de se rapprocher d'associations d'usagers afin d'échanger avec d'autres patients sur leurs expériences, en vue d'éclairer les décisions qu'ils auront à prendre avec les professionnels de santé pour le choix d'un traitement de suppléance.

La participation de patients-ressources dans le cadre d'accompagnements individualisés tout au long du parcours d'accès à la greffe n'a pas fait la preuve de son efficacité pour améliorer l'accès à la liste d'attente de greffe rénale. Toutefois, les enquêtes qualitatives réalisées auprès de patients montrent que la connaissance de l'expérience d'autres patients est l'un des facteurs influençant leurs décisions dans le choix du traitement de suppléance.

Information à délivrer par l'équipe de transplantation en vue d'une inscription sur liste de transplantation

R38. Grade AE. Il est recommandé que le patient soit informé par l'équipe de transplantation :

- de son rapport individuel des bénéfices/risques de la transplantation par rapport à la dialyse ;
- d'une estimation de l'attente sur liste, en reconnaissant que cette estimation est incertaine eu égard à l'activité de prélèvement et à la procédure d'attribution des greffons ;
- de la décision médicale de l'inscrire ou non sur liste d'attente de greffe rénale après échange avec lui, au regard des résultats du bilan prétransplantation et des préconisations de l'équipe de transplantation (cf. section 6).

La remise par l'équipe de transplantation d'un document d'information écrit ou de références de sites Internet sélectionnés doit être encouragée. Grade AE

R39. Grade AE. Certains patients peuvent recevoir un greffon selon une procédure dite « dérogatoire » lorsque le rein du donneur est porteur de marqueurs du virus de l'hépatite B ou C. Dans ce cas, la réglementation prévoit que « *le patient doit être informé dès son inscription sur la liste nationale des personnes en attente de greffe de l'éventualité de se voir attribuer ce type de greffon* ».

L'information « *doit porter sur les impacts de ce type de greffe, tant sur les bénéfices attendus et les risques encourus que sur les thérapeutiques qui peuvent être proposées et le suivi thérapeutique qui sera engagé. Le patient doit être également informé d'éventuelles prises en charge médicales complémentaires, telles que des mesures spécifiques de suivi postgreffe. Cette information doit être documentée dans le dossier médical du patient.* ».

R40. Grade AE. Après accord du patient, il est recommandé que l'un des membres de l'équipe de transplantation informe le néphrologue référent de l'inscription ou non du patient sur la liste

nationale d'attente de greffe rénale. Préciser, le cas échéant, si l'inscription a placé le patient en position de contre-indication temporaire (CIT).

Information à délivrer par l'équipe de transplantation en cas de décision d'inscription sur liste

R41. Grade AE. Il est recommandé d'informer le patient qu'il doit recevoir une confirmation de son inscription par l'Agence de la biomédecine. En l'absence de confirmation reçue dans les 30 jours, il est vivement conseillé au patient d'en faire part à l'équipe de néphrologie référente et/ou de transplantation.

R42. Grade AE. En cas d'inscription en contre-indication temporaire (CIT), il est recommandé que le patient et le néphrologue référent soient informés des raisons motivant cette décision et des conditions qui permettront qu'elle soit levée, afin qu'ils puissent reprendre contact le moment venu avec l'équipe de transplantation pour réévaluer la situation du patient.

Quels éléments transmettre par l'équipe de transplantation en cas de décision de non inscription ?

► *Décision de non inscription : choix du patient*

R43. Grade AE. En cas de refus du patient d'être inscrit après échanges avec l'équipe de transplantation, il est recommandé d'en tracer les raisons au niveau du dossier médical et d'en informer le néphrologue référent afin qu'il puisse réévaluer une fois par an si le patient maintient son refus.

► *Décision médicale de non inscription*

Éléments à transmettre au patient

R44. Grade AE. En cas de décision médicale de non inscription, il est recommandé que les raisons motivant cette décision de l'équipe de transplantation et les conditions dans lesquelles la situation pourrait être réévaluée ultérieurement soient tracées dans le dossier médical et expliquées au patient.

Il est souhaitable que cette information soit délivrée par l'équipe de transplantation, mais selon les cas, elle peut être délivrée par le néphrologue référent.

Éléments à transmettre aux autres professionnels de santé

R45. Grade AE. Si le patient souhaite demander un second avis auprès d'une autre équipe de transplantation, il est recommandé de transmettre le bilan prétransplantation à l'équipe consultée.

4. Orientation vers une équipe de transplantation

Ce chapitre a pour objectif d'instruire les arguments permettant de répondre aux questions suivantes :

- Quelles sont les situations ou profils cliniques :
 - pour lesquels il est justifié que le patient ne soit pas adressé à une équipe de transplantation (motifs de non orientation) ?
 - pour lesquels il est inapproprié que le patient n'ait pas été orienté vers une équipe de transplantation (perte de chance) ?

4.1 Quand orienter vers une équipe de transplantation ?

L'objectif de cette section est d'identifier le moment opportun pour débiter le bilan prétransplantation et orienter le patient une équipe de transplantation.

4.1.1 Recommandations de bonne pratique

Recommandations américaines 2007 (374)

- La transplantation rénale doit être discutée avec tous les patients qui présentent une IRC avancée et irréversible ;
- Les patients en IRC sans contre-indication à la transplantation connue doivent être adressés vers un programme de transplantation lorsqu'ils approchent du stade 4 ou lorsque le DFG est $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$;
- Une orientation précoce vers l'équipe de transplantation devrait améliorer les chances du patient de recevoir une transplantation rénale préemptive en particulier ceux avec un donneur vivant potentiel. Une orientation précoce vers l'équipe de transplantation n'implique pas une transplantation immédiate.

Recommandations canadiennes 2005 (128)

- Les candidats potentiels à la transplantation rénale doivent être orientés vers un programme de transplantation lorsque le traitement de suppléance devrait être requis dans les 12 prochains mois (C) ;
- Les patients déjà dialysés doivent être orientés pour une évaluation de transplantation rénale dès que leurs conditions médicales sont stabilisées (C).

Recommandations britanniques 2011 (375)

- Nous recommandons que tous les patients en IRC stade 5 et stade 4 avec une maladie progressive soient évalués pour la transplantation tous les ans et les patients appropriés adressés à une équipe de transplantation. Lorsque la transplantation rénale est considérée inappropriée, les raisons doivent être documentées. Tous les patients inscrits doivent être évalués annuellement pour déterminer si la transplantation rénale reste appropriée. Les patients doivent être inscrits ou retirés de la liste seulement après discussion et accord d'un néphrologue, d'un chirurgien 'transplantateur'. Une discussion avec d'autres patients peut être proposée selon les pratiques locales.

Recommandations britanniques (Société de transplantation) (BTS) 2014 (205)

Nous recommandons que les patients ayant un greffon avec un DFG en baisse et $< 20 \text{ ml/min}$ reçoivent rapidement une information personnalisée concernant la perte de greffon et les

différentes options de traitements de suppléance, afin qu'ils puissent prendre une décision informée pour le futur traitement (grade 1B).

Nous suggérons que les patients ayant un greffon peu fonctionnel soient suivis conjointement par une équipe de dialyse et une équipe de transplantation au moins 6 à 12 mois avant le besoin anticipé de dialyse ou de retransplantation, ou quand le DFG estimé est inférieur à 20 ml/min (grade 2C).

Recommandations britanniques (NICE) 2008 (204)

Les recommandations britanniques relatives au suivi du patient ayant une maladie rénale chronique ne font pas de recommandation spécifique pour l'orientation vers une équipe de transplantation rénale.

Toutefois, elles recommandent de cibler les patients ayant une MRC qui auront besoin d'un traitement de suppléance si l'évolution de leur DFG reste continue (extrapolation du DFG futur en fonction du déclin observé du DFG) (204).

Ces recommandations définissent le caractère évolutif de la maladie par un déclin du DGF estimé $> 5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ sur une année ou $> 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ sur 5 ans (204).

4.1.2 Revues systématiques

Trois revues systématiques et méta-analyses (376-378) ont évalué les effets d'une orientation et prise en charge précoce des patients en IRC (stades III à V) par un néphrologue. Ces revues n'abordent pas l'orientation vers la transplantation rénale ni l'accès à cette dernière.

Concernant non pas l'orientation du patient vers une équipe de transplantation, mais l'inscription sur liste de transplantation, on peut retenir, d'après une revue systématique de recommandations de bonne pratique effectuée en 2012 (73), que 2 guides de recommandations rapportent qu'une clairance inférieure à $20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ est requise (379) et (380), alors que 4 autres recommandent une clairance inférieure à $15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

4.1.3 Études cliniques

Plusieurs études cliniques ont évalué l'impact d'une orientation précoce du médecin généraliste vers le néphrologue sur l'accès à l'inscription sur liste d'attente et la transplantation préemptive.

D'autres mettent en évidence les effets de l'ancienneté et des modalités de la dialyse sur les résultats post-transplantation.

► Impact de l'orientation précoce vers un néphrologue

Plusieurs études évaluent l'accès à la liste de transplantation rénale selon le délai de prise en charge d'un patient en IRC par un néphrologue, permettant d'approcher la question du moment où orienter le patient vers une équipe de transplantation.

En France, les données épidémiologiques lorraines (EPIREL) (381) (cas consécutifs programmés en dialyse entre 1997 et 1999) montrent que l'inscription sur liste de transplantation rénale dépend de l'âge, du diabète, des maladies vasculaires et d'un début de dialyse non programmé (= première dialyse en urgence, première dialyse sur cathéter temporaire, présence d'un œdème pulmonaire, prise en charge néphrologique tardive). Une transplantation rénale préemptive survenait dans 3,4 % des cas des patients pris en charge précocement (> 12 mois avant la survenue d'une créatininémie $> 2 \text{ mg/dl}$ soit $177 \mu\text{mol/l}$) ($n = 261$), contre 2,4 % si le délai était intermédiaire (> 4 mois et ≤ 12 mois) ($n = 85$) et 0 si le délai était ≤ 4 mois ($n = 156$). En analyse multivariée, un début de dialyse en urgence était associé à une non inscription avec un risque relatif de 2,1 (1,3-3,3).

Au Danemark, l'étude du registre national publiée en 2012 (382) (cohorte d'adultes incidents en IRCT, $n = 4 495$ entre 1999 et 2006) permet de déterminer le risque de mortalité et d'inscription

sur liste de transplantation dans la première année de dialyse selon le délai de prise en charge néphrologique (tardive si inférieure ou égale à 16 semaines avant le début de dialyse, $n = 1727$). L'inscription avant le début de dialyse (0,2 % vs 6 % $p < 0,001$) et au cours de la première année (8 % vs 21 % $p < 0,001$) variait selon une prise en charge tardive vs précoce respectivement de même que la survenue d'une transplantation au cours de la première année de dialyse (4 % vs 10 % $p < 0,001$).

Au Royaume-Uni, une étude monocentrique (383) incluant 894 adultes consécutifs débutant un traitement de suppléance (dialyse ou transplantation préemptive) entre 2003 et 2008 a évalué le nombre d'orientations tardives (< 90 jours avant suppléance) évitables et l'accès à la transplantation préemptive selon le délai de prise en charge par un néphrologue avant le début du traitement de suppléance. Parmi les 218 (24 %) patients présentés tardivement, 136 se sont présentés avec une insuffisance rénale aiguë non anticipable, dont 98 *de novo*. Les 67 autres patients présentés tardivement avaient une maladie rénale chronique progressivement évolutive, dont 35 étaient suivis en médecine générale ou par d'autres spécialistes et constituaient donc les « *cas évitables d'orientation tardive* », soit seulement 4 % de l'ensemble des patients ayant débuté un traitement de suppléance. Aucun des patients présentés tardivement en néphrologie n'a bénéficié de transplantation préemptive, alors que 2 (1,6 %) des 125 patients orientés entre 3 mois et un an avant suppléance ont eu une transplantation préemptive ainsi que 56 (10,1 %) des 551 patients orientés plus d'un an avant le traitement de suppléance (383).

En Australie, l'analyse du registre ANZDATA (384, 385) permet de déterminer l'accès à la transplantation selon le délai de prise en charge du néphrologue, tardif si celle-ci est réalisée dans les 3 mois précédant le début de dialyse. Entre 1995 et 1998, 3 310 adultes incidents en dialyse sont analysés dont 892 ont une prise en charge tardive. Une prise en charge tardive était associée à une inscription sur liste diminuée (HR 0,49 ; IC_{95 %} 0,41-0,59) et à un accès à la transplantation diminué (HR 0,65, IC_{95 %} 0,55-0,77). Cette différence était maximale dans les 3 premiers mois après le début de la dialyse (HR 0,21 ; IC_{95 %} 0,11-0,40) mais perdurait au-delà de 2 ans (HR 0,67 ; IC_{95 %} 0,47-0,96).

En Norvège, une série monocentrique (386) de 242 cas consécutifs de patients dialysés inclus entre 1984 et 1998 avait déjà mis en évidence une absence de transplantation préemptive pour les 66 patients orientés moins de 3 mois avant le début de la dialyse, alors que 35 patients parmi les 176 orientés précocement avaient débuté leur traitement de suppléance par la transplantation.

Sur une étude cas-contrôle publiée en 2002 (387), la prise en charge tardive par le néphrologue (≤ 90 jours avant le début de dialyse) était un facteur de risque indépendant d'un moindre accès à la transplantation en analyse multivariée (OR 0,22 ; IC_{95 %} [0,05-0,97]).

► Impact de l'ancienneté et des modalités de dialyse sur les résultats post-transplantation

L'impact ou non de l'ancienneté de la dialyse sur les résultats post-transplantation permet d'approcher la question du moment où orienter le patient vers une équipe de transplantation, en lien avec la question de la perte de chances pour le patient (cf. section 4.3).

L'étude princeps est celle de Meier-Kriesche et Kaplan (388), qui a comparé la survie des greffons provenant d'un même donneur selon la durée de dialyse du receveur. La survie non ajustée des greffons à 5 et 10 ans ($n = 2 405$) était de 78 % et de 63 % respectivement lorsque la durée de dialyse était inférieure à 6 mois contre 58 % et 29 % respectivement lorsque la durée de dialyse était supérieure à 24 mois ($n = 2 405$) ($p < 0,001$). On notera que les caractéristiques démographiques n'étaient pas identiques dans les 2 groupes en termes d'âge, de présence de pics d'anticorps anti-HLA, d'origine (afro-américaine), défavorables dans le groupe « durée de dialyse supérieure à 24 mois » et que l'évolution post-greffe était marquée par plus de retard de reprise de la fonction rénale et de rejet aigu dans le groupe « durée de dialyse > 24 mois ». Les auteurs ont également analysé la survie globale ajustée à 10 ans selon la durée de dialyse avant transplantation rénale de donneur vivant et de donneur cadavérique. La survie à 10 ans après

ajustement est réduite selon la durée de dialyse : 69 % - 49 % - 47 % - 43 % - 39 % respectivement si la durée de dialyse est 0 – 0 à 6 mois – 6 à 12 mois – 12 à 24 mois - > 24 mois en cas de transplantation de donneur cadavérique (soit un RR 1 – 1,9 – 2,0 – 2,3 – 2,5 respectivement). Les résultats sont comparables en cas de transplantation à partir de donneur vivant, la survie ajustée à 10 ans est de 75 % en l'absence de dialyse, de 62 % si la dialyse a duré moins de 6 mois et de 49 % si la dialyse a duré plus de 24 mois.

De même, d'autres auteurs (389) à partir du registre USRDS de 1990 à 1999, ont montré que la durée de dialyse était une variable continue associée à une augmentation du risque de perte de greffon [HR 1,02 par an de dialyse, $p < 0,001$]. Lorsque la durée de dialyse est analysée par catégorie, l'augmentation du risque de perte de greffon apparaît au-delà de 6 mois de dialyse et l'augmentation du risque de décès post-greffe apparaît à partir de 12 mois de dialyse (HR 1,04 par an de dialyse, $p < 0,001$).

En revanche, l'étude de Schold (390) montre que l'influence de la durée de dialyse sur la survie post-transplantation porte essentiellement sur la durée avant inscription par rapport à la durée après inscription, ce qui suggère que les comorbidités préexistantes sont davantage en cause que ne l'est la seule période de dialyse. L'étude porte sur une cohorte des registres OPTN/SRTR ($n = 112\,249$ patients transplantés entre 1999 et 2008). Les facteurs prédictifs de la durée d'inscription étaient : la couverture médicale et l'origine ethnique. L'allongement de la durée d'inscription avait un effet dose-réponse sur la perte globale des greffons (aHR 1,26 cas de donneur décédé, aHR 1,32 cas de donneur vivant, $p < 0,001$). Les facteurs prédictifs de la durée d'attente après inscription étaient : le groupe sanguin, le % PRA et le centre de transplantation. L'allongement de la durée d'attente après inscription avait un effet négligeable sur la survie globale des greffons. En revanche, la survie des patients post-transplantation est dépendante à la fois de la durée de dialyse avant inscription et après inscription, mais la durée de dialyse avant inscription a 6 fois plus d'impact (390).

Récemment, une étude du registre finlandais entre 1990 et 2010 (391) a comparé l'influence de la durée de dialyse sur la survie des patients et des greffons post-transplantation rénale ($n = 3\,105$). La durée de dialyse au delà de 12 mois a un impact sur la survie des patients post-transplantation mais pas sur la survie des greffons. Après ajustement, la durée de dialyse avant transplantation chez les patients transplantés entre 2000-2010 ($n = 1\,638$) reste un facteur indépendant de risque de mortalité (RR 1,23 par année supplémentaire de dialyse). La durée de dialyse est un facteur prédictif indépendant de la mortalité de cause cardio-vasculaire uniquement (RR 1,14 par année supplémentaire de dialyse).

Plusieurs études montrent l'absence de différence d'accès à la transplantation selon la modalité de dialyse (hémodialyse vs dialyse péritonéale) (285, 392, 393).

4.1.4 Avis d'auteurs

Dans un article rédigé au nom de la commission de transplantation de la société française de néphrologie, il était proposé par les auteurs, en l'absence de recommandations spécifiques, des critères « raisonnables » pour le moment de l'inscription sur liste (cf. section 6.3), mais les auteurs ne donnaient pas de critères spécifiques pour le moment de l'orientation vers une équipe de transplantation (372).

Dans un article de synthèse sur la transplantation rénale, Hiesse propose que les patients soient orientés vers une équipe de transplantation avant le début de la dialyse, afin d'augmenter les possibilités de transplantations préemptives, dont les résultats sont supérieurs à la transplantation après dialyse (cf. chapitre 3.4) (17).

Au cours d'une étude prospective réalisée en 2006 au Royaume-Uni, les patients sont orientés vers une équipe de transplantation pour la mise en œuvre du bilan prétransplantation lors de l'atteinte du stade 5 de la maladie rénale chronique (DFG < 15 ml/min) ou s'ils sont dialysés (174).

L'orientation des sujets âgés vers une équipe de transplantation est une question importante compte tenu de la démographie actuelle. Hartmann et Wu, en 2010 (394), tendent d'y répondre. Ils rappellent que la progression de l'insuffisance rénale vers le stade terminal est moindre avec l'augmentation de l'âge et que la mortalité des sujets âgés insuffisants rénaux excède largement l'arrivée au stade terminal. En revanche, l'évaluation prétransplantation rénale est plus longue que pour les sujets jeunes. Idéalement, les sujets âgés qui ont une progression de l'insuffisance rénale (par exemple une clairance ≤ 20 ml/min/1,73 m²) si IRC stable ou ≤ 30 ml/min/1,73 m²) avec une progression > 3 ml/min/1,73 m²) et sont de bons candidats à la transplantation rénale devraient avoir une inscription rapide sur liste.

4.2 Non orientation justifiée – Contre-indications et risques majeurs

L'objectif de cette section est d'identifier les situations où, sauf exception à juger au cas par cas, il est jugé approprié de ne pas orienter le patient vers une équipe de transplantation.

L'enjeu de cette question est d'identifier les situations cliniques pour lesquelles la transplantation rénale ne constitue pas une alternative aux autres traitements de suppléance. Il s'agit de ne pas engager inutilement des consultations ou examens, alors que la situation clinique est considérée *a priori* comme une contre-indication de transplantation.

4.2.1 Recommandations de bonne pratique et document de consensus

La plupart des recommandations ne précise pas les situations dans lesquelles il est jugé approprié de ne pas orienter le patient vers une équipe de transplantation, mais celles où il est approprié de ne pas inscrire le patient (cf. section 6.1).

Les seuls éléments identifiés à ce jour et spécifiques de l'orientation vers une équipe de transplantation sont les suivants, tirés de consensus d'experts de faible qualité méthodologique (Tableau 5 et Tableau 6) :

- un avis d'experts américains (membres du comité de pratique clinique de la société américaine de transplantation), publié en 2001, recommande une orientation précoce vers un spécialiste de la transplantation dès que la progression de l'insuffisance rénale est établie et que le patient est intéressé ou demandeur d'une transplantation. Aucun critère précis n'est décrit pour préciser les profils cliniques relevant ou non d'une orientation (89) ;
- un consensus d'experts australiens considère que la décision d'orienter ou non les patients ayant un antécédent de cancer en rémission depuis une durée prolongée⁴⁹ vers une équipe de transplantation doit être prise au cas par cas (63) ; il propose de contre-indiquer la transplantation rénale (mais non l'inscription sur liste, certains critères pouvant s'améliorer entre l'inscription et l'appel en vue de la transplantation) aux patients qui présentent (63) :
 - une fraction d'éjection de moins de 30%, une sténose coronaire sévère non opérable, une maladie valvulaire sévère ou une hypertension pulmonaire sévère ;
 - un indice de masse corporelle (IMC) > 40 kg/m² ;
 - une instabilité du diabète au moment de la chirurgie, avec acidocétose récente ou suspicion d'infection.
- un consensus d'experts américains propose d'analyser le niveau de risque de perte de greffon ou de décès supérieur à la moyenne régionale d'un patient donné selon 3 domaines indépendants, tout en reconnaissant qu'il n'existe pas de score permettant de quantifier le niveau de risque d'un patient donné (395) :
 - les facteurs de risque médicaux : maladie cardiovasculaire, obésité, diabète, maladie vasculaire périphérique (facteurs de risque médicaux principaux), ainsi que hépatite C, âge avancé, infection

⁴⁹ Durée prolongée non définie.

HIV, glomérulosclérose segmentaire focale, hyperlipidémie, anémie, durée passée en dialyse, antécédents de maladie infectieuse ;

- les facteurs de risque immunologiques. Les circonstances pré-transplantation indépendantes du donneur qui augmentent le risque immunologique d'une perte de greffon sont les antécédents de grossesse, de transfusion et de transplantation antérieure ;
- les facteurs de risque psychosociaux : non observance des traitements, difficultés de compréhension du fonctionnement du système de soins, maladie psychiatrique active, faibles ressources financières ou soutien social.

Par ailleurs, dans certaines situations bien spécifiques, la possibilité de choix d'un traitement conservateur comme alternative au choix de traitement de suppléance est discutée avec le patient selon les recommandations du KDIGO 2013 (avis d'experts) (5) et du NICE 2014 (396, 397). Selon les recommandations américaines de la *Renal Physicians Association* (RPA) (232), l'orientation vers un traitement conservateur de patients âgés de plus de 75 ans devrait être envisagée lorsqu'au moins deux des critères suivants sont remplis :

- Espérance de vie estimée à moins de 12 mois (ou réponse à la question surprise « *je ne serais pas surpris que mon patient décède dans les 12 mois* ») ;
- Score de comorbidité élevé (score de l'index de comorbidité de Charlson modifié > 8) ;
- Déficit fonctionnel sévère (indice de Karnofsky < 40) ;
- Dénutrition sévère (albuminémie < 2,5 g/dL).

Ces critères ont été repris dans les recommandations de la *UK Renal Association* 2013 (203) et par le consensus d'experts du *Renal Supportive Care Working Group* (398).

4.2.2 Revues systématiques

Une revue systématique d'études qualitatives a synthétisé 24 études (n ≥ 4695 néphrologues) qualitatives ayant décrit les préférences et perspectives des néphrologues pour orienter et inscrire un patient vers un parcours de greffe rénale. Les critères médicaux utilisés dans la décision médicale sont variables et associés à des considérations sociales et démographiques, ainsi que parfois à des critères de performance pour l'unité de transplantation (sélection de patients ayant une atteinte moins sévère en vue de maintenir de bons résultats) (399).

4.2.3 Études cliniques

Taux d'inscription après orientation

L'étude suivante, bien que ne répondant pas spécifiquement à la question posée, permet d'évaluer le taux d'inscription sur liste dans le cadre d'un parcours de soins où les critères d'orientation vers une équipe de transplantation pour engager le bilan prétransplantation sont clairement définis : patients en stade 5 dialysés ou non (174). Elle permet de repérer si certaines situations cliniques aboutissent quasi systématiquement à une décision de non inscription après bilan prétransplantation, pouvant éventuellement justifier de ne pas engager un bilan prétransplantation et de ne pas orienter les patients présentant cette situation clinique.

Cette étude de cohorte prospective a évalué l'impact des facteurs démographiques et des comorbidités sur le taux de patients inscrits sur liste d'attente. 1 530 adultes consécutivement orientés vers 13 centres de transplantation du Royaume-Uni (78 % de l'activité de ce pays) ont été inclus entre octobre 2006 et septembre 2007. Parmi eux, 1 430 patients (90,5 %) ont été inclus (données complètes après au moins 1 an de suivi). 631 bilans avaient été réalisés en préemptif. 872 (58,9 %) patients avaient été inscrits sur liste d'attente à la date de point (31 décembre 2008), dont 368 (42,2 %) patients orientés en préemptif (174).

Après ajustement sur les comorbidités, l'âge, le genre, l'origine ethnique, la consommation de cigarettes, la cause de maladie rénale et les modalités de dialyse, seuls les facteurs indépendants

suivants restent significativement associés à une plus faible probabilité d'être inscrits : personnes « non caucasiennes » (OR = 0,56 IC₉₅ % [0,41-0,75]), diabète comme cause de maladie rénale (OR = 0,63 IC₉₅ % [0,45-0,87]) ou comme comorbidité (OR = 0,52 IC₉₅ % [0,33-0,83]), fumeur (OR = 0,57 IC₉₅ % [0,43-0,76]), infarctus du myocarde (OR = 0,63 IC₉₅ % [0,46-0,85]), maladie vasculaire périphérique (OR = 0,53 IC₉₅ % [0,34-0,84]). Après prise en compte des comorbidités, l'âge supérieur à 65 ans n'est pas associé à un moindre taux d'inscription (174).

Toutefois, analysée de manière isolée, chacune des comorbidités suivantes est présente dans chacun des groupes, selon les prévalences suivantes respectivement pour les inscrits ou non-inscrits (infarctus du myocarde : 12,6 % vs 22,4 %, $p < 0,05$; maladie vasculaire périphérique : 4,2 % vs 10,2 %, $p < 0,05$; diabète : 4,1 % vs 8,2 %, $p < 0,05$; maladie respiratoire : 6,3 % vs 8,7 % NS ; accident vasculaire cérébral : 4 % vs 6,3 % NS ; cancer : 4,7 % vs 5,4 %, NS ; maladie des tissus conjonctifs, maladie du foie, ulcère gastrique, infection VIH, tuberculose : < 3 % dans chaque groupe, différences non significatives) (174).

Lorsque l'analyse est menée par catégories selon le nombre de comorbidités associées, on constate que 65,3 % des 896 patients sans comorbidité sont inscrits pour 49,1 % des 584 patients ayant au moins une comorbidité. Les patients ayant une comorbidité ont 40 % de chance en moins d'être inscrits comparativement à ceux sans comorbidité (OR = 0,60 IC₉₅ % [0,47-0,76]) et ceux ayant 2 comorbidités ou plus, 75 % de chance en moins (OR = 0,36 IC₉₅ % [0,27-0,48]) (174).

Parmi les limitations de l'étude, les auteurs n'excluent pas une présélection préalable de certaines situations cliniques par les centres de dialyse, tous les patients dialysés n'ayant pas été adressés (174).

Modèle prédictif

À partir des données françaises du registre REIN, un modèle prédictif de mortalité à 6 mois chez les patients de 75 ans et plus débutant la dialyse a été validé à partir de la cohorte incidente entre 2002 et 2006 (400). Le taux de mortalité toutes causes étaient de 19 % à 6 mois. L'âge n'était pas associé à la mortalité précoce. Un score clinique en 16 points est proposé (IMC < 18,5 : (2 points), diabète (1 point), insuffisance cardiaque congestive de stade 3 ou 4 (2 points), artériopathie périphérique stade 3 ou 4 (2 points), arythmie cardiaque (1 point), cancer actif (1 point), troubles comportementaux sévères (2 points), dépendance totale pour les transferts (3 points) et dialyse en urgence (2 points). Le taux de mortalité à 6 mois était de 8 % en cas de risque faible (score = 0) et de 70 % en cas de risque élevé (score ≥ 9 points) (400).

4.2.4 Enquêtes qualitatives

Une enquête australienne réalisée en 2005 auprès des 16 centres de transplantation a montré que 10 centres utilisaient des protocoles locaux pour guider le processus de sélection des patients à inscrire en vue d'une transplantation rénale, soit 8 modalités différentes. L'analyse de ces protocoles a porté exclusivement sur les critères psycho-sociaux utilisés dans ce processus décisionnel. La non observance des traitements ainsi que le fait d'être fumeur étaient les critères les plus utilisés ($n = 7/8$), suivis de la présence de maladies psychiatriques ($n = 6/8$), de troubles psychiques ($n = 4/8$) ou de consommation de substances addictives ($n = 4$). Seules la consommation de tabac et la non observance étaient considérées comme des contre-indications absolues à la transplantation dans 3 centres et 1 centre respectivement. Les auteurs constatent l'absence de fondement scientifique de ces protocoles (401).

► Protocoles hospitaliers

Aux États-Unis, certains hôpitaux rendent transparents leurs critères d'orientation et d'inscription sur liste d'attente, en mettant à disposition du public, *via* Internet, leurs protocoles locaux⁵⁰. Parmi les protocoles identifiés, le plus précis est diffusé par les hôpitaux participant au *Northwest Renal*

⁵⁰ Voir, par exemple, les documents d'information suivants : (402-409).

*Network*⁵¹. Il précise les contre-indications médicales et situations sociales ou organisationnelles pour lesquelles le patient ne relève pas d'un bilan prétransplantation ou est retiré de la liste d'attente (405) :

- Critères d'âge selon les comorbidités associées :
 - ≥ 86 ans, même sans comorbidités,
 - ≥ 86 ans, si diabète ou nécessitant un traitement oral hypoglycémiant,
 - ≥ 75 ans, si angine de poitrine, maladie coronaire nécessitant une intervention invasive (*bypass*, *stent*, angioplastie), maladie cardiaque avec fraction d'éjection < 45 %,
 - ≥ 72 ans, si diabète et maladie cardio-vasculaire ci-dessus associées ;
- Comorbidités : maladie hépatique ou cardio-respiratoire avancée ; comorbidités associées à une dialyse prolongée ; patients séropositifs au VIH avec charge virale détectable ou taux de CD4 < 200/ml ; cancer actif ou récent ; troubles psychiatriques non traitables ou non équilibrés ; IMC ≥ 40 kg/m² ; dépendance à une substance dans les 6 derniers mois ; trouble de la coagulation ou refus de transfusion ;
- Facteurs environnementaux, sociaux ou organisationnels - Comportement : soutien social ou financier insuffisant ; manquement au suivi proposé (examens, rendez-vous) ou non adhésion au traitement médical (la dialyse en première intention peut être exigée) ; impossibilité d'identifier un aidant (*care partner*) pour assister aux rendez-vous avec le patient ; comportement inapproprié ou menaçant avec le personnel.

4.3 Non orientation inappropriée – Perte de chances

L'objectif de cette section est d'identifier les situations où, sauf exception à juger au cas par cas, il est jugé inapproprié de ne pas orienter le patient vers une équipe de transplantation, car cela constituerait une perte de chances importante et démontrée pour le patient en termes de survie.

4.3.1 Réglementation

Aucun élément réglementaire n'a été identifié concernant cette question.

4.3.2 Recommandations de bonne pratique et revues systématiques

Il n'a pas été identifié de recommandations de bonne pratique, ni de revues systématiques, qui précisent les situations où il est inapproprié que le patient ne soit pas orienté vers une équipe de transplantation.

Plusieurs recommandations ou guides de bonne pratique rappellent l'importance d'une orientation suffisamment précoce vers un néphrologue pour envisager et planifier le traitement de suppléance, dont la transplantation. Toutefois, ces recommandations centrées principalement sur les patients ayant une maladie rénale chronique avant stade terminal ne précisent pas les critères d'orientation ou de non orientation du patient vers une équipe de transplantation⁵².

⁵¹ Le *Northwest Renal Network* est un organisme privé à but non lucratif, ayant pour mission de promouvoir les soins optimaux (dialyse et greffe) pour les patients avec insuffisance rénale dans 5 états des États-Unis : Alaska, Idaho, Montana, Oregon et Washington.

⁵² Exemples : We recommend timely referral for planning renal replacement therapy (RRT) in people with progressive CKD in whom the risk of kidney failure within 1 year is 10–20% or higher (as determined by validated risk prediction tools. (1B). The aim is to avoid late referral, defined here as referral to specialist services less than 1 year before start of RRT(5).

Where feasible, patients with an estimated glomerular filtration rate < 30 ml/min/1,73 m² should be managed in a multidisciplinary care setting including physicians, nurses, dietitians, and social workers (grade C) (410, 411).

A predialysis education program should include lifestyle modification, medication management, modality selection, and vascular access, as well as renal transplantation options (grade D, opinion) (410, 411).

4.3.3 Études cliniques

Cette section complète les données analysées en section 3.4. Elle fait le point sur les modèles et outils à disposition des cliniciens pour évaluer l'espérance de vie des patients, par définition incertaine pour un patient donné.

► Modèles prédictifs

Plusieurs études de modélisation existent pour tenter d'apporter des outils au clinicien pour améliorer l'orientation des patients et leur prise en charge des patients.

En France, un score ayant pour objectif premier d'aider à l'orientation des patients incidents en dialyse de plus de 70 ans vers un parcours de transplantation vient d'être publié (412). Ce score, en 14 paramètres cliniques, permet d'identifier les patients dont la survie estimée à 3 ans est supérieure à 70%, pronostic acceptable pour envisager une orientation vers la transplantation rénale. Le score a été défini et validé à partir du registre REIN. La cohorte d'analyse (n = 9 305 patients incidents entre 2002 et 2006) permet de définir un score de risque de mortalité selon des points ; sexe masculin (1 pt), âge [75-80] (2 pts), [80-85 ans] (5 pts), ≥ 85 ans (9 pts), diabète (2 pts), coronaropathie (2 pts), artérite des membres inférieurs stade III-IV (5 pts), insuffisance cardiaque congestive I-II (2 pts), III-IV (4 pts), arythmie (2 pts), maladie respiratoire chronique (2 pts), cancer actif (5 pts), trouble sévère du comportement (6 pts), accident vasculaire cérébral (1 pt), perte de la mobilité nécessité d'aide à la marche (4 pts), dépendance totale (9 pts), IMC [21-25] (1 pt), IMC <21 kg/m² (3 pts), dialyse débutée par cathéter central temporaire (3 pts). La survie à 3 ans est estimée > 70 % à partir du score de risque le plus faible (0-6 points), ce qui représente 20 % des patients incidents de plus de 70 ans (cohorte de validation de 2007-2008, n = 7 947 patients). Ce score reste un outil et les auteurs rapportent que 67 patients ont été transplantés (exclus des cohortes d'étude) ; 51 patients transplantés (66 %) avaient un score ≤ 6 points ; 11 patients (16 %) un score de 7 points et 12 patients (18 %) un score entre 8 et 14. Ainsi, ce score a pour but non pas de poser une contre-indication de transplantation mais davantage une sélection positive des patients de plus de 70 ans qui pourraient être orientés vers un parcours de transplantation rénale et éviter toute perte de chances à ces patients âgés.

Aux États-Unis, un score comparable a été défini chez le sujet âgé (168), la perte de chances d'accès à la transplantation a été évaluée selon un modèle prédictif de survie à 3 ans post-transplantation rénale (Population étudiée : patients transplantés de plus de 65 ans de 1999 à 2006 (n = 6 988) ; population d'application : patients de plus de 65 ans incidents en IRCT de 1999 à 2006 (n = 128 850). Ce modèle permet d'estimer la survie à 3 ans des patients incidents en IRCT de plus de 65 ans à partir de 19 paramètres cliniques (âge (centré sur 70 ans), durée de dialyse dépassant 3 ans, sexe, insuffisance cardiaque, arythmie, diabète, maladie pulmonaire chronique, coronaropathie, HTA, dépendance à une drogue, artériopathie périphérique, polykystose rénale, anémie, atteinte neurologique, maladie hépatique, dépression, ulcère gastrique, tabagisme actif, année de transplantation après 1999. Les auteurs définissent les 'excellents candidats' lorsque la survie estimée à 3 ans post-transplantation est > 87,6 % (1^{ier} quintile), les 'bons candidats' lorsque la survie estimée à 3 ans post-transplantation est entre 78,3-87,6 % (2^{ième} et 3^{ième} quintiles) et les 'autres candidats' lorsque la survie estimée à 3 ans post-transplantation est < 78,3 % (4^{ième} et 5^{ième} quintiles). L'application du modèle aux patients de plus de 65 ans en IRCT permet d'identifier 9,1 % 'excellents candidats' parmi lesquels 76,3 % n'ont pas eu accès à la liste de transplantation (n = 8 966). Ces 'excellents candidats' étaient âgés en moyenne de 69,5 ans et avaient un nombre moyen de comorbidités = 1,7. De même, l'application du modèle permet d'identifier 33,6 % 'bons candidats' parmi lesquels 91,3 % n'ont pas eu accès à la liste de transplantation (n = 39 525). Ces 'bons candidats' étaient âgés en moyenne de 73,0 ans et avaient un nombre moyen de comorbidités = 2,5. Les 'autres candidats' représentaient 56,6 % des patients et étaient âgés en moyenne de 77,3 ans et avaient un nombre de comorbidités = 3,5.

D'autres modèles existent, notamment concernant la survie des greffons à 1 et 3 ans (413) ou 5 ans (414), ainsi que sur le risque de réadmission précoce dans les 30 jours post-transplantation (415) mais sont peu intéressants pour notre réflexion puisqu'ils prennent en compte des données du donneur, inconnues le plus souvent au moment de l'inscription.

S. Bayat *et al.* (416) proposent une modélisation de l'accès à la transplantation rénale selon une méthode bayésienne, à partir des données des registres français. Dans ce modèle, la probabilité d'accès à la transplantation est associée à l'âge, aux antécédents cardio-vasculaires, au diabète, à l'albuminémie, à une maladie respiratoire, à une déficience physique, à un suivi médical en dehors du département du service de transplantation rénale et à un antécédent de cancer. Ce modèle a été comparé à une méthode d'arbres de décision pour l'accès à la transplantation (417). Dans les 2 modèles, l'âge était la variable la plus importante. Les 2 modèles ont une bonne sensibilité (90 %, 76,8-100) et une bonne spécificité (96,7 %, IC₉₅ %92,2-100).

Certains auteurs suggèrent d'utiliser des tables de probabilité de survie à 3, 5 et 10 ans selon quelques caractéristiques cliniques pré-greffe et le choix d'un donneur vivant ou décédé, par tranche d'âge, issues des données actualisées des registres nationaux (418). Ainsi, Jassal *et al.* à partir du registre canadien de transplantation proposent 6 tables différentes pour aider les professionnels à informer les patients au plus près de leur situation clinique, à partir des variables suivantes : âge, diabétique ou non, donneur vivant ou décédé, score de comorbidité de Charlson, et délai depuis la première dialyse inférieur à 6 mois, supérieur à 24 ou 48 mois (418).

► Autres outils cliniques

Plusieurs avis d'auteurs (394) proposent de considérer différents indices de manière associée pour orienter les patients vers un parcours de transplantation rénale :

- **Évaluation des comorbidités par l'indice de Charlson**⁵³ (*Charlson Comorbidity Index*) en raison de sa simplicité, de son utilisation répandue, de son évaluation chez les patients en IRCT dialysés (419, 420) et transplantés (418) (19 variables de comorbidités, score : 2 pour une IRC modérée à sévère, score maximal : 37). Comparé à 4 autres scores de comorbidités (indice de Charlson modifié (421), nombre de comorbidités, indice de Khan et indice de Davies, l'indice de Charlson original présente les meilleures qualités prédictives en termes de survie post-transplantation, avec un index moyen de concordance de 70 %. Les scores de Charlson s'échelonnaient pour les patients transplantés entre 1 et 14 points/37. Comparativement aux patients transplantés ayant un score de Charlson égal à 2 (catégorie de référence, *hazard ratio* = 1), les patients ayant un indice de Charlson de 10 et plus ont une probabilité de décès plus élevée (HR > 2) (422) ;
- **Évaluation gériatrique et des fonctions physiques et cognitives** à l'aide de divers outils :
 - *SF36* : une étude prospective a montré que les candidats à une transplantation qui évaluaient comme faible leur condition physique par le SF36, avaient des taux plus élevés d'hospitalisations et de mortalité post-transplantation, en particulier chez les sujets de plus de 55 ans (423),
 - *Échelle de Katz (activity of daily living (ADL) scale)* : approche pragmatique d'évaluation des capacités individuelles de gestion des tâches élémentaires de la vie quotidienne (tel que se laver, s'habiller). 6 fonctions testées, autonome/non autonome, score total de 0-6 (424),
 - *Test de marche et test de la force de préhension* : les tests de performance physique 'signes vitaux' sont utiles pour dépister les sujets à risque de chutes, déconditionnement, hospitalisation et autres résultats qui affectent la perte d'autonomie et la mortalité. Le test de marche intègre les fonctions cardio-pulmonaires, musculo-squelettiques et neurologiques et devient très répandu dans des études cliniques de populations variées. Une vitesse de marche < 1 m/sec de façon répétée est une valeur validée pour être prédictive d'un risque élevé d'hospitalisations et de mortalité (425, 426).

⁵³ Outil en ligne pour le calcul de cet indice disponible en version française à l'adresse suivante : <http://www.rdplf.org/calculateurs/pages/charlson/charlson.html> (consulté le 2 décembre 2014)

- ▶ *Tests des fonctions cognitives* : *Mini-mental Status Exam* (MMSE)⁵⁴ (427, 428) ou *Montreal Cognitive Assessment* (MOCA)⁵⁵, plus sensible que le MMSE pour les déficits cognitifs légers (429).

Sans contre-indiquer formellement une transplantation rénale, le repérage d'une déficience des fonctions exécutives ou de mémorisation est utile pour évaluer l'aide nécessaire à la prise en charge du traitement et au suivi clinico-biologique post-transplantation. En revanche, une déficience des fonctions cognitives est associée à un risque augmenté de morbi-mortalité mais cet aspect n'a pas été évalué en transplantation rénale (430).

▶ Études médico-économiques

En Australie, un modèle de survie a été développé à partir des données du registre australien et des données de la littérature pour apprécier le bénéfice de survie et de coût entre dialyse et transplantation rénale, selon l'âge et les comorbidités (431). La durée d'attente sur liste de greffe est intégrée au modèle. À partir de ce modèle de Markov établi dans une perspective de tiers payeur, le gain de vie est estimé à 3,84 ans chez un patient de 25 ans sans comorbidité inscrit sur liste d'attente par rapport à une 'non inscription'. Le gain de vie en cas d'inscription sur liste d'un patient de 45 ans diabétique est de 1,48 an. Le gain devient de 0,5 ans chez un patient de 60 ans diabétique, de 0,62 ans chez un patient de 60 ans obèse et d'1,48 an chez un patient de 60 ans sans comorbidité. Le modèle mettant en évidence des gains de vie et un moindre coût en cas d'inscription comparativement à la dialyse, même en cas d'âge élevé ou de comorbidités, les auteurs concluent qu'exclure préférentiellement les patients âgés ou ayant le plus de comorbidités ne peut être justifié sur des fondements utilitaristes.

En 2014, la HAS a publié une évaluation médico-économique des stratégies de prise en charge de la MRC stade 5 en France (16, 432). Le modèle permet de décrire les évolutions sur 15 ans de la répartition des volumes de patients incidents pris en charge dans 10 modalités de traitement. Les stratégies ont été définies par groupes d'âge et en fonction du statut diabétique.

À partir de la stratégie de base fondée sur les données observées dans le registre REIN, les stratégies alternatives ont été définies en fonction de quatre axes majeurs d'évolution de la prise en charge aux dépens de l'hémodialyse en centre :

- développement de la transplantation rénale ;
- développement du traitement à domicile en hémodialyse ou dialyse péritonéale ;
- développement du traitement par hémodialyse en unité d'autodialyse ou en UDM ;
- développement conjoint du traitement en dialyse péritonéale et en hémodialyse hors centre.

L'évaluation des stratégies de prise en charge a été réalisée à partir des simulations sur le devenir d'une cohorte de 1 000 patients incidents sur 15 ans.

Pour les patients de 18-44 ans diabétiques ou non, la stratégie efficiente était le développement de la transplantation rénale à partir de donneur vivant et décédé.

Pour les patients de 45-69 ans non diabétiques, 2 stratégies étaient efficaces : le développement de la transplantation rénale à partir de donneurs décédés et vivants et le développement conjoint de la dialyse péritonéale non assistée et de l'autodialyse.

Pour les patients de 45-69 ans diabétiques, 2 stratégies étaient efficaces : le développement de la transplantation rénale à partir de donneurs décédés et le développement conjoint de la dialyse péritonéale non assistée et de l'UDM de proximité.

⁵⁴ Le test est disponible sur le site de la HAS, <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/mmse.pdf>

⁵⁵ Le test est disponible en 3 versions françaises via le site <http://www.mocatest.org/> (consulté le 23 février 2015)

Pour les patients de plus de 70 ans non diabétiques, la stratégie efficiente était le développement de la transplantation rénale à partir de donneurs décédés « *old for old* » avec utilisation des machines à perfusion.

Pour les patients de plus de 70 ans diabétiques, l'analyse relève 3 stratégies efficaces : le développement de la transplantation rénale à partir de donneurs décédés « *old for old* » avec utilisation des machines à perfusion, le développement conjoint de la dialyse péritonéale assistée et de l'UDM de proximité, le développement de l'UDM de proximité avec transfert préparé en centre d'hémodialyse au-delà de 5 ans.

Par ailleurs, les résultats de la comparaison de la stratégie fondée sur les pratiques observées et les stratégies alternatives privilégiant la dialyse hors centre mettent en évidence que ces stratégies méritent d'être considérées car elles sont, pour la plupart, aussi efficaces et moins coûteuses que les pratiques observées, bien qu'elles soient non efficaces par rapport aux stratégies fondées sur le développement de la transplantation rénale (16, 432).

4.4 Conclusion de l'analyse de la littérature

Quand orienter ?

Les recommandations étrangères se fondent sur des critères variables pour préciser le moment où le patient devrait être orienté vers un parcours de transplantation (MRC irréversible et évolutive, avec DFG < 20 ou 30 ml/min/1,73 m² ou avec un besoin de suppléance envisagé dans les 12 mois suivants ; patients dialysés en urgence dès que leur état de santé est stabilisé).

Les résultats post-transplantation en termes de survie du patient sont associés à la durée de dialyse prétransplantation ; les études sont convergentes, notamment après 1 an de dialyse (niveau de preuve 2) (388-391).

Le taux de transplantations préemptives est supérieur si l'orientation vers un néphrologue a été effectuée au moins 1 an avant le besoin de traitement de suppléance (niveau de preuve 4) (381, 383).

Le nombre d'orientations tardives évitables pourrait être faible (383).

Non orientation justifiée

Les recommandations de bonne pratique étrangères précisent rarement les critères qui justifient de ne pas orienter le patient vers une équipe mais plutôt les critères pour lesquels les patients ne seront pas inscrits (section 6.1).

Les enquêtes de pratiques et les protocoles hospitaliers identifiés mettent en évidence les diversités de critères utilisés par les équipes de transplantation.

Aucune étude permettant de comparer les patients orientés vers une équipe de transplantation et ceux non orientés n'a été identifiée. Une étude a évalué les conditions médicales des patients orientés et finalement inscrits : elle met en évidence que les patients ayant 2 comorbidités ou plus ont une probabilité nettement plus faible d'être inscrits comparativement à ceux sans comorbidité, sans toutefois qu'aucune d'entre elles n'écarte systématiquement le patient de la liste d'attente. Après ajustement sur les comorbidités, l'âge n'est pas un facteur indépendant de non inscription après orientation (niveau de preuve 4).

Un score clinique fondé sur des données françaises permet d'estimer, au moment de l'initiation de la dialyse, le niveau de risque de mortalité à 6 mois chez les patients de 75 ans et plus débutant la dialyse.

Perte de chances

Deux modèles prédictifs fondés sur des critères cliniques dépendant exclusivement du receveur ont été identifiés, dont un fondé sur des données observationnelles françaises (168, 412).

Ils mettent en évidence le fait que 9 % des personnes en IRCT de plus de 65 ans sont jugées comme d'« excellents candidats » et 33 % comme de « bons candidats » à la transplantation du fait d'une survie post-transplantation à 3 ans, respectivement > 87 % ou comprise entre 78 et 87 %. Plus du quart d'entre eux n'ont pas eu accès à la liste d'attente (perte de chances) (168).

Le score français permet d'estimer la survie à 3 ans de patients de plus de 70 ans débutant la dialyse. La survie à 3 ans est estimée > 70 % à partir du score de risque le plus faible (0-6 points), ce qui représente 20 % des patients incidents de plus de 70 ans (412).

4.5 Avis du groupe de travail :

Quand orienter ?

Le groupe de travail confirme qu'une orientation préemptive des patients candidats à la transplantation est la situation la plus favorable en termes de résultats post-transplantation pour les patients chez qui la transplantation est indiquée. Les délais de réalisation des bilans de prétransplantation, puis l'attente sur liste avant transplantation, nécessitent d'anticiper le moment où le besoin de suppléance deviendra indispensable, même s'il n'est pas possible de manière totalement fiable d'anticiper ce moment. À défaut, de manière pragmatique, un seuil de DFG < 20 ml/min/1,73 m² ou une situation clinique faisant envisager un DFG ≤ 15 dans les 12 mois semblent des critères utiles pour décider de débiter le bilan prétransplantation et d'orienter le patient vers une équipe de transplantation, sauf dans les cas où le patient présente des critères de « non orientation » ou d'« orientation à discuter » (cf. ci-dessous).

Le groupe de travail estime que l'orientation des patients déjà dialysés est également un enjeu important et doit s'appliquer à tous les patients dialysés et pas seulement aux patients dialysés en urgence. Une orientation dans les 3 mois après le début de la dialyse est souhaitable, ce délai permet le plus souvent que l'état de santé du patient soit stabilisé.

Le terme « durée de la dialyse » est ambigu car il peut soit se rapporter à la durée quotidienne/hebdomadaire des séances de dialyse, soit à l'ancienneté du traitement par dialyse (durée écoulée depuis la première dialyse). Afin de lever cette ambiguïté dans les recommandations, le terme « ancienneté de la dialyse » sera préféré à « durée de la dialyse », lorsqu'il s'agit de la durée écoulée depuis la première dialyse.

Qui ne pas orienter ou orienter après avis de l'équipe de transplantation ?

Une estimation de l'espérance de vie serait le meilleur outil pour aider à l'orientation des patients. Toutefois, aucun des outils identifiés dans la littérature n'a été validé prospectivement pour évaluer leur utilité en vue de l'orientation des patients et de l'inscription sur liste d'attente de greffe rénale.

Les critères sur lesquels les néphrologues référents pourraient, sans crainte de faire courir une perte de chances aux patients, décider de ne pas orienter le patient sans prendre avis auprès d'une équipe de greffe sont débattus. Cette question se pose notamment pour les patients déjà dialysés de plus de 70 ans (50 % des patients dialysés, soit environ 20 000 patients) qui présentent fréquemment plusieurs facteurs de risque associés.

En effet, l'analyse de la littérature ne permet pas de définir un profil type de patient pour lequel une « non inscription » systématique serait justifiée, même si elle confirme que l'association des facteurs de risque augmentent significativement le risque de décès ou de perte de greffon. Le groupe de travail insiste sur les rares contre-indications isolées formelles à la transplantation rénale. Toutefois, il reconnaît que l'espérance de vie est un facteur important devant être pris en compte,

que celle-ci soit limitée par un âge très avancé, une comorbidité sévère ou, le plus fréquemment, par l'association de comorbidités.

Les scores cliniques de Dusseux et de Grams sont discutés. Ils sont validés à partir de cohortes tirées de registres, mais n'ont pas été évalués de manière prospective dans leur utilisation clinique afin de connaître leur sensibilité en termes d'inscription ou leur spécificité pouvant fonder une non orientation. Le score de Dusseux permet d'identifier les patients dialysés de plus de 70 ans qui ont une probabilité d'être en vie >70 %, 3 ans après le début de la dialyse ; il pourrait donc être l'un des éléments identifiant les patients ayant une espérance de vie suffisamment longue pour espérer recevoir une greffe (délai médian d'attente de greffe après inscription : 21 mois en 2011) ; il ne permet pas d'établir la probabilité de survie post-greffe. Le score de Grams propose un modèle prédictif de survie post-greffe à 3 ans pour les patients de plus de 65 ans ; son intérêt réside dans l'identification des situations cliniques où la greffe ne pourrait apporter un bénéfice de longue durée. En l'attente de la confirmation de leur intérêt pratique, le groupe de travail ne souhaite pas les recommander spécifiquement, mais reconnaît que ce type de score pourrait aider la décision d'orienter ou non un patient vers une équipe de greffe. L'intérêt de ce type de score a été démontré dans la greffe hépatique permettant de définir un seuil de nocivité (Score MELD).

Pour les patients ayant une MRC de stade 5 ou de stade 4 susceptible d'évoluer vers le stade 5 dans les 12 à 18 mois, le groupe de travail considère que la non orientation du patient vers une équipe de transplantation est justifiée si il existe l'une des rares contre-indications à la transplantation (cf. § 6.1) ou les situations suivantes proposées au groupe de lecture (R22), qui ont recueilli un large consensus :

- refus du patient, après avoir vérifié que ce refus ne repose pas sur une mauvaise information ou sur une mauvaise compréhension de l'information ; le groupe de lecture propose de retirer la connotation morale du terme « mauvais » ;
- cancer évolutif, non en rémission. En effet, le groupe ERBP recommande que « *le cas des patients présentant un cancer passé ou présent soit discuté avec un oncologue au cas par cas. Les paramètres suivants devraient être pris en compte pour déterminer le délai d'attente avant l'inscription sur liste d'attente : a) le risque de progression ou de récurrence du cancer selon sa nature, son stade et son grade histologique ; b) l'âge du patient ; c) la présence de comorbidités pouvant affecter la survie du patient (non gradé)* » (91). Le groupe de lecture propose que l'avis du oncologue soit pris avant de décider d'une 'non orientation' ;
- comorbidités cardio-vasculaires ou respiratoires sévères rendant incompatibles l'anesthésie générale nécessitée par l'acte chirurgical de transplantation ; le groupe de lecture propose de préciser les pathologies respiratoires sévères : insuffisance respiratoire chronique sévère PaO₂ < 60 mm Hg à l'état basal et/ou oxygénothérapie au long cours, fibrose pulmonaire connue, syndrome obésité-ventilation avec ventilation mécanique au long cours et hypertension artérielle pulmonaire idiopathique ;
- trouble psychiatrique aigu non stabilisé ou chronique non suivi, nécessitant des soins psychiatriques avant toute inscription sur la liste d'attente (avis d'un psychiatre) ;
- une démence avérée, après avis spécialisé ;
- obésité avec IMC > 50 kg/m² ; le groupe de lecture valide cette proposition à plus de 90 % des membres ; toutefois, certains membres s'étonnent d'un IMC si élevé et suggèrent de retenir le seuil d'un IMC > 40 kg/m², tout en précisant, comme pour l'âge, que les orientations au-delà d'un IMC à 40 kg/m² restent exceptionnelles ; ce seuil correspond par ailleurs à la définition de l'obésité morbide par l'OMS (433). Toutefois, les publications les plus récentes montrent que la transplantation reste possible avec un surrisque faible pour des patients avec un IMC > 40 kg/m² (319) ; le groupe de travail retient l'IMC > 50 kg/m² comme un seuil au-delà duquel en 2015 les difficultés techniques de la transplantation font que les patients sont plutôt orientés vers un traitement de l'obésité avant transplantation et propose de discuter les orientations entre néphrologues référents et équipes de transplantation à partir d'un IMC à

35 kg/m², mais ne souhaite pas exclure du parcours vers la transplantation rénale les patients à partir d'un IMC > 40 kg/m² ;

- âge : au-delà de 85 ans (au-delà de 85 ans, l'orientation doit rester exceptionnelle) ;
- les patients pour lesquels le choix du traitement conservateur a été fait.

Ces critères de non orientation nécessitent d'être réexaminés annuellement, afin de s'assurer qu'ils sont toujours présents.

Sachant qu'une part importante des patients dialysés en France ne relève ni des situations où il est recommandé de ne pas orienter le patient vers une parcours de transplantation, ni des situations où il est recommandé de l'orienter systématiquement, le groupe de travail propose également une liste de situations, qui ont fait l'objet d'un large consensus au sein du groupe de lecture, où un contact entre le néphrologue référent et l'équipe de transplantation est nécessaire avant d'engager un bilan prétransplantation, afin d'éviter qu'une proportion importante de ceux-ci soient réalisés alors que la probabilité pour le patient d'être inscrit est très faible.

Enfin, pour les patients qui hésitent à s'orienter vers un parcours de transplantation, il est proposé qu'ils soient orientés vers une équipe de transplantation afin d'éclairer leur décision.

4.6 Recommandation HAS

Quand orienter ?

R19. Grade AE. En l'absence de critère de 'non orientation' ou d'orientation à discuter (cf. R23-R24), il est recommandé de débiter le bilan prétransplantation et d'orienter vers une équipe de transplantation :

- en vue d'une inscription préemptive, tout patient avec une MRC évolutive et irréversible de stade 5, non encore dialysé ou de stade 4 avec un DFG < 20 ml/min/1,73 m² ou susceptible d'évoluer vers le stade 5 dans les 12 mois ;
- tout patient avec une MRC de stade 5, déjà dialysé, si possible dans les 3 mois suivant la mise en dialyse.

Qui ne pas orienter vers une équipe de transplantation ?

► *Non orientation justifiée*

R20. Grade AE. Il est justifié de ne pas débiter un bilan prétransplantation et de ne pas orienter les patients vers une équipe de transplantation dans les cas où l'espérance de vie est limitée et/ou les comorbidités entraînent un risque péri-opératoire trop élevé et/ou le bénéfice de la transplantation en termes d'espérance et de qualité de vie n'est pas attendu. Cette non-orientation est recommandée dans les situations suivantes :

- refus du patient, après avoir vérifié que ce refus ne repose pas sur une information inadéquate ou sur une compréhension incomplète ou erronée de l'information ;
- cancer ou hémopathie maligne requérant un traitement et/ou évolutifs, non en rémission ;
- comorbidités cardio-vasculaires rendant incompatible l'anesthésie générale nécessitée par l'acte chirurgical de transplantation ou FEVG < 35 % ;
- comorbidités respiratoires sévères rendant incompatible l'anesthésie générale nécessitée par l'acte chirurgical de transplantation ; parmi les comorbidités respiratoires sévères peuvent être citées :
 - ▶ insuffisance respiratoire chronique sévère PaO₂ < 60 mm Hg à l'état basal et/ou oxygénothérapie au long cours,
 - ▶ fibrose pulmonaire sévère,

- ▶ syndrome obésité-ventilation avec ventilation mécanique au long cours,
- ▶ hypertension artérielle pulmonaire idiopathique sévère ;
- troubles psychiatriques aigus non stabilisés ou troubles psychiatriques chroniques non suivis, nécessitant des soins psychiatriques avant toute inscription sur la liste d'attente (avis d'un psychiatre) ;
- dépendance à l'alcool ou addiction aux drogues dures sans projet de sevrage ;
- démence avérée évoluée après avis spécialisé ;
- obésité définie par un IMC $> 50 \text{ kg/m}^2$ (au-delà d'un IMC à 40 kg/m^2 , le recours à la transplantation reste possible dans certaines situations particulières) ;
- âge supérieur à 85 ans (au-delà de 85 ans, l'orientation doit rester exceptionnelle),
- patients pour lesquels le choix du traitement conservateur a été fait.

R21. Grade AE. Dans le cas de situations pouvant évoluer favorablement, ces critères de non-orientation justifiée nécessitent d'être réexaminés annuellement par le néphrologue référent, afin de vérifier s'ils sont toujours présents.

R22. Grade AE. En dehors de ces situations (R20), il est recommandé qu'une non-orientation vers une équipe de transplantation soit décidée après échanges avec le patient et avis ou réunion avec un médecin de l'équipe de transplantation.

▶ *Orientation à discuter avec l'équipe de transplantation*

R23. Grade AE. Dans ces situations complexes, il est recommandé que le néphrologue référent ait un contact avec l'équipe de transplantation afin de discuter la pertinence de l'orientation du patient vers un parcours de greffe rénale, avant d'engager un bilan prétransplantation.

Ce contact peut être pris selon différentes formes d'échanges formalisés entre le néphrologue référent et l'équipe de transplantation : échange par courrier, téléphone, discussion sur dossiers, réunion de concertation pluridisciplinaire, télémédecine, consultation du patient auprès de l'équipe de transplantation.

Ce contact devrait permettre d'éviter toute perte de chances au patient, c'est-à-dire d'éviter une 'non orientation inappropriée', mais aussi de valider la pertinence d'engager le bilan ou encore de hiérarchiser les examens du bilan prétransplantation dans un souci de pertinence des soins.

R24. Grade C. Ce contact entre néphrologue référent et équipe de transplantation est recommandé lorsque le patient présente :

- 2 ou plus de 2 comorbidités ou facteurs de risque suivants : diabète, infarctus du myocarde, maladie vasculaire périphérique, accident vasculaire cérébral, tabagisme, car ces facteurs diminuent significativement la probabilité d'être inscrit ;
- un ou plusieurs facteurs de risque de complications post-transplantation connus avant le bilan prétransplantation :
 - ▶ obésité avec IMC compris entre 35 et 50 kg/m^2 ,
 - ▶ antécédent de cancer,
 - ▶ amylose systémique,
 - ▶ perte d'autonomie ou diminution des fonctions cognitives, documentée à l'aide de tests validés,
 - ▶ troubles ou maladies psychiatriques stabilisés ou suivis, après avis d'un psychiatre,
 - ▶ insuffisance cardiaque
 - ▶ insuffisance respiratoire modérée,
 - ▶ insuffisance hépatique,

- ▶ facteurs de risque thromboemboliques,
- ▶ calcifications vasculaires étendues ;
- un ou plusieurs facteurs de risque concernant la technique chirurgicale, notamment malformation du tractus génito-urinaire ;
- un risque de récurrence de la maladie rénale initiale ;
- un antécédent de transplantation rénale ou de toute autre transplantation d'organes ;
- une infection chronique (VIH, VHC, VHB).

R25. Grade AE. Pour les patients de plus de 70 ans, une évaluation de l'espérance de vie par un score validé peut être utile à la décision d'engager le bilan prétransplantation en accord avec l'équipe de transplantation.

En 2015, deux scores cliniques, dont un français, ont été validés à partir de modélisations issues de registres prospectifs. Leur pertinence clinique pour l'identification des patients à orienter vers un parcours d'accès à la greffe rénale reste à confirmer (Cf. argumentaire section 4.2.1).

R26. Grade AE. En cas de doute du patient sur le bénéfice potentiel de la transplantation, il est recommandé de lui proposer de rencontrer un membre de l'équipe de transplantation.

Qui orienter de manière systématique ?

R27. Grade B. En dehors des situations complexes nécessitant une discussion avec l'équipe de transplantation et des situations dans lesquelles il est justifié de ne pas orienter le patient (cf. R20 et R24) il est recommandé, après accord du patient, de débiter le bilan prétransplantation et/ou d'orienter le patient vers une équipe de transplantation tout patient de moins de 85 ans, avec une MRC irréversible, de stade 4 évolutive ou de stade 5, dialysé ou non.

5. Bilan prétransplantation

Ce chapitre a pour objectif d'instruire les arguments permettant de répondre aux questions suivantes :

- Quel est le contenu du bilan prétransplantation prescrit pour toute personne définitivement intéressée par le parcours vers la transplantation rénale (hors examens liés aux antécédents ou comorbidités spécifiques de la personne) ?
- Comment formaliser la coordination entre le néphrologue ayant suivi l'évolution de la maladie rénale et le néphrologue de l'équipe de transplantation afin de réduire le délai d'accès à la liste nationale d'attente ?

5.1 Contenu du bilan commun à tout candidat à la transplantation

L'objectif de cette section est de préciser le bilan prétransplantation prescrit **pour toute personne définitivement intéressée** par le parcours vers la transplantation rénale. Ce bilan peut être complété pour un patient donné, en fonction de ses antécédents ou comorbidités propres.

De nombreuses recommandations de bonne pratique sur cette question ont été identifiées (91, 128, 301, 374, 375, 434-442). L'analyse de la littérature s'est limitée à l'analyse de ces recommandations, sauf demande spécifique du groupe de travail, notamment concernant le bilan cardiovasculaire qui fait débat. Les gradations des recommandations sont précisées lorsqu'elles étaient disponibles. Elles ne correspondent pas toutes aux mêmes définitions. Le lecteur est invité à se reporter aux recommandations princeps.

5.1.1 Considérations générales

L'objectif du bilan est d'identifier des contre-indications à la transplantation rénale et d'adapter le suivi ou les traitements permettant de modifier les conditions médicales et psychologiques qui pourraient affecter les résultats post-transplantation.

Les recommandations anglaises en 2011 ont défini les objectifs du bilan prétransplantation (375) :

- s'assurer que la transplantation est techniquement possible ;
- s'assurer que les chances de survie du patient ne sont pas compromises par la transplantation ;
- s'assurer que la survie du greffon rénal n'est pas limitée par un décès précoce du receveur (bénéfice maximal obtenu d'une ressource limitée) ;
- s'assurer que des comorbidités préexistantes ne seront pas aggravées par la transplantation ;
- identifier les mesures à prendre pour limiter les complications péri- et postopératoires ;
- informer les patients des risques et bénéfices potentiels.

Il n'existe pas d'étude évaluant l'efficacité d'un dépistage de cancer prétransplantation rénale. Les recommandations sont donc fondées sur les données de la population générale et des risques augmentés de cancer chez les patients insuffisants rénaux.

Avant toute investigation, il convient de réaliser un recueil complet des antécédents et un examen physique complet. Les recommandations américaines en 2007 (374) soulignent l'importance de recueillir :

- l'étiologie de la néphropathie initiale (analyse de la biopsie rénale si disponible) et l'évaluation du risque de récurrence ;
- l'histoire familiale, en particulier maladie rénale, diabète, HTA ;

- les antécédents coronariens, cérébraux et vasculaires ;
- les antécédents d'anomalie de la coagulation (thromboses ou hémorragies) ;
- les antécédents urologiques (anomalies du tractus urinaire et de la vessie) ;
- les antécédents transfusionnels et obstétricaux complets ;
- en cas d'antécédent de transplantation, les données précises de l'évolution de la (des) transplantation(s) antérieure(s), les données immunologiques, de traitement de fond et des rejets, l'observance thérapeutique, les complications.

5.1.2 Bilan pour écarter une infection

► Recommandations de bonne pratique

Recommandations européennes ERBP en transplantation rénale 2013 (91)

- Nous recommandons la vaccination contre le virus HZV des candidats pédiatriques et adultes dépourvus d'anticorps anti-HZV, et cela de préférence avant la transplantation (1D)

Recommandations américaines (AST) (Société de Transplantation)

Recommandations de 2001 (434)

- Dépistage et traitement d'une tuberculose active (A) ;
- Dépistage sérologique : cytomagélévirus, EBV, hépatites virales B et C, *Human Immunodeficiency Virus* ;
- Dépistage des infections dentaires et gingivales par examen systématique ;
- Une vaccination annuelle des virus Influenza est recommandée (B), anti-pneumococcique (tous les 2 ans) et les vaccinations de l'enfance doivent être conduites selon les recommandations en vigueur ;
- Discuter la recherche d'anticorps anti-human herpès virus-8 chez les patients à risque (B).

Complétées en 2007 (374)

- Dépistage de la syphilis ;
- Dépistage sérologique de toxoplasmose, coccidioïdomycose et histoplasme chez les patients ayant résidé dans des zones d'endémie.

Recommandations vaccinales françaises du Haut Conseil de la Santé Publique

Le Haut Conseil de la Santé Publique a rédigé un document en 2012 concernant la vaccination des patients transplantés d'organes solides ou en attente de transplantation (435) (Tableau 5 et Tableau 6).

Quelques principes généraux sont rappelés, suivis des recommandations vaccinales avec un tableau de synthèse de la littérature (résumé succinct ci-dessous).

Tout doit être fait pour que le futur transplanté soit à jour de ses vaccinations selon les recommandations du calendrier vaccinal en vigueur. En effet, la réponse immunitaire déjà diminuée en cas de pathologie rénale chronique sera très faible chez les patients transplantés. En revanche, si la vaccination a été pratiquée avant la transplantation, les rappels pratiqués après transplantation seront plus immunogènes (435).

Des programmes de vaccination accélérés peuvent être envisagés si nécessaire chez les patients en attente de transplantation (435).

Les vaccinations doivent être évitées dans un délai de six mois après la transplantation, période au cours de laquelle le degré d'immunodépression et le risque de devoir la majorer à l'occasion d'épisodes de rejet, sont les plus élevés (435).

Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués chez les patients transplantés d'organes solides (adultes et enfants), en raison d'un risque augmenté de survenue de maladies vaccinales.

Leur administration doit être envisagée, si nécessaire, dans le cadre du bilan pré-greffe. L'administration des vaccins vivants doit être réalisée dans un délai minimum de quatre semaines avant la greffe (435).

Tableau 3. Vaccinations recommandées par le HCSP le plus tôt possible avant la greffe

Au moment du bilan de pré-transplantation	Vaccins recommandés comme dans la population générale	Vaccins spécifiquement recommandés	Vaccins contre-indiqués pour les patients en attente de greffe
Il est recommandé de mettre à jour les vaccinations le plus tôt possible avant la greffe, en particulier pour les vaccins vivants atténués	<ul style="list-style-type: none"> • Diphtérie, tétanos, poliomyélite et coqueluche • • Méningocoque C (conjugué) • Papillomavirus (chez la jeune fille jusqu'à 19 ans révolus) • Fièvre jaune (sujets voyageant ou résidant dans une zone endémique) 	<ul style="list-style-type: none"> • Grippe saisonnière (vaccin inactivé) • Pneumocoque (vaccin polysidique conjugué suivi du vaccin non conjugué) • Hépatite B après vérification de la réponse vaccinale • Hépatite A après vérification de la réponse vaccinale • ROR • Varicelle (patients sans antécédents ou doute) 	<ul style="list-style-type: none"> • BCG <p>Pour les autres vaccins vivants pas de contre-indication en l'absence de traitement immunosuppresseur</p> <p>Vaccination à réaliser : minimum de 2 à 4 semaines avant la greffe</p>

► Avis d'auteurs

Certains auteurs (443-445) proposent également :

- Sérologie HTLV-I et II ;
- Sérologie Brucellose ;
- Dépistage de la tuberculose par intradermoréaction (IDR) mais aussi Test Quantiferon ;
- *Polymerase Chain Reaction* (PCR) BK virus chez les patients ayant eu un antécédent de perte de greffon par néphropathie à BK-virus ;
- Dépistage des infections otorhinolaryngologiques en consultation spécialisée.

5.1.3 Bilan pour écarter un trouble de la coagulation

► Recommandations de bonne pratique

Recommandations françaises formalisées d'experts d'anesthésie et de réanimation 2012 (436), non spécifiques de la transplantation rénale

Recommandation 3 : examens d'hémostase

Il est recommandé d'évaluer le risque hémorragique d'après l'anamnèse personnelle et familiale de diathèse hémorragique et d'après l'examen physique (GRADE 1+).

Il faut probablement utiliser un questionnaire standardisé à la recherche de manifestations hémorragiques pour évaluer l'anamnèse personnelle et familiale (GRADE 2+).

Il est recommandé de ne pas prescrire de façon systématique un bilan d'hémostase chez les patients dont l'anamnèse et l'examen clinique ne font pas suspecter un trouble de l'hémostase, quel que soit le grade ASA, quel que soit le type d'intervention et quel que soit l'âge à l'exclusion des enfants qui n'ont pas acquis la marche (GRADE 1-).

Il est recommandé de demander un avis spécialisé en cas d'anamnèse de diathèse hémorragique évocatrice d'un trouble de l'hémostase (GRADE 1+).

[...]

Recommandations canadiennes (CST) (Société de Transplantation) 2005 (128)

- La présence d'une thrombophilie, d'une hypercoagulabilité ou d'une cytopénie n'est pas une contre-indication absolue mais ces situations doivent être complètement explorées (C)

Recommandations américaines (AST) (Société de Transplantation) 2007 (374)

- Bilan d'hémostase approfondi en cas d'antécédent de thrombose veineuse profonde, de fausse couche spontanée, de thrombose récidivante de la fistule artério-veineuse, de thrombose inexpliquée d'une greffe rénale antérieure ou d'une tendance aux saignements

Recommandations françaises d'experts 2009 (437, 438), non spécifiques de la transplantation rénale

Le bilan biologique pour la recherche d'une thrombophilie, recommandé par le Groupe d'études sur l'hémostase et la thrombose (GEHT) de la Société française d'hématologie (SFH) et de la Société française de médecine vasculaire (SFMV), comporte (438) :

- Recherche d'un déficit en antithrombine, protéine C, protéine S ;
- Recherche de la mutation Leiden du Facteur V (2 stratégies ; soit recherche d'emblée par test génétique par un laboratoire agréé, soit recherche initiale d'une résistance à la protéine C activée - RPCA) ;
- Recherche de la mutation 20210G>A du gène de la prothrombine (FII20210A) ;
- Recherche des anticorps antiphospholipides par 3 tests :
 - Recherche des anticorps anticardiolipides ;
 - Recherche des anticorps anti-β2-glycoprotéine I (anti-β2GPI) ;
 - Recherche des anticoagulants de type lupique.

L'indication d'une recherche de ces facteurs biologiques de risques (= thrombophilie biologique) associés à une maladie thromboembolique veineuse (MTEV) a fait l'objet de recommandations par ce même groupe (437). En revanche, ces recommandations n'abordent pas le problème des thromboses veineuses dites de sites « inhabituels » (tels que la fistule artério-veineuse, la transplantation rénale, etc.).

La détermination du caractère provoqué ou non d'une MTEV est une démarche fondamentale dans l'appréciation du risque de récurrence, en dehors de toute connaissance d'éventuels facteurs biologiques de risques (grade A).

Il est recommandé de ne pas effectuer de recherche de facteurs biologiques de risques :

- en cas de premier épisode de thrombose veineuse profonde (TVP) proximale et/ou d'embolie pulmonaire (EP) survenant après 60 ans (grade B) ;
- en cas de thrombose veineuse superficielle (TVS) (grade C) ;
- en cas de premier épisode de TVP distale [grade C] (sauf la détection d'antiphospholipides/anticoagulant circulant chez les patients lupiques [accord professionnel]).

Il est recommandé de ne pas systématiquement effectuer de recherche de facteurs biologiques de risques en cas de premier épisode de TVP proximale et/ou EP survenant chez un homme avant 60 ans après circonstances déclenchantes (grade B), et en l'absence de famille informative (grade C).

En cas d'événement thromboembolique, il est recommandé d'effectuer une recherche de facteurs biologiques de risques :

- en cas de premier épisode de TVP proximale et/ou EP :
 - non provoqué survenu avant l'âge de 60 ans, dans le but d'adapter éventuellement la durée de traitement, et de définir les conduites à tenir pour les apparentés (grade C) ;
 - chez les femmes en âge de procréer, que l'épisode soit provoqué ou non, compte tenu de l'impact sur la prise en charge des grossesses (grade C) ;
- en cas de récurrence :
 - toute récurrence de TVP proximale et/ou EP provoquée ou non, dont le premier épisode est survenu avant 60 ans ;
 - toute récurrence de TVP distale non provoquée, dont le premier épisode est survenu avant 60 ans (accord professionnel).

Il est rappelé que dans le cadre des études familiales, l'appréciation du risque chez les apparentés doit prendre en compte le caractère informatif de la famille, définie comme deux apparentés de premier degré avec MTEV. Ceci confère déjà un risque augmenté de MTEV aux individus asymptomatiques en dehors de toute mise en évidence d'un facteur biologique de risques.

Il est recommandé de ne pratiquer d'étude familiale que chez les asymptomatiques de premier degré de moins de 60 ans (grade C).

► **Revue systématique**

Aucune revue systématique relative à la recherche de thrombophilie dans le cadre d'un bilan prétransplantation rénale n'a été identifiée.

Des revues générales ont été identifiées (446, 447). Aucune étude n'apporte de résultat probant pour motiver une recommandation spécifique dans le cadre du bilan prétransplantation rénale commun à tous les candidats.

► **Avis d'auteurs**

Certains avis d'auteurs (443-445, 448, 449) proposent également :

- Autres critères pour approfondir le bilan d'hémostase :
 - Lupus systémique ;
 - Antécédents familiaux de thromboses.
- Consultation spécialisée pour interprétation du bilan de thrombophilie biologique.

5.1.4 Bilan pour évaluer le risque immunologique

Recommandations européennes ERBP en transplantation rénale 2013 (91)

- Nous suggérons qu'au moins un typage HLA soit réalisé par biologie moléculaire, tant chez le donneur que chez le receveur, pour éviter des erreurs de détermination des antigènes HLA (2D).
- Nous suggérons que le typage HLA soit réalisé en duplicate, de préférence sur des échantillons différents, pour éviter les erreurs d'écritures (non gradé).
- Chez les patients sensibilisés en HLA, nous recommandons un typage sérologique supplémentaire des cellules du donneur utilisées pour le *cross-match* afin de s'assurer de leur expression adéquate des antigènes HLA (1D).
- Pour les patients hautement sensibilisés avec des anticorps anti-HLA spécifiques d'allèles, nous suggérons un typage de haute résolution chez le donneur et le receveur (2D).
- Nous recommandons de réaliser un typage des antigènes HLA-DQ, -DP et -C chez le donneur seulement lorsque le receveur présente des anticorps contre ces spécificités (1D).
- Nous ne recommandons pas de réaliser en routine le typage des MICA ou d'autres antigènes non-HLA chez le donneur ou le receveur (1D).

Recommandations américaines (AST) (Société de Transplantation) 2007 (374)

- Recherche d'anticorps anti-HLA (PRA) et identification des spécificités chez les patients avec des PRA positifs :
 - Test ELISA (peu coûteux) pour recherche d'Ac anti-HLA I et II ;
 - Cytométrie de flux, plus sensible, permet de tester le sérum contre des lymphocytes entiers, des antigènes purifiés ou des billes d'un seul antigène ; en l'absence de traitement de désensibilisation, les antigènes contre lesquels il existe un anticorps spécifique identifié ne doivent pas être acceptés.

5.1.5 Bilan pour évaluer le risque endocrinien et métabolique

► **Recommandations de bonne pratique**

Recommandations européennes ERBP en transplantation rénale 2013 (91)

- Nous recommandons de ne pas décliner une offre de greffe d'un donneur décédé seulement à cause d'une hyperparathyroïdie non contrôlée (1D).
- Néanmoins, les patients en liste d'attente doivent être traités selon les recommandations CKD-MBD, incluant une parathyroïdectomie si nécessaire (non gradé).

Recommandations canadiennes (CST) (Société de Transplantation) 2005 (128)

- Il est recommandé de mesurer la calcémie, la phosphorémie, le taux sérique de parathormone dans l'évaluation pré-transplantation rénale (A).
- Une parathyroïdectomie devrait être considérée chez les candidats non contrôlés par le traitement médical ou avec des complications sévères et persistantes d'une hyperparathyroïdie (B).

Recommandations américaines (AST) (Société de Transplantation) 2001 (434)

- Il est recommandé de mesurer la calcémie, la phosphorémie, le taux sérique de parathormone dans l'évaluation pré-transplantation rénale et périodiquement chez les patients inscrits sur liste d'attente (A).

- Une parathyroïdectomie devrait être considérée chez les candidats à une transplantation rénale non contrôlés par le traitement médical et/ou avec des complications sévères et persistantes d'un hyperparathyroïdisme, par exemple une hypercalcémie réfractaire, une hyperphosphorémie réfractaire, un prurit sévère, un produit phosphocalcique élevé avec des calcifications progressives, une calciphylaxie (B).

► **Avis d'auteurs**

Certains avis d'auteurs (374, 445, 449) proposent également :

- Bilan métabolique complet ;
- Hyperglycémie provoquée orale (HGPO) ;
- HbA1c chez les patients diabétiques ;
- Profil lipidique.

5.1.6 Bilan pour écarter un cancer

► **Recommandations de bonne pratique spécifiques à la transplantation rénale**

Recommandations européennes ERBP en transplantation rénale 2013 (91)

- Nous recommandons le dépistage du cancer chez les candidats à la transplantation rénale selon les recommandations en vigueur dans la population générale (non gradé).
- Nous suggérons le dépistage du cancer du rein par échographie chez les candidats à la transplantation rénale (non gradé).
- Nous suggérons le dépistage du cancer urothélial par cytologie urinaire et cystoscopie chez les candidats à la transplantation rénale présentant un risque accru de ce type de cancer (non gradé).
- Nous recommandons le dépistage du carcinome hépatocellulaire chez les patients infectés par le virus HCV ou HBV selon les recommandations de pratique clinique de l'EASL-EORTC (non gradé)
- Nous suggérons que le cas des patients présentant un cancer passé ou présent soit discuté avec un oncologue au cas par cas. Les paramètres suivants devraient être pris en compte pour déterminer le délai d'attente avant l'inscription sur liste d'attente : a) le risque de progression ou de récurrence du cancer selon sa nature, son stade et son grade histologique ; b) l'âge du patient ; c) la présence de comorbidités pouvant affecter la survie du patient (non gradé).

Recommandations de l'Association Européenne d'Urologie (EAU) en 2013 (301)

Les candidats à la transplantation rénale, particulièrement ceux de plus de 50 ans, devraient faire l'objet d'un dépistage à la recherche d'un cancer préexistant comme suit :

- recherche d'antécédents et examen physique complet, incluant un examen dermatologique ;
- examen gynécologique : cytologie cervico-vaginale et colposcopie, quel que soit l'âge ;
- mammographie chez les femmes au-delà de 40 ans ou avec antécédent familial de cancer du sein ;
- PSA et toucher rectal chez les hommes de plus de 50 ans ;
- dépistage du cancer colorectal selon les recommandations en vigueur ;
- radiographie de thorax ;
- échographie abdominale, pour exclure un cancer rénal ou autre cancer abdominal.

Recommandations australiennes (KHA-CARI) (Société de Transplantation) 2011 (450)

- Nous recommandons de réaliser un dépistage [néoplasique] chez les candidats à une transplantation rénale selon les politiques habituelles de dépistage dans la population générale appropriée à l'âge et le sexe (1D).

Recommandations américaines (AST) (Société de Transplantation) 2001 (434) et 2007 (374)

- Les patients doivent avoir un dépistage de cancer au moment de l'évaluation à l'inscription et pendant la durée d'attente, suivant les recommandations dans la population générale (A).
- Les différents cancers sont listés avec, pour chacun, les examens de dépistage possible, l'incidence chez les patients dialysés par rapport à la population générale, le risque de récurrence après transplantation, l'argumentaire et les recommandations codées.

Cancer cellulaire rénal

Les patients à haut risque doivent être dépistés par cytologie urinaire et imagerie radiologique (échographie, scanner et/ou IRM) (C).

Cancer de la vessie

Les patients à haut risque peuvent bénéficier d'un dépistage (cytologie, urétrocystographie per-mictionnelle, cystoscopie) (C).

Cancer du col utérin et de l'utérus

Frottis cervical et examen clinique tous les 1-3 ans pour les femmes âgés de 20-65 ans (B).

Cancer du sein

Mammographie selon les recommandations en vigueur.

Cancer colorectal

Les patients sans risque accru doivent être dépistés à partir de 50 ans par hemocult tous les ans et sigmoïdoscopie tous les 5 ans ou colonoscopie tous les 10 ans (A).

Les patients à plus haut risque doivent être dépistés à un âge plus précoce et plus fréquemment (A).

Cancer de la prostate

Un toucher rectal et un dosage de PSA doivent être proposés tous les ans à partir de 50 ans lorsque l'espérance de vie dépasse 10 ans et plus précocement pour les patients à plus haut risque. Une information sur les risques et bénéfices du dépistage doivent être délivrés (C).

Cancer du foie

Dépistage possible par dosage alpha-foetoprotéine et imagerie radiologique

Myélome multiple

Immuno-électrophorèse des protéines sanguines (et urinaires) chez les patients de plus de 60 ans et ceux avec une néphropathie indéterminée et une anémie.

Leucémies et lymphomes

Examen clinique, numération formule sanguine complète.

La mesure des Anticorps anti-Epstein-Barr Virus peut aider à l'identification des sujets à risque qui pourront bénéficier d'une prophylaxie et d'un monitoring post-transplantation (C).

Cancer cutané, génital et thyroïdien

Examen clinique.

Cancer du poumon

Examen clinique et radiographie thoracique (C).

► **Réglementation française et recommandations de la HAS en population générale**

Programme de dépistage organisé

Cancer du sein

- Pour les femmes de 50 à 74 ans sans autre facteur de risque que l'âge, dépistage par un examen clinique des seins et une mammographie tous les 2 ans (451, 452).

Cancer colorectal

- Pour les hommes et les femmes âgés de 50 à 74 ans à risque moyen de cancer colorectal, asymptomatiques, dépistage par une méthode immunologique quantitative de recherche de sang dans les selles sur prélèvement unique, tous les 2 ans (451, 453).
- Le risque moyen est défini par les critères suivants (454) :
 - homme ou femme de 50 à 74 ans n'ayant pas fait de test de recherche de sang occulte dans les selles depuis 2 ans,
 - n'appartenant pas aux sujets à risque élevé ou très élevé de cancer colorectal (antécédent personnel ou familial de cancer colorectal ou d'adénome ; maladie inflammatoire chronique, polypose adénomateuse familiale, syndrome de Lynch),
 - n'ayant pas fait de coloscopie dans les 5 ans qui précèdent.

Autres dépistages de cancer

Cancer du col de l'utérus

- Pour les femmes de 25 à 65 ans asymptomatiques ayant ou ayant eu une activité sexuelle, dépistage par frottis cervico-utérin (FCU) tous les 3 ans (après 2 FCU normaux réalisés à 1 an d'intervalle). Ce dépistage ne remet pas en cause le bien-fondé d'un examen clinique gynécologique régulier (455).

Cancer de la prostate

- La HAS rappelle que la mise en place d'un dépistage du cancer de la prostate par le dosage du PSA sérique total n'est pas recommandée, que ce soit en population générale ou chez les hommes à haut risque (456, 457).

Cancer du poumon

- Aucun dépistage national n'est à ce jour recommandé. Un projet de recommandation est en cours d'analyse pour les patients à haut risque (458).

5.1.7 Bilan pour écarter une maladie cardiaque

► **Recommandations de bonne pratique**

Sont détaillées ci-après les recommandations proposées par les associations européennes de cardiologie '*European Society of Cardiology*' (ESC) et de chirurgie thoracique '*European association for cardio-thoracic surgery*' (EACTS) (439) et d'anesthésie '*European Society of Anaesthesiology*' (ESA) (441), de néphrologie '*European Renal Best Practice*' (ERBP) (91) et d'urologie l'*European Association of Urology* (EAU) (301), les associations états-uniennes de cardiologie '*American Heart Association*' (440) et de transplantation '*American Society of transplantation*' (AST) (374), les associations britannique et canadienne de transplantation '*British Transplant Society*' (BTS) (375) et '*Canadian Society of Transplantation*' (CST) (128) et les associations australienne et britannique de néphrologie '*Kidney Health Australia – Caring for Australians with renal Impairment*' (KHA-CARI) (442), par ordre chronologique de parution.

Recommandations européennes de revascularisation coronarienne en 2014 (439)

- On peut noter à propos des candidats à une transplantation rénale qu'un dépistage coronarien est recommandé. En cas de coronaropathie significative, le potentiel bénéfique d'une revascularisation ne devrait pas être refusé. Il est rapporté que les patients transplantés ont la même survie à long terme après pontage coronarien et angioplastie percutanée (avis d'experts).

Recommandations européennes ERBP en transplantation rénale en 2013 (91)

Le groupe a souhaité répondre à la question : '*comment dépister les maladies cardio-vasculaires chez le receveur potentiel en optimisant le rapport coût/bénéfice ?*' et a redéfini la question en 3 sous-questions simples :

- Est-ce qu'une évaluation du risque cardiovasculaire chez les patients à faible risque par un examen physique, un ECG et une radiographie thoracique est suffisante ?
- Quelle est la valeur prédictive négative des tests non-invasifs tels que l'épreuve d'effort cardiaque chez les patients à plus haut risque cardiologique (diabète, âge \geq 50 ans, antécédent de maladie cardiovasculaire personnel ou familial) ?
- Quelle est la valeur prédictive négative des tests non-invasifs, tels que la perfusion myocardique ou l'échocardiographie de stress à la dobutamine ?

L'analyse de la littérature en réponse à ces questions a permis d'établir les recommandations suivantes synthétisées sous forme d'arbre décisionnel (Figure 2) :

- Nous recommandons que les données cliniques de base, un examen physique, un ECG de repos, et une radiographie du thorax constituent une évaluation suffisante pour des patients asymptomatiques à faible risque cardio-vasculaire (1C)⁵⁶.
- Nous recommandons de réaliser un test standard de tolérance à l'exercice et une échographie cardiaque chez des patients asymptomatiques à haut risque (patients âgés, diabétiques, ou avec des antécédents cardio-vasculaires). Chez les patients présentant un test réellement négatif, il n'est pas nécessaire de poursuivre la mise au point cardiologique (1C).
- Nous recommandons de réaliser des tests d'effort non-invasifs (perfusion myocardique ou échographie à la dobutamine) pour dépister une maladie coronaire occulte chez les candidats à haut risque présentant une épreuve d'effort positive ou non concluante (1C).
- Nous recommandons de réaliser une coronarographie chez les patients présentant un test positif d'ischémie myocardique. Leur prise en charge ultérieure doit suivre les recommandations cardiologiques (1D).

⁵⁶1C = recommandation forte, niveau de preuve faible ; 1D = recommandation forte, niveau de preuve très faible.

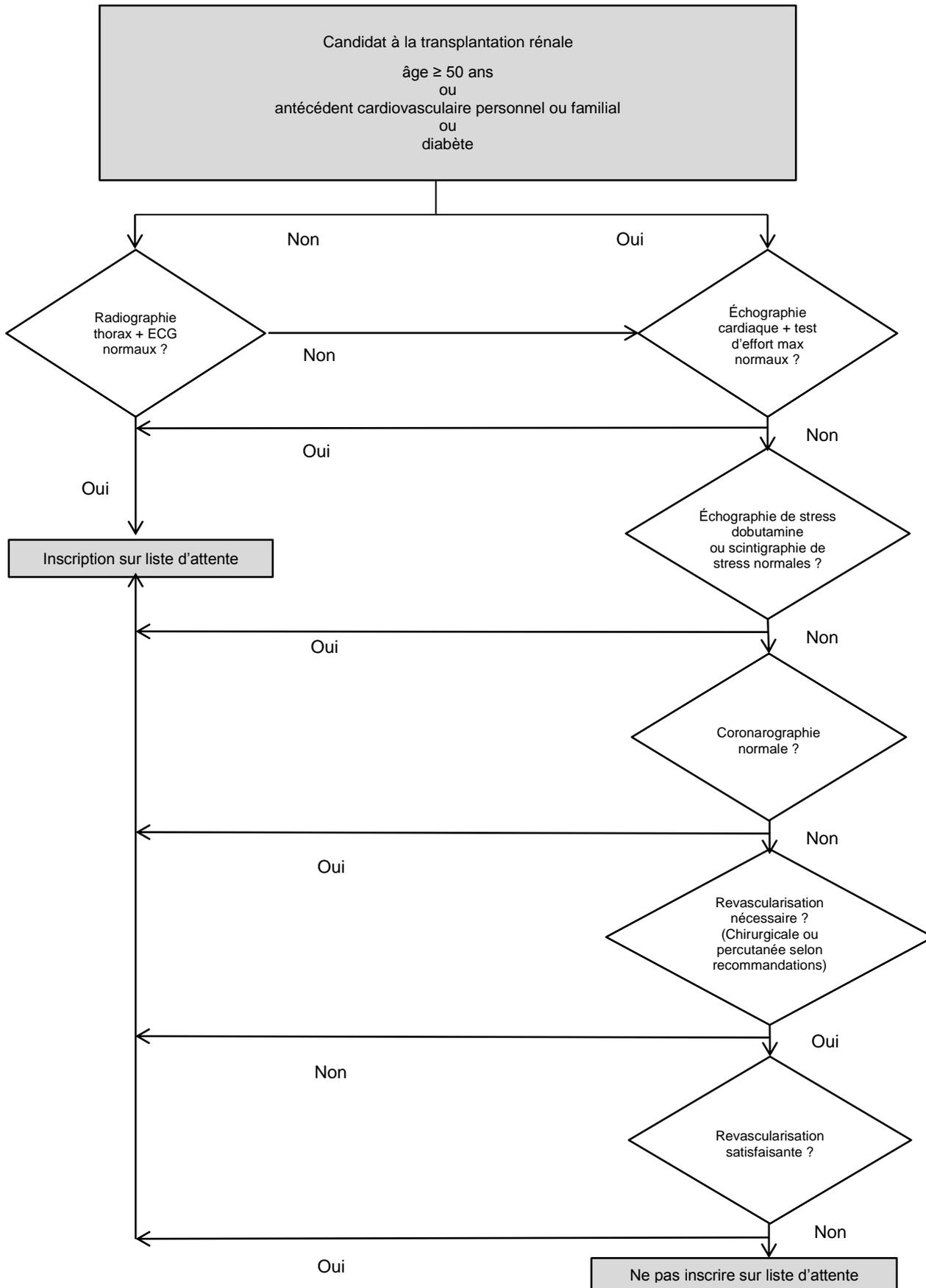


Figure 2. Arbre décisionnel pour la recherche d'une coronaropathie d'après les recommandations de l'ERBP 2013[®] (90), avec l'autorisation d'Oxford University Press.

Recommandations de l'Association Américaine de cardiologie (AHA) en 2012 (440)

- *Anamnèse et examen physique*

Les antécédents complets et un examen physique sont recommandés pour identifier des conditions cardiaques « actives » avant transplantation d'organe solide (IC).

Les conditions « actives » sont : syndrome coronarien instable (angor instable ou sévère, infarctus récent), décompensation d'une insuffisance cardiaque, arythmie significative et valvulopathie sévère.

- *Tests de dépistages non invasifs*

Les tests de dépistages non invasifs doivent être considérés chez les candidats à une transplantation rénale sans condition cardiaque « active » en fonction des facteurs de risque de coronaropathie, indépendamment du statut fonctionnel. Les facteurs de risque significatifs chez les candidats à une transplantation sont : diabète, antécédent de maladie cardio-vasculaire, dialyse depuis plus de 1 an, hypertrophie ventriculaire gauche, âge supérieur à 60 ans, tabagisme, hypertension et dyslipidémie. Le nombre spécifique des facteurs de risque qui doit être retenu pour indiquer un test de dépistage n'est pas déterminé mais le comité considère le chiffre de 3 et plus comme raisonnable (IIb, C).

- *Surveillance cardiaque après inscription sur liste*

Le bénéfice d'un dépistage périodique d'une ischémie myocardique chez les candidats à une transplantation rénale asymptomatiques inscrits sur liste d'attente dans le but de réduire le risque de MACEs est incertain (IIb, C).

- *Échographie cardiaque de repos*

Il est raisonnable de réaliser une échographie cardiaque pour évaluer la fonction ventriculaire gauche chez les candidats à une transplantation rénale (IIa, B). Il n'y a pas d'évidence pour ou contre à renouveler la surveillance de la fonction ventriculaire gauche chez les patients inscrits sur liste d'attente de transplantation rénale.

- *Atteinte valvulaire cardiaque*

Il est probablement raisonnable de considérer les patients en IRCT avec une sténose aortique modérée comme équivalents aux « progresseurs rapides » qui nécessitent une échocardiographie annuelle et une surveillance des premiers symptômes.

Il est raisonnable de rechercher chez les candidats à une transplantation rénale avec des signes échocardiographiques en faveur d'une hypertension pulmonaire, une maladie sous-jacente (telle qu'un syndrome d'apnées du sommeil ou une insuffisance cardiaque gauche) (IIa, C)

- *Hypertension artérielle pulmonaire*

Il peut être raisonnable, pour confirmer la preuve de pressions artérielles pulmonaires élevées en échocardiographie des candidats à une transplantation rénale, de réaliser un cathétérisme cardiaque droit (IIb, C). L'hypertension artérielle pulmonaire dans cette population est définie par pression systolique ventriculaire droite > 45 mm Hg.

Si le cathétérisme cardiaque droit confirme la présence d'une hypertension artérielle pulmonaire, le recours à un consultant spécialisé dans la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire est raisonnable (IIa, C).

- *ECG 12 dérivations*

Un ECG 12 dérivations de repos est recommandé pour les candidats à une transplantation avec une maladie coronarienne connue, une maladie vasculaire périphérique connue ou tout symptôme cardio-vasculaire (I, C)

Un ECG 12 dérivations de repos en préopératoire est raisonnable chez les candidats à une transplantation rénale sans maladie cardio-vasculaire connue (IIa, C).

- *Biomarqueur cardiaque*

La mesure de troponine C au moment de l'évaluation pour une transplantation rénale peut être considérée comme un marqueur pronostic additionnel.

- *Scanner cardiaque*

L'utilité de l'évaluation des calcifications coronariennes par scanner sans injection et de l'angioscanner cardiaque est incertaine pour l'évaluation prétransplantation rénale du risque cardio-vasculaire (IIb, B).

- *Cardiologue référent*

Critères pour demander un avis cardiologique avant transplantation rénale : une FEVG inférieure à 50%, une dilatation ventriculaire gauche d'origine ischémique, une hypotension induite à l'effort, un angor, ou tout examen en faveur d'une ischémie coronarienne (I, B).

Coordination des soins: il peut être raisonnable d'identifier un consultant en cardiologie pour les questions liées au bilan prétransplantation rénale (IIb, C).

- *Revascularisation coronarienne*

La revascularisation coronarienne avant transplantation rénale doit être envisagée chez les patients qui répondent aux critères énoncés par l'AHA en 2011 (I, B) mais il est reconnu que, chez certains candidats asymptomatiques, le risque lié à la revascularisation coronaire est supérieur au risque lié à la transplantation rénale. Ces risques doivent être évalués en équipe multidisciplinaire au cas par cas, jusqu'à ce que d'autres études soient effectuées.

Le pontage aorto-coronarien est probablement recommandé de préférence à l'angioplastie percutanée pour améliorer la survie chez les patients insuffisants rénaux pluritronculaires et en cas de diabète sucré (IIa, B).

Il n'est pas recommandé de réaliser une revascularisation coronaire prophylactique systématique chez les patients présentant une coronaropathie stable, en l'absence de symptômes, avant une transplantation rénale (III; B).

Lorsqu'une revascularisation coronaire par angioplastie percutanée est appropriée et une transplantation rénale envisagée dans les 12 mois suivants, une stratégie avec ballon de Quincke ou *stent* nu suivi de 4 à 12 semaines de double anti-agrégation plaquettaire est probablement indiquée (IIa, B).

La transplantation rénale n'est pas recommandée dans les 3 mois suivant la mise en place d'un *stent* nu et dans les 12 mois suivant un *stent* actif de nouvelle génération, en particulier si la double anti-agrégation plaquettaire doit être écourtée (III; B).

La transplantation rénale n'est pas recommandée dans les 4 semaines suivant une revascularisation coronaire par angioplastie-ballon (III; B).

Recommandations françaises formalisées d'experts d'anesthésie et de réanimation (SFAR) 2012 (436), non spécifiques à la transplantation rénale

Trois types de chirurgies sont distingués en fonction du risque cardiaque associé et défini par l'*American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA) (la transplantation rénale est considérée à risque intermédiaire, soit un risque de 1 à 5 % de complications cardiaques – infarctus du myocarde ou décès d'origine cardiaque – dans les 30 jours postopératoires).

Recommandation 1 : examens cardiologiques

- *ECG*

- ▶ Quel que soit l'âge, il est recommandé de ne pas prescrire un nouvel ECG lorsqu'un tracé datant de moins de 12 mois est disponible, en l'absence de modifications cliniques (GRADE 1-)
- ▶ Avant 65 ans, il est recommandé de ne pas prescrire un ECG 12 dérivation de repos en dehors de signes d'appel cliniques et/ou de facteurs de risque et/ou de pathologies cardiovasculaires (GRADE 1-).
- ▶ Après 65 ans, il faut probablement prescrire un ECG 12 dérivation de repos (...) (GRADE 2+)

- *Échographie cardiaque transthoracique*

Il n'est pas recommandé de prescrire de façon systématique une échocardiographie de repos préinterventionnelle (GRADE 1-). Il est recommandé de limiter les indications aux patients qui peuvent en bénéficier, tels que les patients présentant une dyspnée, une insuffisance cardiaque de cause inconnue ou récemment aggravée, ou les patients présentant un souffle systolique non connu ou une suspicion d'HTAP (GRADE 2+).

Recommandations australiennes (Société de néphrologie) (KHA-CARI) 2011 (442)

- *Pour tous les candidats à la transplantation rénale*

Nous recommandons que tous les candidats soient évalués pour les facteurs de risque cardiovasculaire (1B). Ces facteurs de risque incluent (1B) :

- ▶ âge avancé (> 50 ans) ;
- ▶ diabète ;
- ▶ ECG anormal ;
- ▶ antécédent de maladie ischémique ou d'insuffisance cardiaque congestive ;
- ▶ durée de dialyse élevée (> 2 ans) ;
- ▶ tabagisme.

- *Candidat avec faible risque cardio-vasculaire*

Nous suggérons que les candidats avec un faible risque ne nécessitent pas de test de stress cardiaque pour le dépistage d'ischémie coronarienne (2B).

- *Candidat avec risque modéré ou élevé*

Nous suggérons que les candidats avec un risque modéré ou élevé soient explorés par un test de stress cardiaque pour le dépistage d'ischémie coronarienne (2B). Il faut noter chez les patients dialysés que :

- ▶ l'ECG d'effort a une faible valeur prédictive (2B),
- ▶ la scintigraphie myocardique au thallium-dipyridamole ou l'écho-cardiographie de stress sont des tests prédictifs d'une coronaropathie significative et de la plupart des événements cardiaques chez les patients à haut risque. Autant que possible ces tests doivent être conduits sans β bloquants,
- ▶ le pronostic prédictif de ces tests est limité dans le temps et nécessite leur répétition chez les patients à haut risque. L'intervalle entre chaque test n'est pas déterminé mais la valeur prédictive positive de ces tests diminue au-delà de 24 mois (2C).

Nous recommandons qu'une coronarographie soit envisagée pour les candidats ayant des tests de dépistage anormaux (1B).

Nous suggérons que le bénéfice d'une revascularisation coronarienne avant transplantation rénale soit évalué au cas par cas.

- *Des recommandations complémentaires sont faites mais non gradées :*

Une fonction systolique du ventricule gauche réduite est prédictive d'une survie diminuée chez les patients IRCT. Une diminution de la fraction de raccourcissement ou une augmentation du diamètre téléstolique sont les meilleurs indices écho-cardiographiques prédictifs.

En général, il n'y a pas de preuve solide pour suggérer qu'une revascularisation d'une sténose coronarienne asymptomatique chez les patients en IRC est associée à un résultat bénéfique post-transplantation.

Recommandations britanniques (BTS) (Société de Transplantation) 2011 (375)

- Nous suggérons qu'il n'existe pas de preuve convaincante que le dépistage pré-transplantation rénale d'une coronaropathie chez les patients asymptomatiques apporte un bénéfice sur la survenue des événements cardiaques et la réduction de la mortalité post-transplantation. En l'absence de meilleure preuve, les tests de dépistage devraient servir à identifier les patients à haut-risque pour les exclure des listes d'attente de transplantation rénale (2C).

Recommandations européennes d'anesthésie (ESA) et de cardiologie (ESC) 2010 (441), non spécifiques à la transplantation rénale

Dans le cadre des chirurgies à risque intermédiaire (=transplantation rénale) :

- *Evaluation de la capacité fonctionnelle*

Le risque cardiologique peut être déterminé selon la capacité fonctionnelle, mesurée en 'équivalent métabolique' MET (Metabolic Equivalent).

Un MET représente la demande métabolique basale de repos, la montée de 2 étages représente 4 METs et une activité sportive soutenue, telle que la natation, représente plus de 10 METs.

En cas de METs < 4, la capacité fonctionnelle est faible et le risque de complications cardiaques postopératoires est augmenté.

- *Indices cliniques*

Il est recommandé d'utiliser des indices cliniques de stratification du risque postopératoire (I,B), le modèle d'indice de Lee utilisant 6 variables est recommandé (I,A).

- *Biomarqueurs*

Les biomarqueurs (BNP NTproBNP) doivent être considérés comme un facteur pronostic indépendant chez les patients à haut risque (IIa, B), mais non en routine pour prévenir les événements cardiaques (III, C).

- *ECG*

L'ECG préopératoire est recommandé chez les patients à risques (I, B) et les patients sans risque (IIb, B).

- *Échographie cardiaque*

L'échographie cardiaque de repos pour l'évaluation du VG chez les patients asymptomatiques n'est pas recommandée (III, B).

- *Tests non invasifs de dépistage coronarien*

Les tests non invasifs pour le dépistage coronarien doivent être considérés (IIb, C)

- *Coronarographie*

Une coronarographie est recommandée en préopératoire chez les patients présentant un STEMI aigu (I, A), un NSTEMI et un angor instable (I, A), un angor non contrôlé par un traitement médical adapté (I, A).

Une coronarographie doit être considérée chez les patients avec une maladie coronarienne stable (IIb, C).

Recommandations américaines en 2007 (374)

Parmi les recommandations, on peut retenir :

- Les patients qui ont eu une coronarographie normale ne nécessitent pas de réévaluation avant 3 ans ; de nouveaux symptômes cardiaques justifient une évaluation immédiate.

Recommandations canadiennes (CST) (Société de Transplantation) en 2005 (128)

- Au minimum : antécédents, examen physique, ECG et une radiographie thoracique (A).
- Tests de dépistage non invasifs selon les cas :
 - Patients symptomatiques ou avec un antécédent coronarien :
 - Antécédent d'infarctus (A) ;
 - Angor (A) ;
 - Signes ou symptômes d'insuffisance cardiaque congestive (A).
 - Patients asymptomatiques avec :
 - Diabète (type 1 et 2) (B) ;
 - Plusieurs facteurs de risque coronariens (3 et plus) (B).
 - > 50 ans ;
 - durée de l'insuffisance rénale chronique prolongée ;
 - antécédents familiaux coronariens (1^{er} degré) ;
 - tabagisme significatif ;
 - dyslipidémie, BMI ≥ 30 kg/m² ;
 - antécédent d'HTA.
- Les patients avec un test de dépistage non invasif devraient être adressés à un cardiologue pour envisager une coronarographie (B).
- Les patients à très haut-risque devraient être évalués pour une coronarographie même si le test de dépistage non invasif est négatif (C).
- Une réévaluation régulière est nécessaire :
 - si le patient devient symptomatique (A) ;
 - annuellement, chez les patients à haut risque (C).
- Une échocardiographie doit être réalisée chez les patients avec une dysfonction connue du ventricule gauche (B) ou à haut risque (diabète, coronaropathie, long passé d'HTA ou une valvulopathie connue) (C).
- Une échocardiographie régulière doit être réalisée chez les patients ayant une sténose valvulaire aortique (C).

Recommandations de l'Association Européenne d'Urologie (EAU) en 2013 (301)

Tous les candidats doivent être évalués par un entretien et un examen médical recherchant une maladie cardiaque, comprenant une radiographie du thorax et un électrocardiogramme.

Pour les patients présentant un antécédent de maladie coronaire, une artériopathie périphérique sévère, un antécédent d'accident vasculaire cérébral, une durée longue de dialyse ainsi que pour les personnes âgées et/ou diabétiques, un bilan complet est recommandé (grade B) :

- Une échocardiographie pour le dépistage des valvulopathies, cardiomyopathies, dysfonctions du ventricule gauche systolique et/ou diastolique ;

- Une épreuve d'effort (ECG d'effort) et/ou scintigraphie d'effort ou une échocardiographie de stress pour les patients avec une faible capacité d'effort ;
- Une coronarographie chez tous les patients suspects de coronaropathie, en particulier les sujets âgés et diabétiques dialysés. Une revascularisation soit chirurgicale soit par angioplastie avec ou sans *stent* doit être réalisée dans tous les cas appropriés.

► **Revue systématique**

Il existe une méta-analyse *Cochrane* publiée en 2011 (459) (cf. Tableau 8) qui évalue la pertinence des tests cardiologiques non invasifs pour le dépistage d'une coronaropathie chez les patients candidats à une transplantation rénale. Au final, il existe un léger avantage pour l'échographie cardiaque de stress à la dobutamine par rapport à la scintigraphie de perfusion myocardique avec test au dipyridamole, qui sont les 2 tests qui ont pu être comparés.

L'échographie cardiaque de stress a une sensibilité de 0,76 (0,6-0,87) et une spécificité de 0,88 (0,78-0,94), la scintigraphie myocardique avec test au dipyridamole a une sensibilité de 0,67 (0,48-0,82) et une spécificité de 0,77 (0,61-0,88), lorsque ces tests sont comparés aux données d'une coronarographie (sténose significative $\geq 70\%$) (459).

Les conclusions des auteurs relèvent que l'absence de coronaropathie significative n'est pas nécessairement corrélée à l'absence d'événement cardiaque post-transplantation. Des études complémentaires devraient évaluer la capacité des tests fonctionnels à prédire l'évolution post-transplantation rénale (459).

Pour mémoire, une méta-analyse effectuée en 2003 avait montré que l'ECG d'effort était le test de tolérance à l'effort le plus simple, le moins invasif et le moins cher (460). Il est limité par les anomalies électrocardiographiques (BBG, digitalique, par exemple) qui empêchent son interprétation et par l'éventuel manque de mobilité du patient. Il existe plusieurs protocoles d'ergométrie. Leur but est d'augmenter le travail cardiaque par paliers jusqu'à une élévation maximale de la mVO_2 . Le protocole de Bruce, le plus utilisé, augmente progressivement l'effort par tranches de 1-2 MET toutes les 3 minutes en commençant à 4 MET et en allant jusqu'à 12-15 MET. Le but est d'atteindre au minimum 85 % de la fréquence théorique maximale (FTM: $220 - \text{âge}$ chez l'homme, et $200 - \text{âge}$ chez la femme) ou un double produit (fréquence x pression systolique) supérieur à 20 000 (460).

► **Revue générale**

Une revue générale non systématique récente (2015) (461) évalue le pronostic d'un dépistage d'une coronaropathie ou d'une revascularisation coronarienne chez des candidats à une transplantation rénale asymptomatiques.

- En phase préopératoire d'une chirurgie non cardiaque, aucune étude ne permet de montrer l'intérêt d'un dépistage ni d'une revascularisation coronarienne chez des patients asymptomatiques dans la population générale avec plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire.
- En dehors de toute chirurgie, l'étude COURAGE randomisée contrôlée de patients avec une coronaropathie et une ischémie coronarienne documentée stabilisée médicalement ($n = 2\,287$) ne montre aucune différence dans le groupe ayant eu une angioplastie coronarienne en plus du traitement médical en termes de mortalité et d'infarctus myocardique non fatal (critère composite) après un suivi médian de 4,6 ans. L'analyse post hoc des patients avec DFG < 60 ml/min/1,73 m² ($n = 320$) parmi l'étude COURAGE, ne montre également pas de bénéfice du groupe traité par angioplastie associée au traitement médical par rapport au traitement médical seul (462).
- Chez les candidats à une transplantation, la valeur pronostique d'un dépistage coronarien, que ce soit par tests non invasifs ou par coronarographie, est controversée. On notera qu'une étude parue en 2005 portant sur 604 candidats à une greffe n'a pas permis de déterminer le

bénéfice à répéter un dépistage coronarien non invasif de manière systématique plutôt que selon avis médical (463). Concernant les biomarqueurs, un dosage élevé de troponine T ou Tnl lors de la greffe est associé à une augmentation de la mortalité et/ou la survenue d'un événement cardiaque majeur après greffe. L'application clinique de ces dosages n'est pas définie de même que celle du scanner cardiaque.

- La pertinence d'une revascularisation coronarienne chez les candidats à une transplantation rénale est discutée à partir de cohortes observationnelles. Les 2 plus récentes, publiées en 2011, sont favorables à une revascularisation. Celle de Kahn *et al* (464) rapporte une série de 1 460 patients transplantés parmi lesquels 848 (88,1 %) ont eu une exploration non invasive, dont 278 (32,8 %) tests positifs. 357 (37,1 %) patients ont eu une coronarographie, dont 212 (59 %) avait une sténose coronarienne significative (> 70 %). À 5 ans post-transplantation, les patients avec une coronaropathie significative traitée médicalement (n = 31) avaient un risque de mortalité augmenté par rapport aux patients ayant bénéficié d'une revascularisation (n = 182) percutanée ou chirurgicale (aHR 4,54, IC₉₅ % 1,77-11,58 ; p = 0,002). Les patients ayant bénéficié d'une revascularisation avaient une survie comparable à celle des patients sans coronaropathie significative (n = 749) (aHR 1,2 IC₉₅ % 0,51-3,01, p = 0,63). Celle de Kumar *et al* rapporte une série de 657 candidats à une greffe explorés par coronarographie (465). 573/657 (87,2 %) sont inscrits sur liste d'attente et 247/573 (43,1 %) sont greffés au cours du suivi 30,1 ± 11,7 mois. 184/657 (28,0 %) candidats ont eu une proposition de revascularisation coronarienne. 16 candidats ont refusé la revascularisation et leur survie est péjorative (75 % de survie à 1 an, 37,1% à 3 ans) (la survie des candidats non inscrits était de 83,2 % et de 45,7 % respectivement à 1 et 3 ans). 51 patients ayant eu une revascularisation ont été greffés. La survie sans événement cardiaque est de 98,0 % à 1 an et de 88,4 % à 3 ans dans le groupe transplanté après revascularisation, comparable à la survie sans événement cardiaque chez les candidats inscrits non greffés, de 94,0 % et de 90,0 %, respectivement à 1 et 3 ans (465).
- Les auteurs discutent les recommandations internationales quant à l'évaluation coronarienne des candidats à une transplantation. Celles-ci reposent sur des avis d'experts et des études observationnelles. La balance des bénéfices/risques d'un dépistage et d'une revascularisation coronarienne n'est pas évidente. Les auteurs concluent quant à la nécessité de mener des études randomisées pour répondre à cette problématique.

► Études cliniques

ECG 12 dérivations

Les anomalies de l'ECG 12 dérivations de repos sont associées à une mortalité augmentée chez les patients candidats à une transplantation rénale (466). Une cohorte de 930 patients évalués entre 2006 et 2008 par ECG et suivie jusqu'en 2010 a été stratifiée selon le nombre d'anomalie ECG. Ces anomalies concernent l'allongement des différents intervalles : PR > 200 ms, QRS > 110 ms ou QTC > 450 ms. Au cours du suivi, 108 (11,6%) patients sont décédés. Après ajustement, le risque de mortalité en cas d'une anomalie était augmenté de 69 % (HR 1,69, IC₉₅ % 1,05-2,73) par rapport à l'absence d'anomalie. En cas de 2 anomalies ou plus, le risque de mortalité était 2,5 fois plus élevé (HR 2,53, IC₉₅ % 1,38-4,82) (466).

Évaluation de la fraction d'éjection

L'évaluation de la fraction d'éjection (FE) du ventricule gauche est également associée à la mortalité des patients inscrits sur liste d'attente de transplantation rénale. La fraction d'éjection est évaluée par scintigraphie myocardique. Une cohorte de 2 718 patients a été étudiée entre 1997 et 2004 (parmi 5 305 patients évalués dans le centre mais non inclus si une cardiomyopathie était connue, les données étaient incomplètes ou les patients jamais inscrits à terme), le suivi médian est de 27 mois, soit 6 355 patients-année au cours duquel 681 décès sont observés. La médiane de survie des patients avec une dysfonction systolique (FE ≤ 40%) est plus faible comparée à celle des patients avec une FE plus élevée (médiane 49 ± 3,1 vs 72 ± 4,0 mois ; p < 0,001) mais une survie comparable à celle des patients avec une 'cardiopathie ischémique' (anomalies de perfusion

myocardique ou antécédents d'événements cardiovasculaires) (médiane $48 \pm 2,5$ mois). En analyse multivariée après ajustement sur le diabète, l'hypertrophie ventriculaire gauche, l'ischémie, le risque de mortalité était augmenté de 70 % en cas de dysfonction systolique comparé aux patients sans dysfonction (HRa 1,7 ; IC_{95%} 1,43-2,07). (467)

Une autre étude montre que la FE évaluée par scintigraphie myocardique est le meilleur facteur prédictif de la mortalité chez des patients IRCT évalués pour une transplantation rénale, alors que la présence ou la sévérité des lésions coronariennes n'avaient pas d'impact sur la survie. La cohorte étudiée comportait 3 698 patients évalués entre 2001-2004, le suivi moyen était 30 ± 15 mois ; 622 décès (17 %) sont observés (468).

Imageries médicales

Une étude récente (469) s'est intéressée à quantifier l'exposition aux radiations ionisantes secondaires aux imageries médicales réalisées dans le cadre du bilan prétransplantation rénale. Parmi les 172 candidats à une transplantation au cours de l'année 2008, 905 imageries ont été réalisées. Chez 23 patients (13,4 %), l'exposition était très élevée (> 100 mSv) et chez 28 patients (16,3 %), l'exposition était élevée ($> 50-100$ mSv). L'étude montre que les tests de scintigraphie myocardique représentent 82,9 % de la dose totale irradiante.

► Avis d'auteurs

L'éditorial associé à l'étude de Nguyen décrite ci-dessus (470) relève l'intérêt des tests de fonction physique chez les candidats à une transplantation rénale par questionnaire ou test de marche '6 minutes', test de montée des escaliers, test ambulatoire de consommation de l'oxygène... qui peuvent être discriminants pour la mortalité toute cause confondue après transplantation rénale.

5.1.8 Bilan pour écarter une maladie vasculaire cérébrale

Recommandations australiennes (Société de néphrologie) (KHA-CARI) 2011 (442)

- Les patients en dialyse avec des plaques carotidiennes présentent un risque plus élevé de mortalité que ceux sans plaque ; cependant, il n'existe pas de preuve pour envisager un dépistage des plaques carotidiennes (non gradées).
- Les candidats à une transplantation avec un diabète et une fibrillation auriculaire devraient être identifiés comme ayant un haut risque d'accidents vasculaires cérébraux après transplantation.

Recommandations américaines (AST) (Société de Transplantation) 2007 (374)

- Les patients avec des symptômes ou des signes de maladie cérébro-vasculaire doivent être évalués.
- Les patients avec des troubles épileptiques devraient bénéficier d'une consultation neurologique pour éviter certains traitements qui interfèrent avec le métabolisme des anticalcineurines.

Recommandations canadiennes (CST) (Société de Transplantation) 2005 (128)

- Une transplantation rénale doit être retardée d'au moins 6 mois après un événement tel qu'un AVC et un AIT. Les patients doivent être stables et explorés complètement.
- L'exploration devrait comprendre : paramètres biologiques, ECG, TDM ou IRM cérébrale et un écho-doppler carotidien ou une angio-IRM cérébrale.

Recommandations américaines (AST) (Société de Transplantation) 2001 (434)

- Considérer le dépistage des patients asymptomatiques à haut risque de maladies vasculaires cérébrales par écho-doppler carotidien (C).
- Les patients porteurs d'une polykystose autosomale dominante et dont l'histoire familiale fait apparaître des anévrysmes cérébraux ou des épisodes d'hémorragie cérébro-méningée doivent avoir un scanner ou une IRM cérébrale tous les 5 ans.

5.1.9 Bilan pour écarter une maladie vasculaire périphérique

► Recommandations de bonne pratique

Recommandations européennes d'urologie 2013 (301)

- Une attention particulière devrait être accordée aux axes artériels iliaques et périphériques pour mettre en place les mesures diagnostiques et thérapeutiques adaptées (grade C).
- Un examen clinique à la recherche de signes et symptômes d'une maladie vasculaire obstructive doit être conduit ainsi qu'une radiographie du pelvis. S'il existe des calcifications vasculaires, des signes ou symptômes ou des facteurs de risque (tels que l'âge, le diabète, la durée de dialyse), un écho-doppler des artères périphériques et/ou un scanner abdomino-pelvien non injecté devraient être réalisés. Chez certains patients, une angiographie peut être indiquée. L'IRM doit être évitée en raison du risque de fibrose néphrogénique systémique.

Recommandations américaines (AST) (Société de Transplantation) 2007 (374)

- Les patients avec des symptômes ou des signes évocateurs de maladie vasculaire périphérique doivent être évalués par doppler artériel ou toute autre imagerie.
- Les injections d'iode doivent être évitées chez les patients ayant une fonction rénale résiduelle ; les IRM avec injection de gadolinium doivent être envisagées avec précaution.

► Avis d'auteurs

Pour certains auteurs en France, (471), un scanner abdomino-pelvien avec reconstruction multiplanaire et 3D permet en un seul temps et de façon non invasive le bilan vasculaire complet et la recherche de néoplasie rénale.

Un article de l'encyclopédie médico-chirurgicale de 2010 propose de réaliser un échodoppler systématique, sauf chez les sujets jeunes sans antécédent vasculaire et sans notion de diabète. En cas d'anomalies ou si le patient est diabétique et a plus de 45 ans, une tomodensitométrie spiralée et non injectée est demandée pour préciser les calcifications artérielles, leur siège, leur étendue et leur caractère circonférentiel ou non (472).

5.1.10 Bilan pour écarter une malformation de l'arbre urinaire

Recommandations canadiennes (CST) (Société de Transplantation) 2005 (128) concernant l'évaluation urinaire

- Une uréthrocystographie permictionnelle et une urographie dynamique doivent être ajoutées à l'évaluation des patients avec un antécédent d'uropathie congénitale obstructive ou une dysfonction connue vésicale, un antécédent d'infection des voies urinaires, un reflux vésico-urinaire ou une hypoplasie-dysplasie rénale et chez les jeunes enfants dont la maladie rénale n'est pas identifiée (B).

Recommandations américaines en 2001 (434)

- Une uréthrocystographie permictionnelle, une cystoscopie et/ou une urographie rétrograde sont requises en cas d'antécédent d'anomalies génito-urinaires ou évocateur d'anomalies urologiques (B).

5.1.11 Bilan pour écarter une pathologie respiratoire

Recommandations canadiennes (CST) (Société de Transplantation) 2005 (128)

- L'évaluation préopératoire est comparable à celle réalisée pour une chirurgie abdominale. Un examen clinique, une radiographie thoracique de face et de profil sont requis. Les examens complémentaires tels que des gaz du sang, une spirométrie, ou un scanner thoracique doivent être prescrits selon les indications.

Recommandations américaines (AST) (Société de Transplantation) 2001 (434)

- Dépistage des complications respiratoires postopératoires avec au minimum un examen clinique et une radiographie thoracique (C).
- Une spirométrie peut être utile chez les patients avec une pathologie pulmonaire connue ou des symptômes (B).

Recommandations françaises formalisées d'experts d'anesthésie et de réanimation 2012 (436), non spécifiques à la transplantation rénale :

Recommandation 2 : examens respiratoires

Il est recommandé de ne pas prescrire de manière systématique de radiographie du thorax préinterventionnelle en chirurgie non cardiothoracique, quel que soit l'âge du patient, sauf en cas de pathologie cardio-pulmonaire évolutive ou aiguë (GRADE 1-).

Il est recommandé de ne pas prescrire de manière systématique des gaz du sang artériels préinterventionnels en chirurgie non cardiothoracique, quel que soit l'âge du patient, sauf en cas de pathologie cardio-pulmonaire évolutive ou aiguë (GRADE 1-).

Il est recommandé de ne pas prescrire de manière systématique d'épreuves fonctionnelles respiratoires préinterventionnelles en chirurgie non cardiothoracique, quel que soit l'âge du patient, sauf en cas de pathologie cardio-pulmonaire évolutive ou aiguë (GRADE 1-).

5.1.12 Bilan pour écarter une pathologie digestive

Recommandations anglaises en 2011 (375)

- Nous suggérons qu'il n'existe pas de preuve pour réaliser un dépistage de maladies diverticulaires, d'ulcérations peptiques ou de lithiases biliaires chez les patients asymptomatiques.

Recommandations canadiennes (CST) (Société de Transplantation) 2005 (128)

- Une fibroscopie gastrique doit être envisagée chez des patients à risque tels que ceux avec des symptômes ou un antécédent d'ulcère (C).
- Une recherche de lithiases biliaires doit être réalisée chez les patients avec un antécédent de cholécystite ou présentant des symptômes évocateurs.
- Les patients avec un antécédent de diverticulite doivent être évalués pour discuter une colectomie partielle (C).

Recommandations américaines 2001 (434)

- Pas d'indication de fibroscopie gastrique systématique chez les patients asymptomatiques sans antécédent d'ulcère (D).
- Pas de dépistage systématique de l'*Helicobacter pylori* chez les candidats asymptomatiques (D).
- Une fibroscopie gastrique doit être envisagée chez les patients avec antécédents d'ulcères digestifs (C).
- Une échographie biliaire doit être réalisée chez les patients avec antécédent de cholécystite (C) et les patients diabétiques (C) pour envisager une cholécystectomie prétransplantation rénale.
- Un dosage des transaminases et de la bilirubine totale est recommandé pour tous les patients (A). En cas d'élévation des tests, un bilan martial complet doit être réalisé (B).

5.1.13 Bilan pour écarter une pathologie psychiatrique ou un trouble des fonctions cognitives :

Recommandations canadiennes (CST) (Société de Transplantation) 2005 (128)

- Tous les patients doivent avoir une évaluation psychosociale par une personne expérimentée compétente pour déterminer :
 - Une déficience cognitive (C) ;
 - Une pathologie psychiatrique (C) ;
 - Une *non-compliance* au traitement et au suivi biologique et médical ;
 - Une consommation abusive d'alcool ou drogue.

Recommandations américaines (AST) (Société de Transplantation) 2001 (434)

- Dépistage possible : antécédents médicaux, examen physique et tests neuropsychiatriques.
- La capacité du candidat à recevoir un consentement doit être déterminée (A).
- En cas d'incapacité du candidat, celui-ci doit avoir un système d'assistance lui permettant une observance des traitements et du suivi post-transplantation.
- Les patients ayant une dépendance à l'alcool ou aux drogues doivent avoir une évaluation, des conseils et un traitement approprié avant transplantation (B).
- Les patients ayant une pathologie psychiatrique doivent avoir une évaluation, des conseils et si nécessaire un traitement approprié par un psychiatre avant transplantation (B).

5.1.14 Autres publications identifiées relatives au bilan prétransplantation

► **Liste des données médicales et administratives requises pour l'inscription sur liste d'attente au niveau de l'Agence de la biomédecine (base Cristal)**

Etat civil et données administratives :

- Nom, prénom, date de naissance ;
- Catégorie socioprofessionnelle ;
- Pays de naissance ;
- Commune de naissance et département de naissance si naissance en France ;
- Lieu de résidence habituel ;
- Bénéficiaire de l'Assurance sociale en France ;
- Attestation sur l'honneur de n'être inscrit que sur une liste d'attente ;
- Attestation d'acceptation de la prise en charge financière de la greffe par la direction de l'hôpital.

Données médicales

- Nombre de greffes antérieures en France ou à l'étranger de rein ou d'un autre organe ;
- Dialyse en cours ? Sinon, créatininémie ;
- Maladie initiale à l'origine de l'indication de greffe ;
- Données immunologiques :
 - Groupe ABO rhésus ;
 - Typage HLA A, B, DR, DQ ;
 - Recherche d'anticorps anti HLA/3 mois ;

- ▶ Indication par le laboratoire d'histocompatibilité des spécificités des éventuels anticorps anti HLA classe I et anti classe II.
- Bilan médical à l'inscription (notifié dans le registre REIN):
 - ▶ *Comorbidités* : uropathie, neuropathie, cirrhose hépatique, antécédent d'hypertension essentielle, tabagisme, antécédent d'infarctus du myocarde, insuffisance coronarienne, angor instable, arythmie, insuffisance cardiaque, antécédent d'accident vasculaire cérébral, antécédent d'accident ischémique transitoire, artérite des membres inférieurs (stade à préciser), insuffisance respiratoire chronique, dyslipidémie, diabète (si oui, diabète insulino-dépendant) ;
 - ▶ *Sérologies* : Anticorps anti-CMV, anti-EBV, anti-HIV1, anti-HIV2, anti-HTLV 1 & 2, antigène HBs, antigène HBe, HBV-DNA, anticorps anti-HBs, vaccination VHB, anticorps anti-HBc, anti-HBe, anti-HCV, ARN-HCV, anticorps anti-toxoplasmose, syphilis.

▶ Liste d'actes remboursés à 100 % en France

À titre d'information, ci-dessous la liste des actes et prestations remboursés à 100 % dans le cadre du bilan prétransplantation, lorsque le patient est pris en charge par l'assurance maladie au titre de l'affection de longue durée (ALD n° 19) (473) :

- Actes de biologie
 - ▶ Bilan coagulation (taux de prothrombine, temps de céphaline activé) ;
 - ▶ Détermination du groupe sanguin A, B, O, recherche d'anticorps irréguliers, détermination du groupe HLA, recherche d'anticorps anti-HLA ;
 - ▶ Glycémie postprandiale, dosage HbA1C, uniquement chez les diabétiques ;
 - ▶ Bilan hépatique ;
 - ▶ Sérologies : VHA, VHB, VHC ; VIH1, VIH2 ; CMV ; EBV ; Herpès virus ; HTLV1, HTLV2 ; Syphilis ; Toxoplasmose.
- Actes techniques
 - ▶ Échographie cardiaque, épreuve d'effort, échographie cardiaque de stress, scintigraphie cardiaque ;
 - ▶ Bilan morphologique prétransplantation : radio des poumons ; cystographie ; échographie ; doppler artérielle ou artériographie des membres inférieurs ; TDM des artères iliaques sans injection, si calcifications vasculaires ; échographie abdominale ; panoramique dentaire ; échographie cardiaque ; scintigraphie cardiaque et/ou échographie de stress ; coronarographie selon les résultats de la scintigraphie ; complété par d'autres examens suivant le contexte.

5.2 Coordination entre équipes de dialyse et de transplantation

L'objectif de cette section est de préciser comment peut être formalisée la coordination entre le néphrologue ayant suivi l'évolution de la maladie rénale et le néphrologue de l'équipe de transplantation, afin de réduire le délai d'accès à la liste nationale d'attente.

5.2.1 Directives du ministère de la Santé

En 2013, le ministre de la Santé a adressé une instruction aux agences régionales de santé pour application au sein des établissements de santé, sous réserve, le cas échéant, de l'examen particulier des situations individuelles. Cette instruction précise que « *pour assurer une orientation adéquate des patients, la mise en place de réunions de concertation entre les professionnels impliqués dans la prise en charge est aussi à promouvoir par type de greffe.* » (14).

5.2.2 Recommandations de bonne pratique et documents de consensus

Peu d'éléments opérationnels ont été identifiés à ce jour pour améliorer la coordination entre les équipes intervenant auprès du patient et faciliter son parcours vers l'accès à la transplantation.

Le document de consensus australien considère que l'orientation du patient vers une équipe de transplantation doit être décidée au niveau de l'hôpital de transplantation :

- le processus d'orientation est donc double : orientation par l'équipe de néphrologie ou de dialyse vers une consultation au niveau de l'hôpital effectuant les transplantations où est effectuée une évaluation initiale, puis orientation vers l'équipe de transplantation ;
- le processus de décision d'inscrire ou non le patient doit impliquer un médecin transplantateur et un chirurgien ;
- chaque unité de transplantation doit s'organiser pour être en mesure de discuter des dossiers « limites » avec un groupe plus large de spécialistes en transplantation ;
- seul le directeur de l'unité de transplantation, ou son délégué, a l'autorité pour inscrire le patient sur liste d'attente (63).

5.2.3 Revues systématiques

Aucune revue systématique ayant évalué les effets de différents modèles de coordination pour le parcours de transplantation rénale n'a été identifiée à ce jour.

5.2.4 Études cliniques

Une équipe de transplantation américaine a effectué une étude comparative multivariée de type avant-après mise en œuvre d'une nouvelle organisation, mettant en évidence une réduction de 6 mois du délai d'inscription sur liste d'attente, suite à l'organisation du bilan prétransplantation sur une journée dans le centre de transplantation (n = 527 patients suivis entre 2007 et 2010) comparativement à l'organisation antérieure où le bilan prétransplantation était réalisé en plusieurs visites successives au centre de transplantation avec examens complémentaires à réaliser entre deux visites au centre de dialyse ou auprès de spécialistes locaux (n = 378 patients suivis entre 2007 et 2007) (474). La durée médiane [25^e et 75^e quartile] entre la première visite au centre de transplantation et l'inscription sur liste est passée de 226 jours [85 – 447] à 46 jours [15-118], sans différence significative entre les patients de plus de 65 ans (n = 91), comparativement aux patients de 65 ans ou moins (n = 436) suivis en hôpital de jour. Les disparités observées lors du bilan conventionnel (durée plus longue avant inscription pour les minorités ethniques et les patients ayant une durée d'éducation scolaire plus faible) ont disparu après la mise en œuvre de l'organisation en hôpital de jour (analyse multivariée). Toutefois, en hôpital de jour, la durée médiane d'inscription reste plus élevée chez les femmes que chez les hommes (63 vs 35 jours, p < 0,001) (474).

5.2.5 Autres publications

Protocoles inter-hospitaliers

La Société de transplantation, société savante internationale, a publié en 2010 des protocoles pour le suivi des candidats à une transplantation rénale avec donneur vivant en précisant les rôles des différents intervenants au sein d'une équipe de transplantation et des documents visant à faciliter la transmission d'information entre les équipes de néphrologie ou de dialyse et les équipes de transplantation (475).

Ces protocoles précisent le contenu du résumé médical à transmettre par le néphrologue au centre de transplantation, ainsi que l'ensemble des examens médicaux à réaliser avant que le patient ne soit orienté. L'ensemble des résultats des examens doit être annexé au courrier lors de l'orientation du patient vers l'équipe de transplantation (475).

L'enquête américaine de Danovitch, centrée sur la gestion de la liste d'attente, ne s'est intéressée à la coordination entre équipe de dialyse et équipe de transplantation qu'après inscription sur liste d'attente (476).

Le Scotland National Health Service a défini un protocole précis de suivi et de coordination du bilan prétransplantation. Le bilan prétransplantation est réalisé par le néphrologue qui oriente le patient vers une équipe de transplantation, selon un dossier type prédéfini à remplir par le néphrologue. Ce protocole a été rédigé afin de permettre dans la majorité des cas de prendre une décision au cours de la consultation auprès de l'équipe de transplantation où le patient est reçu par le chirurgien ou par le néphrologue transplantateur et un coordinateur de greffe (477, 478).

Enquête des États Généraux du Rein

Le manque de coordination entre médecin traitant et néphrologue, entre néphrologues et autres spécialistes ou entre centre de dialyse et centre de transplantation, font partie des commentaires libres recueillis au cours de l'enquête des États Généraux du Rein en 2012 en France (n = 12/2274).

5.3 Conclusion de l'analyse de la littérature

Le bilan prétransplantation est détaillé dans de nombreuses recommandations étrangères et internationales, spécifiques à la transplantation rénale. Ces recommandations ne traitent pas toutes des mêmes domaines à investiguer. Toutefois, chacun de domaines listés ci-dessus est couvert par plusieurs recommandations.

Le bilan cardiovasculaire est celui qui est le plus fréquemment cité par les recommandations. Les examens recommandés sont stratifiés selon le niveau de risque d'événement cardio-vasculaire des patients, notamment à la recherche d'une coronaropathie, selon des schémas variables d'une recommandation à l'autre.

Lorsque les recommandations spécifiques à la transplantation rénale étaient peu étoffées, les recommandations plus générales ont été recherchées.

Les examens recommandés sont plus ou moins précisément cités par les recommandations. Ils reposent sur des données de faible niveau de preuve ou des avis d'experts pour la plupart d'entre eux.

5.4 Avis du groupe de travail

Objectifs du bilan prétransplantation

Concernant les objectifs du bilan prétransplantation, certains membres du groupe de travail ne sont pas d'accord avec le fait de rejeter des indications de greffe si des comorbidités préexistantes sont susceptibles de s'aggraver du fait de la transplantation. En effet, il est possible de considérer l'inscription en vue d'une greffe même si celle-ci est susceptible d'aggraver une comorbidité, dans la mesure où la transplantation augmente la survie globale du patient ou lorsque le bénéfice apporté par la greffe est supérieur au risque d'aggravation de la comorbidité (ex. patient diabétique qui risque un traitement par insuline après transplantation, mais n'aura plus besoin d'être dialysé). Le patient doit en être dûment informé avant la décision d'inscription. Le groupe de lecture propose que soit également pris en compte d'autres objectifs du bilan prétransplantation, à savoir :

- évaluer le risque immunologique et les obstacles immunologiques à la transplantation ;
- évaluer l'accessibilité aux greffons en fonction des caractéristiques démographiques et immunogénétiques du patient ;
- déterminer les solutions permettant d'améliorer l'accès aux greffons pour les patients dont l'accès aux greffons sera très long, comprenant la greffe à partir de donneurs vivants (dont la greffe ABO incompatible et le programme de don croisé), les programmes de greffe après désimmunisation (HLA-incompatibles) ainsi que les programmes de greffes dérogatoires à partir de donneurs VHC + et Ac anti-HBc.

Après avis du groupe de travail, il est constaté que l'évaluation de l'accessibilité aux greffons et des solutions pour améliorer cet accès est possible de manière précise à partir des simulations effectuées par l'ABM, qui ne sont accessibles qu'après inscription du patient. Avant inscription, cette évaluation n'est pas réalisable de manière précise.

Contenu du bilan prétransplantation

Bilan commun

Concernant le contenu du bilan prétransplantation commun à tout candidat à la greffe rénale, le groupe de travail s'est appuyé sur les examens recommandés dans les différentes recommandations de bonne pratique étrangères et internationales et sur les examens demandés par l'Agence de la biomédecine pour finaliser l'inscription sur liste d'attente de greffe rénale. Certains de ces examens ne sont pas utiles pour prendre la décision d'inscrire le patient, mais sont nécessaires à l'attribution d'un greffon et nécessitent donc d'être renseignés dès l'inscription sur liste d'attente.

Au-delà du seul bilan commun à tous les candidats, le groupe de travail rappelle que d'autres examens sont nécessaires avant de décider de l'inscription sur liste d'attente en fonction des antécédents et comorbidités individuelles. Il a souhaité préciser les examens recommandés dans des situations cliniques fréquentes (recherche de cancer selon le genre et l'âge, bilan cardiovasculaire complémentaire selon les facteurs de risque spécifiques du patient, bilan complémentaire en cas de nouvelle transplantation).

Recherche de cancer

Les protocoles de dépistage de cancers recommandés dans le cadre du bilan prétransplantation varient sensiblement d'une recommandation de bonne pratique à l'autre. Après débat, il est acté de proposer le même type de dépistage qu'en population générale.

Le chirurgien urologue insiste pour que soit effectuée une recherche du cancer de la prostate systématiquement chez les hommes de plus de 50 ans candidats à la greffe. Cette proposition est fondée sur les recommandations européennes (301) et françaises (479) d'urologie et les recommandations de la société de transplantation américaine (374). L'association française d'urologie (AFU) recommande une détection précoce individualisée du cancer de la prostate avec une information éclairée sur les modalités, les enjeux et les risques éventuels liés aux différentes stratégies de prise en charge avec pour objectif essentiel de ne pas méconnaître un cancer agressif. Cette position permet de limiter la détection du cancer de la prostate et la pratique des biopsies prostatiques aux hommes à risque de développer une maladie agressive au cours de leur vie. La détection est fondée sur le toucher rectal et le dosage du PSA total chez les hommes sans polypathologie à partir de 50 ans. Selon l'essai randomisé européen (ERSPC), un bénéfice en termes de survie spécifique de 21 % est démontré à 11 ans chez les hommes de 55 à 69 ans avec une diminution de 41 % du risque de métastases dans le groupe dépisté au prix d'un risque de surtraitement (Niveau de preuve 1b) (479). La Haute Autorité de Santé rappelle que la mise en place d'un dépistage du cancer de la prostate par le dosage du PSA sérique total n'est pas recommandée, que ce soit en population générale ou chez les hommes à haut risque (456, 457). Sur le plan international, les avis continuent de diverger sur le bénéfice du dépistage du cancer de la prostate sur la mortalité, notamment du fait des résultats contradictoires entre les essais randomisés européens (ERSPC) et états-unis (480). Du fait de ce débat, il est proposé de soumettre à l'avis du groupe de lecture les dépistages selon l'âge ou les facteurs de risque identifiés recommandés par diverses sociétés savantes dans le cadre du bilan prétransplantation, en complément des dépistages du cancer organisés en France ou recommandés par la HAS en population générale. Après phase de lecture, 3 experts (5 %) s'opposent au dépistage du cancer de la prostate chez les hommes candidats à la transplantation rénale de plus de 50 ans, considérant que ce dépistage est susceptible de conduire à un surtraitement générateur de morbidités importantes pour un faible bénéfice. Toutefois, un large consensus s'exprime sur le

caractère approprié de la recherche individuelle de ce type de cancer dans cette population, sans en préciser les arguments en faveur.

L'incidence cumulée à 5 ans du cancer de la prostate à partir d'une étude des registres américains en post-transplantation était similaire à celle de la population générale dans les tranches d'âge où le dépistage est recommandé (481).

La survie des patients après cancer avait été comparée à celle de la population générale à partir de registres européens, dans une publication de 1995 (cancers diagnostiqués entre 1980 et 1989) (288). Cette étude (niveau de preuve 4) ne mettait pas en évidence de différence de survie entre patients dialysés et patients greffés après cancer du poumon, cancer colorectal ou cancer de l'œsophage ou de l'estomac et une survie plus faible en cas de cancer du sein pour les patientes greffées. Le cancer de la prostate n'était pas étudié (288).

Une revue réalisée en 2009 confirmait que les données relatives au cancer de la prostate dans le cadre de la population transplantée étaient restreintes à des séries de cas limitées. Il ne semblait pas que le développement ou l'histoire naturelle du cancer de la prostate soit significativement affectés par l'insuffisance rénale ou la transplantation (289). D'autres auteurs confirmaient que le traitement du cancer de la prostate chez les patients transplantés pouvait suivre les mêmes protocoles qu'en population générale (292).

Concernant le dépistage du cancer du poumon, un des membres du groupe de lecture suggère de proposer un dépistage individuel du cancer du poumon, selon les recommandations françaises de l'intergroupe francophone de cancérologie thoracique, de la société d'imagerie thoracique et du groupe d'oncologie de langue française (482). Ce dépistage peut être proposé aux personnes présentant l'ensemble de ces caractéristiques suivantes :

- âge compris entre 55 et 74 ans ;
- tabagisme à plus de 30 paquets-années, fumeur actif ou sevré depuis moins de 15 ans ;
- acceptation du dépistage après information éclairée ;
- volontaire pour une démarche d'aide au sevrage tabagique en cas de tabagisme actif.

Ce dépistage permet de :

- découvrir 2 cancers du poumon sur 3 ;
- diminuer la mortalité toutes causes de 7% ;
- diminuer la mortalité par cancer du poumon de 20%.

Mais :

- 1 personne sur 3 aura un scanner montrant une « anomalie » et dans 96 % des cas ces anomalies ne sont pas des cancers.

Les critères de définition d'un dépistage « positif » conduisant à une prise en charge diagnostique spécialisée du fait d'une probabilité élevée d'un cancer broncho-pulmonaire sont stricts et basés sur la densité et la taille du nodule éventuellement identifié. Un scanner de contrôle à 3 mois peut être nécessaire.

Selon les données de l'étude américaine sur lesquelles est fondée cette recommandation (483), sur 10 000 personnes éligibles et réalisant le dépistage par scanner basse dose sur 3 ans, 243 des 375 personnes ayant un cancer seront diagnostiquées et 133 décès surviendront au lieu de 166 avec un dépistage inefficace. Sur les 9 625 personnes qui n'ont pas de cancer du poumon, 3 667 se verront annoncer une anomalie au scanner et 155 devront faire un examen complémentaire invasif, entraînant 2 décès.

Des évaluations sont en cours à la HAS pour juger de l'opportunité d'un dépistage de ce type en France. Par ailleurs, aucune recommandation étrangère ne propose le dépistage du cancer du poumon pour les candidats à la transplantation rénale.

Bilan respiratoire

Le bilan en vue d'écarter une maladie respiratoire chronique grave a également été précisé après les remarques du groupe de lecture, qui souhaite que soit précisé ce qui est considéré comme BPCO, asthme ou insuffisance respiratoire chronique sévères.

L'insuffisance respiratoire chronique est une cause importante de morbidité et de mortalité. Elle a pour cause essentielle la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). L'insuffisance respiratoire chronique est définie par l'incapacité de l'appareil respiratoire à assurer correctement l'hématose : présence d'une hypoxémie ($\text{PaO}_2 < 70 \text{ mmHg}$) persistant à distance d'un épisode aigu. (484).

Les scores pour stratifier le risque de complications respiratoires post-chirurgicales pour ces patients sont moins développés qu'en cardiologie (485). Les facteurs de risque essentiels liés au patient sont représentés par : une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), une insuffisance cardiaque congestive, une classe ASA ≥ 2 , un âge supérieur à 60 ans et une dépendance fonctionnelle (485). Le score BODE (486) permet de classer les BPCO en stades de sévérité et d'estimer le taux de mortalité à 4 ans (Annexe 12).

Le consensus d'experts publié en 2015 par l'*International Society for Heart and Lung Transplantation* (487) suggère qu'un score de BODE à 5 ou 6 (taux de mortalité à 4 ans de 40 %) soit l'un des critères pour orienter les patients avec BPCO et $\text{PaCO}_2 > 50 \text{ mmHg}$ et $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ vers un parcours de transplantation pulmonaire.

Examens biologiques

L'un des examens biologiques (HTLV I et HTLV II) fait également débat. Les néphrologues cliniciens ne jugent pas cet examen utile de manière systématique en vue de l'inscription sur liste d'attente de greffe rénale, du fait de la très faible prévalence de patients porteurs de ce virus. Toutefois, l'Agence de la biomédecine indique qu'il s'agit d'un examen réglementé. Cette réglementation ne concerne que les prélèvements chez le donneur, en vue d'éviter la transplantation d'un greffon susceptible de transmettre ce virus (488, 489). Les examens à réaliser chez le receveur ne reposent sur aucune réglementation spécifique. L'évaluation des patients ainsi que les bilans pré-greffes réalisés en vue de la décision médicale de poser ou non une indication de greffe sont déterminés par l'équipe médico-chirurgicale en charge du patient. Après avis du groupe de lecture, il est décidé de séparer d'une part les examens dont les résultats sont nécessaires à la prise de décision médicale d'inscrire ou non le patient, et d'autre part les examens nécessaires à la procédure d'inscription demandée par l'Agence de la biomédecine, en vue de la gestion de l'attribution des greffons et des processus de biovigilance. Afin d'éviter de réaliser des examens nécessaires à l'attribution des greffons chez des patients dont l'inscription est incertaine, il est décidé de ne réaliser les examens sérologiques et le typage HLA liés à l'attribution des greffons qu'après décision d'inscription dans les situations complexes ou dans les situations où l'inscription est incertaine.

La pertinence de la recherche systématique de la syphilis a également été débattue, notamment au vu des données épidémiologiques entre 2000 et 2009 (490). En 2015, cet examen fait partie des examens demandés par l'ABM au moment de l'inscription.

Bilan cardiovasculaire

Le point le plus critique du contenu du bilan prétransplantation rénale concerne le bilan cardiovasculaire.

Les recommandations cardiologiques nord-américaines se basent sur une littérature assez riche mais d'un faible niveau de preuve en l'absence d'essai randomisé. De plus, elles ne sont pas forcément adaptées à la population française.

L'ischémie myocardique apparaît être un facteur pronostique majeur et indépendant, chez les patients dialysés ou greffés, comme dans la population générale, mais chez le malade rénal chronique, la prévalence d'une ischémie myocardique sans lésion coronaire épicaudique sténosante apparaît également importante. Si la présence d'une maladie coronaire sténosante majeure fortement le risque d'évènement cardiovasculaire après transplantation, l'absence de coronaropathie significative n'est, à l'inverse, pas nécessairement corrélée à l'absence d'évènement cardiaque post-transplantation rénale.

Les recommandations faites par le groupe européen 'ERBP' pour le dépistage coronarien sont probablement incontournables. En revanche, le groupe de travail propose d'une part la réalisation d'une échographie cardiaque à tous les candidats à une transplantation rénale et, d'autre part, d'élargir les indications des tests non invasifs de dépistage d'une ischémie myocardique.

On rappelle que le groupe ERBP préconise de réaliser un dépistage coronarien chez les candidats asymptomatiques à haut risque défini par : l'âge ≥ 50 ans et/ou un diabète et/ou un antécédent personnel ou familial de maladie cardiovasculaire. Ce dépistage repose initialement sur une échographie cardiaque et un test standard d'effort. En cas d'anomalie ou test standard d'effort non concluant, les tests de dépistage d'ischémie non invasifs (échographie cardiaque de stress ou scintigraphie myocardique de stress) sont préconisés.

Le groupe de travail discute la pertinence du test standard d'effort, pour certains rarement exploitable en raison d'une fréquence cardiaque maximale théorique rarement atteinte par les patients en IRC stade 5.

Le groupe de travail discute une stratification des candidats à une transplantation rénale selon 3 groupes :

- faible risque sans nécessité de test de dépistage d'ischémie non invasif ;
- risque intermédiaire avec nécessité de tests de dépistage d'ischémie non invasifs ;
- risque élevé pour lesquels une coronarographie est d'emblée discutée.

La difficulté est de définir précisément le profil clinique des différents groupes.

La discussion d'une coronarographie « d'emblée » va concerner les patients symptomatiques (angor) et/ou avec des signes écho-cardiographiques évocateurs d'ischémie, tels qu'une dysfonction du ventricule gauche (fraction d'éjection inférieure à 50%), des troubles de contraction segmentaires, ou encore une coronaropathie connue avec antécédent de revascularisation. L'indication d'une coronarographie « d'emblée » appartient au cardiologue et sera discutée au cas par cas. On notera que la détection des lésions anatomiques coronariennes est associée à une évaluation fonctionnelle des lésions (le plus souvent par un test de dépistage d'ischémie non invasif).

Le groupe le plus difficile à définir est probablement le groupe à faible risque pour lequel la réalisation d'un test de dépistage d'ischémie n'apparaît pas utile. L'objectif, dans cette population sans point d'appel, est de ne pas méconnaître une maladie coronaire significative dont le pronostic serait amélioré par une revascularisation. Les facteurs de risque 'classiques' (âge, sexe, hérédité, HTA, dyslipidémie, tabagisme, diabète, surpoids, sédentarité) déterminés dans la population générale doivent être associés à d'autres facteurs, tels que la durée de l'évolution de l'insuffisance rénale, l'équilibre phosphocalcique, l'inflammation, la durée de prise en charge en dialyse, les prises de poids interdialytiques. À notre connaissance, il n'existe pas de modèle clinique apportant un score de risque d'une coronaropathie chez les patients qui présentent une MRC.

Devant la difficulté de définir les facteurs de risque cardio-vasculaire et le nombre discriminant qui motiverait l'indication des tests de dépistage d'ischémie, certains proposent de classer à faible

risque les patients qui remplissent tous les critères suivants : pas d'antécédent personnel ou familial cardio-vasculaire, asymptomatique, examen clinique cardiovasculaire normal, ECG normal, échographie cardiaque normale, écho-doppler artériel périphérique normal. Dans ces cas, la recherche d'une coronaropathie n'est pas justifiée.

En revanche, le groupe de travail discute la réalisation d'un écho-doppler artériel périphérique des membres inférieurs et des troncs supra-aortiques pour tout candidat à une transplantation rénale. Chez les patients à faible risque avec un examen clinique normal, ces 2 examens ne sont pas justifiés.

Comme plusieurs auteurs, le groupe de travail souligne les limites des données de la littérature et l'attente d'essais cliniques randomisés (un design d'étude est proposé par Kasiske *et al.* en 2011 et une demande de PHRC français est en cours). Au final, le groupe de travail recommande un dépistage coronarien chez les patients à risque selon les recommandations de l'ERBP. Il paraît également raisonnable de réaliser un dépistage coronarien en présence d'au moins 2 facteurs de risque cardiovasculaire en sus de la MRC.

Coordination entre équipe de néphrologie référente et équipe de transplantation

Le groupe de travail et le groupe de lecture évoquent la difficulté à réaliser le bilan prétransplantation en hôpital de jour en France, soit par refus de prise en charge sous cette forme d'hospitalisation par l'assurance maladie, soit par difficulté d'organisation interne dans la mesure où, pour obtenir sur une même journée plusieurs rendez-vous d'examen complémentaires ou consultations de disciplines différentes, les délais d'attente peuvent être de plusieurs mois. Toutefois, le groupe de travail reconnaît que lorsque l'organisation le permet, des consultations groupées sur une journée font gagner du temps, réduisent les déplacements pour le patient et permettent de réduire les délais d'inscription.

5.5 Recommandation HAS

Contenu du bilan prétransplantation

► *Bilan commun à tout candidat*

R28. Grade AE. Il est recommandé de disposer des résultats de ce bilan commun à tout candidat à la transplantation rénale. En cas de situations complexes (cf. R. 24) ou de situations dans lesquelles l'inscription est incertaine, les typages HLA et les sérologies spécifiées seront réalisés après décision d'inscription.

- Recueil détaillé des antécédents personnels et familiaux, médicaux, chirurgicaux, obstétricaux, allergiques, transfusionnels, thromboemboliques et hémorragiques ; historique des accès vasculaires ; portage de bactéries multirésistantes si connues ; recueil précis de la néphropathie initiale (analyse de la biopsie rénale, si disponible), de son évolution et évaluation du risque de récurrence ;
- Examen physique détaillé et notamment : pouls périphériques, pression artérielle, phénotype et examen cutané, poids, taille, IMC ;
- Bilan biologique :
 - groupe sanguin ABO, rhésus, agglutinines irrégulières,
 - NFS plaquettes, TP-INR, TCA, fibrinogène,
 - typage HLA et anticorps anti-HLA (après décision d'inscrire en cas de situations complexes),
 - sérologies : VIH, VHB, VHC et, après décision d'inscription : CMV, EBV, toxoplasmose, VZV, ainsi que syphilis, HTLV1 et autres éventuelles sérologies demandées par l'ABM pour l'inscription,
 - calcium, phosphates, parathormone,
 - ASAT, ALAT, bilirubine totale, PAL, Gamma GT,

- ▶ glycémie à jeûn ;
- Situation vaccinale et mise à jour des vaccinations selon les recommandations en vigueur avant transplantation rénale (cf. Tableau 3) ;
- Imagerie et autres examens complémentaires :
 - ▶ radiographie thoracique,
 - ▶ ECG 12 dérivations, échographie cardiaque,
 - ▶ échographie ou autre examen d'imagerie rénale ;
- Consultations au sein de l'équipe de transplantation :
 - ▶ consultation néphrologique;
 - ▶ consultation chirurgicale;
 - ▶ consultation anesthésique ;
 - ▶ consultation psychologique ou psychiatrique, si disponible ;
- Évaluation de la situation sociale du patient.

▶ *Bilan complémentaire fréquent*

R29. Grade AE. Ce bilan commun prétransplantation sera complété en fonction des données cliniques, de l'âge et des antécédents ou comorbidités du patient.

R30. Grade AE. Le bilan biologique complémentaire peut notamment comprendre les examens suivants en cas de facteurs de risque spécifiques identifiés (liste non exhaustive) :

- sérologie BK virus ;
- hyperglycémie provoquée orale ;
- HbA1c chez les patients diabétiques ;
- bilan lipidique.

Bilan complémentaire en cas d'antécédent de transplantation

R31. Grade AE. En cas d'antécédent de transplantation(s), est notamment recommandé un recueil précis des données immunologiques, chirurgicales, des traitements de fond, des rejets, de l'observance thérapeutique et des complications post-greffe.

Bilan complémentaire en vue d'une recherche de cancer

R32. Grade AE. Selon l'âge, un dépistage oncologique est recommandé selon les recommandations en vigueur dans la population générale (cancer du sein, cancer du col de l'utérus, cancer colorectal).

R33. Grade AE. Selon l'âge et les facteurs de risque individuels identifiés, sont notamment recommandés dans le cadre du bilan complémentaire pour les candidats à la transplantation rénale :

- a) chez les hommes candidats de plus de 50 ans, recherche d'un cancer de la prostate ;
- b) chez les candidats de plus de 60 ans et ceux avec une néphropathie indéterminée et une anémie, recherche d'un myélome multiple ;
- c) chez les candidats présentant un risque accru du cancer urothélial, recherche de ce type de cancer ;
- d) chez les candidats infectés par le virus de l'hépatite B ou C, recherche du carcinome hépatocellulaire.

Bilan complémentaire cardiovasculaire

R34. Grade AE. Recherche d'une coronaropathie chez les candidats à une transplantation rénale

- a) Concernant la recherche d'une coronaropathie, les données cliniques de base, un examen physique, un ECG de repos et une radiographie du thorax constituent une évaluation suffisante pour les candidats asymptomatiques à faible risque coronarien.
- b) Chez les candidats âgés de 50 ans et plus, ou en cas de diabète, ou d'antécédent de maladie cardio-vasculaire personnel ou familial, une recherche de coronaropathie est recommandée (cf. figure 2).

Dans le cas où la capacité physique du patient ne lui permettra manifestement pas de réaliser un test d'effort maximal rendant impossible son interprétation, il est proposé de réaliser d'emblée une échographie de stress dobutamine ou une scintigraphie de stress.

- c) Chez les candidats de moins de 50 ans, il est raisonnable de réaliser une recherche de coronaropathie en présence d'au moins 2 facteurs de risque cardiovasculaire significatifs, en sus de l'IRC (ancienneté de la dialyse, tabagisme, hypertension artérielle et dyslipidémie).

Bilan complémentaire respiratoire

R35. Grade AE. En cas de toux chronique ou de dyspnée d'effort sans lien avec les phénomènes de surcharge pulmonaire hémodynamique, une spirométrie peut être proposée.

Coordination entre équipes de dialyse et de transplantation

R36. Grade C. Afin de réduire les délais entre le moment où il est décidé d'orienter le patient vers un accès à la greffe rénale et la décision d'inscrire ou non le patient sur liste d'attente, il est recommandé d'organiser le bilan prétransplantation dans des délais courts.

En dehors des situations complexes, il est souhaitable d'avoir le même jour les 3 consultations néphrologique, chirurgicale et anesthésique au niveau du centre hospitalier où sera réalisée la transplantation.

R37. Grade AE. Il est recommandé que le bilan prétransplantation commun soit coordonné en tout ou partie par l'équipe de néphrologie référente, selon l'organisation établie localement avec l'équipe de transplantation. Cette organisation tient compte des échanges préalables entre les deux équipes nécessaires en cas de situation complexe repérée (cf. § 3.3).

6. Inscription

Ce chapitre a pour objectif d'instruire les arguments permettant de répondre aux questions suivantes :

- Quelles sont les situations où il est justifié de ne pas inscrire le patient après analyse du bilan prétransplantation (motifs de contre-indication médicale dans le registre du Réseau épidémiologie, information, néphrologie) ?
- La révision collégiale des motifs de non-inscription au sein d'une équipe ou d'un réseau peut-elle améliorer la qualité du processus d'accès à la liste ?
- Sur quels critères, notamment à partir de quel débit de filtration glomérulaire, est-il justifié d'inscrire le patient en le plaçant d'emblée en contre-indication temporaire d'attribution de greffons (primo-transplantation ou patient greffé avec greffon non fonctionnel) ?

6.1 Non inscription justifiée après bilan prétransplantation

L'objectif de cette section est d'identifier les situations dans lesquelles, sauf exception à juger au cas par cas, il est jugé approprié de ne pas inscrire le patient sur la liste nationale d'attente de transplantation rénale après analyse du bilan prétransplantation (contre-indication de transplantation).

6.1.1 Réglementation

Aucune réglementation précisant les critères médicaux de non inscription sur liste d'attente n'a été identifiée.

6.1.2 Recommandations de bonne pratique et documents de consensus

Une revue systématique de recommandations de bonne pratique publiées en anglais entre 2001 et 2011 a été menée avec rigueur (73). Après recherche systématisée et évaluation de la qualité méthodologique des recommandations de bonne pratique (RBP) selon la grille AGREE 2 (Tableau 4), les critères d'éligibilité des patients pour l'inscription sur liste ont été comparés entre les 13 recommandations de bonne pratique et 2 consensus d'experts retenus par les auteurs. Il n'est pas précisé si ces critères d'éligibilité sont définis avant ou après bilan prétransplantation. Les critères ont été classés selon 4 domaines détaillés ci-après (73).

À partir de l'analyse de cette revue systématique (73), nous avons retenu les critères d'éligibilité du patient à la transplantation rénale à partir des 6 recommandations jugées éditorialement indépendantes⁵⁷ (128, 301, 434, 491, 493, 494) et des recommandations publiées postérieurement (90, 91) ou publiées en français, donc non répertoriées par la revue systématique (495) (Tableau 5).

Parmi ces 7 RBP, 6 ont une méthode d'élaboration rigoureuse (Tableau 4, Tableau 5, Tableau 6) (90, 128, 434, 491, 493, 494).

Par ailleurs, des recommandations centrées sur une population spécifique ont été identifiées.

L'une, relative aux patients séropositifs au VIH (496), a été jugée par Batabyal de faible qualité méthodologique, selon la grille AGREE (73) (Tableau 4). La deuxième, non identifiée par la revue

⁵⁷ La version des recommandations australiennes prise en compte dans la revue de Batabyal était une version de 2012 en cours d'élaboration de la recommandation, publiée en 2013 par le KHA-CARI (491) ; La version des recommandations de l'*European Association of Urology* retenue par Batabyal est la version de 2009 (492). Toutefois, il existe une version mise à jour en 2013 (301), assortie d'un texte court (157), qui comprend quelques nouvelles références bibliographiques, mais dont la méthode d'élaboration et les recommandations relatives aux indications de la greffe sont strictement similaires à la version de 2009.

systématique de Batabyal, a été analysée (497) et sa qualité méthodologique évaluée (Tableau 5 et Tableau 6). La recommandation française publiée par l'Agence de la Biomédecine, relative au « Prélèvement et greffe de donneur vivant (rein-foie) » (495) n'a pas été détaillée, puisque les indications et contre-indications d'une transplantation avec don de vivant n'ont pas nécessairement de traduction sur l'inscription sur liste d'attente, la transplantation pouvant être proposée avec donneur décédé.

Enfin, ont été précisés les critères d'éligibilité australiens, établis au niveau national par consensus (Tableau 7) (63).

Les sections suivantes détaillent le contenu de ces recommandations et documents de consensus. Par ailleurs, le groupe de travail s'est également appuyé sur l'analyse des études cliniques ayant comparé la survie, la qualité de vie et les risques de la transplantation comparativement à la dialyse (cf. section 3.4).

► Critères d'âge ou d'espérance de vie

Quatre des RBP retenues recommandent de ne pas refuser un patient sur des critères d'âge. Toutefois, une évaluation individuelle approfondie est nécessaire afin d'évaluer la balance bénéfice/risque au regard des risques augmentés des complications postopératoires et à la plus grande fréquence des comorbidités liées à l'âge (128, 301, 434, 494).

Deux RBP recommandent de réévaluer régulièrement les patients âgés, sans spécifier la fréquence ou le contenu des réévaluations (128, 434).

Trois des RBP retenues proposent qualitativement que ne soient pas inscrits sur liste d'attente les patients pour lesquels :

- leur espérance de vie est courte (301) ;
- leur vie pourrait être raccourcie ou leur qualité de vie se détériorer du fait de la transplantation (494) ;
- il est raisonnable de penser que leur probabilité de survivre au-delà de la durée d'attente d'accès à la transplantation est faible. Les arguments développés sont que l'évaluation en vue de la transplantation et du maintien sur la liste est consommatrice de ressources importantes et qu'il paraît donc raisonnable d'inscrire les patients qui ont une espérance de vie suffisamment longue pour bénéficier des avantages de la transplantation (128).

Aucune des RBP retenues n'a défini une limite d'âge au-delà de laquelle il ne serait plus possible d'être inscrit. En revanche, certaines recommandations de moindre qualité méthodologique, identifiées par la revue systématique, proposent des limites d'âge, fixées à 60 ou 70 ans selon les pays et proposant, pour l'une d'entre elle, une évaluation au cas par cas entre 55 et 65 ans (73).

Le document de consensus australien considère (63) :

- que l'âge n'est pas en soi un critère d'exclusion à l'inscription sur liste. Il constate toutefois que bien qu'un âge avancé, en l'absence de comorbidité significative, ne soit pas nécessairement une contre-indication à la transplantation rénale, il est attendu que la majorité des patients de plus de 65-70 ans soient exclus du fait de la présence de multiples comorbidités chez ces patients ;
- qu'une probabilité de moins de 80 % de survivre au moins 5 ans après la transplantation est une exclusion de la liste d'attente.

► Critères médicaux

Les critères médicaux sont classés par ordre décroissant de prévalence. Pour connaître la prévalence des différentes situations listées ci-dessous, se référer à l'Annexe 5.

Débit de filtration glomérulaire

Aucune recommandation de bonne qualité méthodologique ne propose une inscription sur liste si le DFG est $\geq 20\text{ml/min/1,73 m}^2$ (73). L'une recommande de n'inscrire les patients qu'à partir d'un DFG $\leq 15\text{ml/min/1,73 m}^2$ (494).

Maladies cardio-vasculaires

55 % des patients incidents en dialyse présentent une comorbidité cardiovasculaire (Annexe 5) (10).

Contre-indications

Les maladies cardiovasculaires sévères (dysfonctions cardiaques et maladies vasculaires périphériques non réparables chirurgicalement) sont considérées comme des contre-indications absolues dans 11 des 13 recommandations sélectionnées par Batabyal (73), notamment par 3 des 5 recommandations de bonne qualité méthodologique (128, 434, 494).

Certaines recommandations contre-indiquent l'inscription sur liste dans les situations suivantes :

- infarctus du myocarde dans les 6 derniers mois (128) ;
- accident ischémique transitoire (AIT) ou accident vasculaire cérébral dans les 6 derniers mois (128, 434).

Le document de consensus australien considère que les maladies cardio-vasculaires substantielles non réparables constituent une contre-indication absolue. Les maladies moins sévères peuvent être considérées comme une contre-indication relative, notamment en contribuant à une espérance de vie < 5 ans (63).

Inscription sous conditions

Deux recommandations recommandent de ne transplanter les patients présentant une insuffisance coronaire qu'après correction de cette dernière, du fait de son impact sur la mortalité postopératoire (301, 434).

Une recommandation précise qu'« *une attention spéciale devrait porter durant le bilan prétransplantation aux maladies vasculaires iliaques, périphériques ou cérébrales* » et recommande « *de porter un diagnostic précis et de proposer un traitement adéquat* » (301).

Une recommandation précise qu'« *une évaluation précise des coagulopathies devrait être effectuée chez les patients à risque, afin de prévenir les risques thromboemboliques postopératoires* » (301).

Concernant les patients dont la cause de la maladie rénale est une microvascularite associée aux anticorps antineutrophiles cytoplasmiques (ANCA), une recommandation australienne, fondée sur une analyse de la littérature (niveau de preuve 3 ou 4), mais dont le processus complet d'élaboration n'est pas explicite⁵⁸ propose d'inscrire ces patients sur liste d'attente, malgré le risque de récurrence de la pathologie, car les résultats en termes de survie ou de perte de greffon sont similaires à ceux des patients greffés pour une autre cause de maladie rénale. La rémission clinique doit être obtenue avant la transplantation (497).

Diabète

42 % des patients incidents en dialyse présentent un diabète (Annexe 5) (10).

Le diabète en tant que tel n'est pas un critère de non inscription sur liste d'après les recommandations retenues (128, 301, 434, 491, 494), mais dépend des comorbidités cardio-vasculaires associées (73).

⁵⁸ La méthode d'élaboration des recommandations par le groupe océanique KHA-CARI est décrite de manière générique en 2014 : http://www.cari.org.au/docs/KHACARI_Guideline_development_manual_updated_Jan_2014.pdf . Toutefois, la méthode suivie par cette recommandation élaborée en 2008 n'est pas décrite.

Une des recommandations précise que les « *patients diabétiques de type 2 devraient être transplantés. Ils requièrent un bilan approfondi* » (301).

Le document de consensus australien considère que le diabète non compliqué n'est pas une contre-indication à la transplantation. Toutefois, la présence de diabète impose de réaliser un bilan approfondi des complications vasculaires potentielles, qui peuvent être considérées comme une contre-indication relative, notamment en contribuant à une espérance de vie < 5 ans (63).

Obésité

24 % des patients incidents en dialyse sont concernés par l'obésité (Annexe 5) (10).

Aucune recommandation retenue par Batabyal (73) ne contre-indique formellement l'inscription sur liste en cas d'obésité.

Toutefois, deux recommandations précisent que les patients ayant un IMC > 40 kg/m² sont peu susceptibles de tirer bénéfice de la transplantation et recommandent que l'évaluation soit réalisée au cas par cas (494).

Quatre autres recommandations encouragent un programme de perte de poids (128, 301, 434, 491), afin d'obtenir un IMC de 30 kg/m² avant la transplantation (128, 434, 491).

La recommandation plus récente de l'ERBP (90, 91) a considéré qu'il n'était pas possible, au vu des résultats divergents des 13 études observationnelles ayant étudié le lien entre obésité et résultats post-transplantation, de décider d'inscrire ou non un patient du fait de l'obésité en soi. Elle « *recommande que les patients présentant un IMC > 30 kg/m² perdent du poids avant la greffe* », sans toutefois pouvoir préciser la stratégie la plus adaptée pour ce faire (90). Sur les 13 études identifiées (90), une seule est une étude prospective (325) ; 9 études sont des études de cohortes avec modèles multivariés dont les résultats sont hétérogènes : 3 montrent une association négative entre obésité et décès ou perte de greffon, les 6 autres étant non conclusives (90). Toutefois, les 2 études ayant distingué obésité ($30 \leq \text{IMC} < 40 \text{ kg/m}^2$) et obésité morbide ($\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$) montrent que les patients ayant une obésité morbide ont un risque de décès ou de perte de greffon augmenté de 20 % par rapport aux patients ayant un poids normal (IMC compris entre 18,5 et 24,9) ($n = 79\ 304$) (324, 327). Enfin, d'après l'ERBP (90), si les patients obèses présentent 4 % de troubles cicatriciels de plus que les patients non obèses, ceci n'a pas d'incidence sur le nombre d'infections ou de déhiscences cicatricielles complètes après ajustement sur les facteurs de confusion (326).

Non autonomie à la marche

18 % des patients incidents en dialyse ne sont pas autonomes à la marche (Annexe 5) (10).

Ni la revue de Batabyal (73), ni la recommandation plus récente de l'ERBP (90, 91) ne formulent de recommandation concernant les patients non autonomes à la marche.

Pathologie respiratoire chronique

15 % des patients incidents en dialyse présentent une insuffisance respiratoire chronique (Annexe 5) (10).

Parmi les recommandations retenues par Batabyal (73), une recommandation contre-indique l'inscription sur liste d'attente nationale pour les patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive ou un asthme sévères, ou un cœur pulmonaire (128).

La recommandation plus récente de l'ERBP (90, 91) ne formule pas de recommandation concernant les patients présentant une insuffisance respiratoire chronique.

Le document de consensus australien propose de considérer au cas par cas la situation des patients ayant diverses comorbidités, dont les pathologies respiratoires chroniques (63).

Cancer

12 % des patients incidents en dialyse ont un antécédent de cancer (Annexe 5) (10).

En dehors du cancer rénal non symptomatique, découvert incidemment (73), un cancer en cours ou évolutif est une contre-indication formelle à l'inscription sur liste dans 3 des recommandations retenues (301, 491, 494), avec toutefois certaines exceptions pour un cancer de la prostate localisé, un cancer non invasif de la vessie, un cancer superficiel de la peau ou un cancer localisé du col de l'utérus (73).

L'inscription sur liste est envisageable pour les patients ayant un antécédent de cancer, toutefois, il n'existe pas de consensus entre les recommandations concernant la durée minimum de rémission à respecter avant inscription sur liste (73), du fait de manque de preuve scientifique (301). Cette durée varie selon les cancers et selon les recommandations entre 2 et 5 ans minimum (73). L'Association Européenne d'Urologie recommande que la durée d'attente avant transplantation soit adaptée en fonction du type et du stade de la tumeur, de l'âge du patient et de son état général. Certains patients dont le taux de récurrence est faible peuvent être greffés immédiatement après succès du traitement du cancer (301).

La recommandation européenne publiée après la revue systématique de Batabyal par l'*European Renal Best Practice (ERBP)*, par un groupe constitué principalement de néphrologues (Tableau 5), n'évoque pas la notion de contre-indication formelle. Elle « suggère » que « le cas des patients présentant un cancer passé ou présent soit discuté avec un oncologue au cas par cas. Les paramètres suivants devraient être pris en compte pour déterminer le délai d'attente avant l'inscription sur liste d'attente : a) le risque de progression ou de récurrence du cancer selon sa nature, son stade et son grade histologique ; b) l'âge du patient ; c) la présence de comorbidités pouvant affecter la survie du patient (non gradé) » (91).

Le document de consensus australien considère les cancers actifs comme une contre-indication absolue, sauf s'il s'agit d'un cancer de la peau hors mélanome (63).

Maladies infectieuses

Infections en cours

3 des recommandations retenues par Batabyal (73) contre-indiquent la transplantation en cas d'infection active (128, 434), qui pourrait être exacerbées après transplantation et entraîner un risque vital (301) et recommandent de traiter les infections avant d'inscrire le patient sur liste d'attente.

Le document de consensus australien considère qu'une infection incontrôlée est une contre-indication à la transplantation (63).

Hépatites

2 % des patients incidents en dialyse présentent une hépatite (Annexe 5) (10).

La recommandation du KDIGO, spécifique aux patients avec maladie rénale chronique et infection par le virus de l'hépatite C (VHC) précise qu'une infection par le VHC ne devrait pas être considérée comme une contre-indication à la transplantation (grade modéré). La recommandation est fondée sur 3 études rétrospectives américaines de faible niveau de preuve, dont 2 antérieures aux années 2000, comparant le taux de mortalité de patients hémodialysés en attente de transplantation et le taux de mortalité de patients greffés (493).

Concernant les patients ayant une hépatite cliniquement active liée au virus de l'hépatite B (VHB) ou de l'hépatite C (VHC), 4 recommandations retenues proposent d'évaluer les patients au cas par cas, et de n'inscrire les patients sur liste qu'après traitement (128, 301, 434, 491). Toutefois, 2 des recommandations retenues suggèrent de ne pas écarter de la liste les patients ayant une hépatite chronique active ou résistante au traitement (128, 491).

Virus de l'immunodéficience humaine

0,9 % des patients incidents en dialyse sont séropositifs au VIH (Annexe 5) (10).

Concernant les patients infectés par le VIH, 5 des recommandations retenues par Batabyal (73) considèrent qu'il s'agit d'une contre-indication relative (128, 301, 434, 491, 494).

La recommandation plus récente de l'ERBP (90, 91), « *recommande* » que « *l'infection par le VIH ne représente pas en soi une contre-indication à la greffe rénale (grade 1C)* » (Tableau 5). Cette recommandation se fonde sur 12 études de faible niveau de preuve ayant suivi au total environ 500 patients transplantés, avec VIH+, qui montrent un taux de survie à 3 ou 5 ans comparable au taux de survie des patients séronégatifs. Elle précise toutefois que, pour atteindre ces bons résultats, les conditions d'inclusion requises sont très strictes, et recommande d'inscrire sur liste d'attente les patients avec VIH+ uniquement si :

- les patients adhèrent à leur traitement, en particulier aux thérapies antirétrovirales hautement actives ;
- leur taux de CD4 est > 200/μL et cela de façon stable depuis au moins 3 mois ;
- leur taux d'ARN du VIH est indétectable depuis au moins 3 mois ;
- ils n'ont pas présenté d'infection opportuniste depuis au moins 6 mois ;
- ils ne présentent pas de signe compatible avec une leuco-encéphalite multifocale progressive, une cryptosporidie intestinale chronique ou un lymphome (grade 1C).

Cette recommandation suggère que le traitement antirétroviral le plus approprié soit discuté avant la greffe avec l'équipe des maladies infectieuses afin d'anticiper les interactions médicamenteuses pouvant survenir après la greffe (non gradé) (90, 91).

Maladies rénales ou systémiques récurrentes

L'Association Européenne d'Urologie constate que les récurrences de maladie initiale sont fréquentes, mais que les pertes de greffons liées à la récurrence sont rares. Elle suggère dans son argumentaire des contre-indications possibles pour de rares maladies rénales à risque élevé de récurrence (maladie à dépôt de chaînes légères, oxalose primaire, anticorps anti-GBM) sans toutefois retenir de recommandation d'exclusion stricte. Toutefois, elle recommande une information spécifique, notamment en cas de transplantation avec donneur vivant (301).

Les recommandations britanniques spécifiques aux transplantations après perte d'un greffon précédent suggèrent que la récurrence d'une maladie rénale primaire dans la première année après transplantation soit considérée comme une contre-indication relative à une retransplantation, à moins qu'il existe une raison de supposer que l'évolution clinique pourrait être différente après retransplantation (ex. nouveau traitement disponible) (grade 2C) (205).

Syndrome hémolytique et urémique (SHU)

0,5 % des patients incidents en dialyse présentent un SHU (10).

La recommandation de l'ERBP (90, 91) recommande « *que le SHU typique, avec démonstration de la shiga-toxine de l'Escherichia Coli, ne constitue pas une contre-indication à la greffe avec donneur vivant ou décédé* » (grade 1B), à partir de 3 études rétrospectives ayant trouvé un taux très faible de récurrence (<1 %).

Pour les autres SHU, dits atypiques, la recommandation, fondée sur trois études, suggère des indications possibles en milieu très spécialisé. Le taux de récurrence est d'environ 50 à 60 % chez les patients transplantés avec une perte de greffon de 80 % à 90 % chez ceux dont la maladie récidive. Le taux de récurrence varie selon les mutations génétiques sous-jacentes. La transplantation à partir d'un donneur vivant relié génétiquement n'est pas recommandée (90, 91).

Au Royaume-Uni, des recommandations de bonne pratique spécifiques aux SHU atypiques ont été établies en 2010 (498) (Tableau 5 et Tableau 6). Ces recommandations recommandent fortement d'éviter les transplantations rénales isolées avec donneur vivant pour les patients ayant un SHU atypique. Selon les mutations génétiques observées, la transplantation rénale isolée n'est pas recommandée (patients avec une mutation CHF ou CFI) ou possible après une information

spécifique du patient sur le risque de récurrence, celui-ci étant variable selon les mutations génétiques.

En France, récemment, Legendre *et al.* ont rapporté 2 essais thérapeutiques prospectifs dans le cadre de SHU atypiques. 15 patients, parmi les 37 inclus dans les 2 essais, avaient reçu une greffe rénale (499).

Hyalinose segmentaire et focale (HSF)

La recommandation de l'ERBP (90, 91) recommande que « l'HSF primaire ne constitue pas en soi une contre-indication à la greffe d'un donneur vivant ou décédé » (grade 1D), mais recommande « d'informer le receveur et, le cas échéant, le donneur, quant au risque de récurrence de la maladie sur le greffon (non gradé) ». Elle recommande « que, lorsqu'une première greffe a été perdue par récurrence d'HSF, une seconde greffe d'un donneur décédé ou vivant ne soit réalisée qu'après une évaluation individuelle du rapport risque/bénéfice et information appropriée du donneur et du receveur quant au risque de récurrence de la maladie sur le greffon (non gradé) ». Cette recommandation est fondée sur 5 études de « très faible » niveau de preuve indiquant que 34 à 56 % de la maladie causale récidive après transplantation, entraînant chez ces patients 30 à 50 % de pertes de greffons (primo-transplantation) et plus de 80 % de pertes de greffons en cas d'antécédent d'un premier échec de transplantation. Ainsi, le risque de perte de greffon serait d'environ 10 à 15 % après la première transplantation, mais plus élevé si la première transplantation a été suivie d'une perte de greffon (90).

Autres comorbidités

De manière générale, toute maladie susceptible d'entraîner des complications postopératoires devrait être évaluée pendant le bilan prétransplantation et, si possible, un traitement devrait être proposé avant transplantation (ex. diverticulose, cholelithiases, hyperparathyroïdie, retard mental, maladie psychiatrique, etc.) (301)

Parmi les recommandations retenues, d'autres comorbidités font l'objet de restrictions en vue de l'inscription sur liste d'attente de transplantation rénale, d'après Batabyal (73) :

Contre-indications

- Amyloïdose systémique dont le processus inflammatoire n'est pas en rémission ou associée à une comorbidité cardiovasculaire (128) ; toutefois, certaines recommandations ne préconisent pas d'exclure ces patients de la liste d'attente (301) ;
- Maladie de Fabry sévère (référence non précisée dans Batabyal) ;
- pancréatite aiguë (128) ;
- maladies inflammatoires chroniques intestinales actives (128).

Le document de consensus australien considère que de nombreuses maladies peuvent impacter les chances de succès de la transplantation, notamment une insuffisance cardiaque, une pathologie respiratoire chronique, une cirrhose du foie, une maladie vasculaire périphérique, et un accident vasculaire cérébral, dont les conséquences doivent être évaluées au cas par cas avant inscription (63)

Inscription sous conditions

- lupus érythémateux, après 6 mois sans poussée inflammatoire (128) ;
- malformation du tractus génito-urinaire, après intervention chirurgicale ou autre traitement permettant un drainage urinaire approprié (128, 301) ;
- calculs vésiculaires, après cholécystectomie (128, 434) ;
- antécédents majeurs de diverticulose colique, après évaluation et résection, si nécessaire (128, 434).

Certaines comorbidités n'ont pas fait l'objet de recommandations spécifiques. Toutefois, elles peuvent être à l'origine d'une non inscription après bilan prétransplantation, notamment en cas d'artériopathies athéromateuses iliaques (500).

► Mode de vie et environnement social

Deux des recommandations retenues par Batabyal (73) ont pris en compte les éléments liés à l'environnement social et au mode de vie (128, 434) :

- toutes deux considèrent que l'environnement social ne doit pas influencer l'évaluation des candidats potentiels (73).
- l'arrêt de la consommation de tabac est vivement recommandé, sans toutefois que l'inscription sur liste soit refusée (73). Le patient doit être parfaitement informé des risques encourus (128).

La recommandation plus récente de l'ERBP propose des recommandations relatives à la consommation de tabac, d'alcool et de « drogues dures » (90).

Tabac

Concernant le tabac, l'ERBP ne formule pas de restriction à l'inscription sur liste, mais « recommande que les patients arrêtent de fumer avant la greffe (1B). Des stratégies permettant le sevrage doivent être proposées (non gradé) » (91). Cette recommandation est fondée sur 31 études de cohortes rétrospectives ayant montré que l'exposition au tabac en prétransplantation est associée en post-transplantation à une baisse de survie du patient (HR : 1,4-7,4) ou du greffon (HR : 1,3-8,1) (90). Une étude réalisée avant 2000 avait évalué l'impact de l'arrêt du tabac depuis plus de 5 ans. Celui-ci est associé à une meilleure survie du greffon (HR : 0,71 ; IC_{95 %} [0,52 ; 0,9]) et du patient (HR : 0,66 ; IC_{95 %} [0,52 ; 0,85]) par rapport au patient fumeur au moment de la transplantation (501). Dans une étude rétrospective de cohorte, spécifique à la transplantation rénale avec donneur vivant (n= 997), le risque de rejet aigu précoce dans les 10 jours post-transplantation est doublé si le patient est fumeur au moment de la transplantation ou a été fumeur, comparativement au patient n'ayant jamais fumé (13,5 % vs 12 % vs 6,6 % respectivement, p ≤ 0,02) (502).

Alcool

Concernant l'alcool, l'ERBP « recommande⁵⁹ que les patients souffrant de dépendance à l'alcool⁶⁰ ne soient pas listés (non gradé) (90, 91). L'ERBP « recommande que les femmes et les hommes qui ingèrent plus de 40 g et 60 g par jour, respectivement, d'alcool en réduisent leur consommation (grade 1D) ». Ces recommandations sont fondées sur la seule étude identifiée, étude rétrospective à partir du registre américain USRDS ayant montré une augmentation du risque de décès (HR : 1,56 ; IC_{95 %} [1,21 ; 2,02]) ou de perte de greffon (HR : 1,38 ; IC_{95 %} [1,04 ; 2,02] en cas de dépendance à l'alcool (503) ; aucune étude évaluant le risque en cas de consommation nocive ou dangereuse n'a été identifiée.

Produits illicites

Concernant la consommation d'héroïne ou de cocaïne, l'ERBP « recommande que les patients présentant une addiction aux « drogues dures » pouvant entraîner un défaut d'adhésion thérapeutique ne soient pas listés (non gradé) » (90, 91). L'ERBP n'a identifié que 3 études rétrospectives divergentes, publiées avant 1990.

⁵⁹ Remarque : une divergence est notée entre le texte de référence, en anglais, qui précise « we recommend not waitlisting patients with alcohol 'dependence' » (90) et la traduction française qui écrit « nous suggérons que les patients souffrant de dépendance à l'alcool ne soient pas listés » (91).

⁶⁰ Trois catégories de consommation d'alcool sont définies, selon les catégories retenues par l'OMS : consommation nocive (20-40g/jour pour une femme ; 40-60g/jour pour un homme), dangereuse (> 40g/jour pour une femme ; > 60g/jour pour un homme) et dépendance, ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques dans lesquels l'utilisation d'une substance psychoactive spécifique ou d'une catégorie de substances entraîne un désinvestissement progressif des autres activités.

Compliance au traitement

Le document de consensus australien considère que la capacité à suivre correctement un plan de traitement, en particulier les traitements anti-rejet est un facteur prédictif important du succès de la transplantation et constitue donc un pré-requis pour être inscrit sur liste d'attente. Les patients et leurs aidants nécessitent d'être soutenus pour optimiser l'adhésion au traitement (63).

Bien qu'aucune recommandation spécifique ne soit formulée concernant la *non compliance*, l'Association Européenne d'Urologie évoque dans son argumentaire la nécessité de considérer la *non compliance* comme une caractéristique qui peut évoluer au cours de la vie, nécessitant une évaluation psychologique, un traitement éventuel et une réévaluation ultérieure.

Critères psychosociaux

Quatre des recommandations retenues prennent en compte les facteurs psychosociaux, qui sont évalués durant le bilan prétransplantation (128, 301, 434, 491). Les critères rapportés dans les recommandations retenues sont les suivants, d'après Batabyal (73) :

Contre-indications

- ▶ les pathologies psychiatriques sévères non contrôlées par le traitement constituent une contre-indication, dans l'une des recommandations retenues, si elles interfèrent avec l'observance rigoureuse du traitement post-transplantation (301) ;
- ▶ la consommation de substances illicites est considérée comme une contre-indication par une recommandation (434) ;
- ▶ Le patient n'est pas inscrit sur liste d'attente de greffe rénale s'il souhaite imposer des conditions inacceptables concernant le refus de recevoir certains greffons. Les raisons pour refuser un organe devraient être fondées sur des critères ayant montré qu'ils affectent significativement la fonction de l'organe ou la santé du receveur (202).

Inscription sous conditions

- ▶ l'observance effective du traitement pendant 6 mois est recommandée avant l'inscription dans une des recommandations (128), une non observance constituant une contre-indication à l'inscription sur liste (73) ;
- ▶ une non observance du traitement justifie qu'une évaluation spécifique approfondie soit effectuée (301) ;
- ▶ pour les patients présentant des troubles cognitifs, deux recommandations préconisent d'apporter un soutien spécifique pour l'obtention du consentement éclairé et la prise en charge du traitement post-transplantation (128, 434).

Aucune recommandation spécifique à la dépression, à l'anxiété ou à la démence n'est formulée (73).

L'Association Européenne d'Urologie évoque la possibilité d'une évaluation psychologique en cas de signes de démence, mais ne le formule pas en termes de recommandation (301).

▶ Traitements antérieurs

Modalités et durée de dialyse

Trois recommandations de bonne pratique ont analysé les résultats de la transplantation selon le mode ou l'ancienneté de la dialyse (85, 504, 505).

Une longue⁶¹ ancienneté ne devrait pas être considérée comme une contre-indication absolue de la transplantation, malgré un risque de morbi-mortalité post-transplantation plus élevé (grade B) (85).

⁶¹ Le terme « longue » n'est pas défini.

La dialyse péritonéale ne devrait pas être considérée comme une contre-indication à la transplantation rénale (grade B) (504).

Il n'y a pas d'argument qui montre que la survie des patients et des greffons est différente selon que les patients étaient préalablement traités par hémodialyse ou par dialyse péritonéale (niveau de preuve II) (505).

Transplantation antérieure

L'Association Européenne d'Urologie ne formule pas de recommandation spécifique concernant une nouvelle inscription sur liste d'attente, mais recommande que le bilan prétransplantation des patients ayant eu une précédente transplantation (de rein ou d'un autre organe) soit orienté vers le risque immunologique (301).

6.1.3 Revues systématiques

Aucune revue systématique évaluant les critères d'inscription des patients sur liste d'attente de transplantation rénale n'a été identifiée.

Toutefois, une revue systématique d'études qualitatives ayant identifié les attitudes et préférences des néphrologues pour l'accès à la transplantation a été identifiée et montre des pratiques variables (399) (cf. section 4.2.2).

6.1.4 Études cliniques

Les études cliniques ont été détaillées dans la section 3.4.

6.1.5 Autres publications

Certains centres hospitaliers des États-Unis ont défini des critères d'âge associés à certaines comorbidités, qui autorisent l'inscription du patient sur liste d'attente, mais uniquement en vue de recevoir un greffon à critères élargis (405) :

- $71 \leq \text{âge} < 86$ ans, si absence de comorbidité ;
- $63 \leq \text{âge} < 86$ ans si diabète insulino-dépendant ou nécessitant un traitement oral hypoglycémiant ;
- $64 \leq \text{âge} < 75$ ans si angine de poitrine, maladie coronaire nécessitant une intervention invasive (*bypass*, *stent*, angioplastie), maladie cardiaque avec fraction d'éjection $< 45\%$;
- $49 \leq \text{âge} < 72$ ans si diabète et maladie cardiaque ci-dessus.

6.2 Révision collégiale des motifs de non-inscription

L'objectif de cette section est d'identifier si la révision collégiale des motifs de non-inscription est jugée appropriée pour améliorer la qualité du processus d'accès à la liste nationale d'attente.

6.2.1 Recommandations de bonne pratique

Le document de consensus australien considère que chaque État devrait se doter d'un comité de second recours pour revoir les situations spécifiques, en cas de demande du patient (63).

6.2.2 Autres publications

Aucune autre publication évoquant ou évaluant la révision des motifs de non inscription n'a été identifiée.

6.3 Critères d'inscription préemptive

L'objectif de cette section est de préciser quand et à partir de quels critères il est jugé approprié d'inscrire de manière préemptive un patient non dialysé en le plaçant d'emblée en contre-indication temporaire d'attribution de greffons (primo-transplantation ou patient déjà greffé avec perte progressive de la fonction rénale).

En France en 2013, les inscriptions préemptives représentent 36,6 % des inscriptions pour les nouveaux inscrits, soit plus d'un malade sur trois. La part de ces inscriptions préemptives a progressé de 10,8 % depuis 2008, reflétant une amélioration globale de l'accès à la liste d'attente. Il existe cependant de grandes variations régionales détaillées dans les fiches régionales et le rapport REIN (10).

6.3.1 Recommandations de bonne pratique

Les recommandations de bonne pratique précisent soit les critères pour une greffe préemptive, soit les critères pour envisager une greffe préemptive. La question d'une inscription préemptive n'est pas systématiquement évoquée, notamment dans la mesure où, dans certains pays, les greffes préemptives sont réalisées avec donneurs vivants et ne nécessitent pas une inscription sur liste, celle-ci étant réservée aux greffes avec donneurs décédés.

Les recommandations publiées en 2012 par le KDIGO (5) préconisent, sur avis d'experts, de considérer les greffes rénales préemptives chez l'adulte quand le DFG est $< 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ et qu'il existe des preuves d'une maladie rénale chronique irréversible et évoluant depuis au moins 6 à 12 mois. Le fait de préciser « donneur vivant » a pour objectif de s'assurer que les professionnels penseront à cette option. La recommandation demande au clinicien d'envisager cette option dans le contexte de l'ensemble des traitements de suppléance, mais ne signifie pas à quel seuil de DFG une greffe préemptive doit être réalisée, ceci dépendant des pratiques locales et de considérations spécifiques au patient (5).

Les recommandations de la société de néphrologie canadienne recommandent, sur avis d'experts, de ne pas greffer avec donneur vivant de manière préemptive avant que le DFG ne soit $< 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ et qu'il existe des preuves d'une maladie rénale chronique irréversible et évoluant depuis au moins 6 à 12 mois (410),

En 2011, les recommandations britanniques de la *Renal Association* proposaient d'inscrire les patients avec MRC de stade 5 (DFG < 15) si la dialyse était probable dans les 6 mois (375). Actualisées en 2013, elles ont été élargies (203) et reprises dans les procédures du NHS en 2014, qui recommandent que tous les patients éligibles à la transplantation rénale soient inscrits sur liste d'attente six mois avant le besoin anticipé de traitement de suppléance, même s'il est reconnu qu'il est difficile de prédire de manière précise le moment où ce traitement devient indispensable (113).

Les recommandations britanniques, centrées sur les transplantations après perte d'un greffon précédent recommandent que les patients éligibles pour une nouvelle transplantation soient inscrits au moins 6 mois avant la date prévisible de la perte de greffon. Ceci correspond habituellement à un DFG en baisse et $< 15 \text{ ml/min}$, ce qui permet d'envisager une transplantation quand le DFG est à 10-15 ml/min. Lorsqu'une transplantation avec donneur vivant est envisagée, sa préparation devrait être initiée lors d'un DFG $< 20 \text{ ml/min}$ pour une transplantation lors d'un DFG compris entre 10 et 15 ml/min (non gradé) (205).

6.3.2 Revues systématiques

Aucune revue systématique évaluant les critères d'inscription en vue d'une transplantation préemptive n'a été identifiée.

6.3.3 Études cliniques

La greffe rénale préemptive permet par définition d'éviter toute morbidité associée à la dialyse. Les données américaines montrent également un bénéfice en termes de survie des patients et des greffons en cas de greffe préemptive avec donneur vivant ou donneur décédé.

En 2002, l'étude des registres UNOS et USRDS (506) portant sur 38 836 patients transplantés pour la première fois entre 1995-1998 rapporte un taux de greffes préemptives de 13,2% soit 7,7 % des 25 758 greffes à partir de donneurs décédés, 24,0 % des 13 078 greffes à partir de donneurs vivants. Ainsi, près de 39 % des greffes préemptives l'étaient à partir de donneurs décédés. En analyse multivariée, la greffe préemptive réduisait le risque de perte de greffon par rapport aux greffes réalisées après avoir débuté la dialyse (aRR 0,75 IC_{95%} 0,67-0,84, en cas de greffe avec donneur décédé), (aRR 0,73 IC_{95%} 0,64-0,83, en cas de greffe avec donneur vivant). La greffe préemptive réduisait également le risque de mortalité post-greffe (aRR 0,84 IC_{95%} 0,72-0,99 en cas de greffe avec donneur décédé) (aRR 0,69 IC_{95%} 0,56-0,85 en cas de greffe avec donneur vivant).

Une étude de l'influence du niveau de fonction rénale du receveur dans le cadre d'une greffe préemptive (n = 671) sur la survie du greffon n'a pas montré de bénéfice : intervenir le plus tôt n'est pas nécessairement meilleur pour une greffe préemptive (507). Les groupes comparés étaient un eDFG selon MRDR <10,0 ml/min/1,73 m² (73 +/- 1,7 ml/min/1,73 m², n = 324) ; entre 10,0 et 14,9 ml/min/1,73m² (12,0 +/- 1,4 ml/min/1,73 m², n = 217) et ≥15,0 ml/min/1,73 m² (21,1 +/- 10 ml/min/1,73 m², n = 130).

En France, Kessler *et al.* (508) rapportent une cohorte de 1 585 transplantés pour la première fois à partir de donneurs décédés, entre 2000 et 2004 dans 4 centres français. 118 (7,4 %) patients ont reçu une greffe préemptive. L'âge moyen de la cohorte était 48,1 +/- 13,4 ans. La durée de dialyse des greffes 'non préemptives' était de 3,4 +/- 3,2 ans. Les facteurs associés à la greffe préemptive étaient l'année de greffe, le centre de greffe et des caractéristiques démographiques telles que le genre, l'existence d'un diabète, le groupe sanguin et l'âge du donneur. Le risque de reprise retardée du greffon était diminué par 3 en cas de greffe préemptive. La survie à 5 ans des patients était de 92,9 % et celle des greffons de 89,0 %. Ni la greffe préemptive, ni la durée de dialyse prégreffe n'influençaient de façon significative la survie post-greffe des patients ou des greffons.

Récemment, une étude de l'accès à la greffe préemptive a été conduite en France dans la région Nord-Ouest (509). Entre 2008 et 2012, 1 529 candidats suivis dans 48 unités néphrologiques ont été inscrits pour une première greffe avec donneur décédé. La région comporte 4 centres de transplantation rénale. 407 patients ont été inscrits de manière préemptive. Il existe une variabilité significative entre les unités néphrologiques (variance 0,452). En analyse multivariée, les facteurs indépendants associés à une inscription préemptive moins fréquente étaient une maladie cardiovasculaire (OR 0,57, IC_{95%} 0,42-0,79), une situation sociale défavorisée (OR 0,73, IC_{95%} 0,57-0,94), les caractéristiques de l'unité néphrologique (par rapport au Centre Universitaire, le secteur public ou associatif OR 0,44, IC_{95%} 0,24-0,8 ; le secteur privé OR 0,35, IC_{95%} 0,18-0,69) et les centres de transplantation. La situation sociale correspondait à un index européen EDI (*European Deprivation Index*). L'analyse suggérait qu'il existe des pratiques différentes des centres de transplantation qui influencent les pratiques des unités néphrologiques (publiques et privées) indépendamment des caractéristiques des patients. Le niveau de DFG à l'inscription n'est pas précisé.

6.3.4 Autres publications

Dans un article rédigé en 2008 au nom de la commission de transplantation de la société française de néphrologie, et en l'absence de recommandations spécifiques, les auteurs estiment « *raisonnable de proposer l'inscription lorsque le débit de filtration glomérulaire devient inférieur à 20 ml/min avec une pente de dégradation prédisant un DFG inférieur à 15 ml/min dans les 12 à 18 mois qui suivent.* » (372). Ces critères sont confirmés par cette même commission en 2012, et précisent que ces « *recommandations s'appliquent à tous les patients de moins de 70 ans, et*

particulièrement aux patients dits « receveurs limites » dont l'état cardiovasculaire déjà précaire risque de se dégrader rapidement en dialyse », les patients de plus de 70 ans nécessitant une évaluation au cas par cas (155).

6.4 Conclusions de l'analyse de la littérature

Critères de non inscription sur liste d'attente de transplantation rénale

L'analyse des recommandations de bonne pratique étrangères et internationales confirme que les contre-indications absolues isolées de la transplantation rénale sont rares, et rarement citées par l'ensemble des recommandations.

Certaines contre-indications présentes dans les recommandations du début des années 2000 (patients âgés, infection VIH) ont été levées dans les recommandations plus récentes. Toutefois, la levée de ces contre-indications peut être assortie de conditions très strictes d'inscription sur liste d'attente (exemple : conditions d'inscription en cas d'infection au VIH).

De nombreuses recommandations proposent des « contre-indications relatives » qui, prises isolément, ne constituent pas une contre-indication absolue, mais qui, associées à d'autres facteurs de risque, peuvent être retenues comme un argument pour ne pas proposer la transplantation comme option de traitement de suppléance.

Les recommandations ayant pris en compte les modes de vie et l'environnement social des patients rappellent que l'environnement social ne doit pas influencer l'évaluation des candidats potentiels. Si, au cours de cette évaluation, des facteurs de risque liés au mode de vie (exemple : tabac) ou à l'absence de suivi du traitement post-transplantation sont mis en évidence (exemple : dépendance à l'alcool), certaines recommandations incitent à la mise en place de mesures spécifiques d'accompagnement des patients avant inscription.

Révision collégiale des motifs de non inscription

Il n'y a pas d'argument dans la littérature en faveur ou en défaveur de la révision collégiale des non inscriptions.

Critères d'inscription préemptive

Les recommandations étrangères recommandent de ne pas transplanter avant que la MRC soit considérée irréversible et évolutive. Le seuil de DFG à partir duquel il est recommandé d'envisager une transplantation préemptive est systématiquement $< 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Envisager la transplantation préemptive ne signifie toutefois pas que la transplantation survienne à ce niveau de DFG. Les recommandations britanniques recommandent de ne pas transplanter avant que le DGF soit $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Aucune étude n'a évalué les résultats post-transplantation selon que l'inscription est préemptive ou non.

Les données américaines montrent un bénéfice en termes de survie des patients et des greffons en cas de greffe préemptive avec donneur vivant ou décédé, mais ce résultat n'est pas confirmé par une étude régionale en France. Toutefois, l'ancienneté de la dialyse impacte négativement les résultats post-transplantation (cf. section 4.1.3).

Une seule étude (niveau de preuve 4) a comparé les résultats post-transplantation préemptive selon le niveau de DFG au moment de la transplantation. Il n'y a pas d'arguments en termes de résultats post-transplantation pour transplanter à un $\text{DFG} \geq 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ comparativement à un $\text{DFG} < 10,0 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

6.5 Avis du groupe de travail

Critères de non inscription sur liste d'attente de transplantation rénale

Le groupe de travail et le groupe de lecture confirment les rares contre-indications absolues à la transplantation rénale isolée. Certaines d'entre elles peuvent faire l'objet d'une discussion en vue d'une double transplantation, cette dernière restant exceptionnelle (environ 100/an en France).

Le groupe de travail a également souhaité préciser les situations dans lesquelles les inscriptions peuvent être envisagées sous conditions (par exemple : nécessité de mise en place d'un traitement ou d'un accompagnement social préalables). Dans un contexte de forte inflation des patients inscrits en « contre-indication temporaire » et dans un souci de pertinence des soins, le groupe de travail propose de ne pas inscrire les patients pour lesquels la durée de contre-indication envisagée est supérieure à 1 an. Une durée d'inscription en CIT de plus d'un an impose de refaire de nombreux examens du bilan prétransplantation avant de pouvoir lever cette contre-indication.

Révision collégiale des motifs de non inscription

Le groupe de travail propose de recommander des échanges entre néphrologue référent et équipe de transplantation pour toutes les situations complexes identifiées dans les chapitres ci-dessus avant décision de non orientation vers une équipe de transplantation, ainsi que des échanges au sein de l'équipe de transplantation lors des décisions de non inscription.

Critères d'inscription préemptive

Le groupe de travail confirme qu'aucune transplantation ne devrait être effectuée avant que le DGF soit $< 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Dès qu'un patient est inscrit, il est susceptible d'être appelé, toutefois, la durée médiane d'attente est variable selon les régions. Le groupe de travail rappelle que le seuil de DFG n'est pas le seul critère devant être pris en compte pour décider du moment où le patient est inscrit en liste d'attente. Notamment, la vitesse de dégradation de la fonction rénale doit être prise en compte, de même que divers critères cliniques. Par exemple, un patient dont la fonction rénale diminue lentement pourra être inscrit avec un DFG plus bas (inscription avec un DFG entre 10 et 15 ml/min/1,73 m^2) qu'un patient dont le DFG évolue ou est susceptible d'évoluer rapidement, par exemple du fait de la cause de sa maladie rénale initiale (inscription avec un DFG entre 15 et 20 ml/min/1,73 m^2).

6.6 Recommandation HAS

Inscription par l'équipe médicale

R46. Grade AE. Pour toutes les situations complexes (cf. R24) ou à la demande d'un des membres de l'équipe de transplantation, il est recommandé que les inscriptions sur liste soient discutées en réunion pluridisciplinaire à l'issue du bilan prétransplantation.

R47. Grade AE. Pour une inscription sur liste d'attente de transplantation rénale, il est nécessaire que le patient ait donné son consentement libre et éclairé après une consultation auprès d'un médecin ou chirurgien de l'équipe de transplantation.

Le consentement écrit n'est requis que dans le cadre de recherche biomédicale ou pour certains protocoles spécifiques gérés par l'ABM (en 2015, transplantation avec donneur décédé après arrêt circulatoire).

► *Inscription préemptive*

R48. Grade AE. L'objectif d'une inscription préemptive est d'assurer au patient une inscription avant la nécessité d'être dialysé et d'espérer, dans le meilleur des cas possibles, une greffe préemptive à partir d'un DFG $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, notamment en cas de possibilité de donneur vivant.

Lorsque l'inscription sur liste d'attente de greffe rénale isolée est envisagée de manière préemptive, il est recommandé d'inscrire les patients éligibles à la greffe entre 15 et 20 ml/min/1,73 m² de DFG, en tenant compte de la pente de dégradation du DFG pour adapter le seuil de DFG à l'inscription.

► *Inscription avec donneur vivant*

R49. Grade AE II est recommandé de respecter les mêmes critères d'inscription sur la liste d'attente de greffe rénale que la transplantation soit envisagée à partir d'un greffon de donneur vivant ou décédé.

► *Inscription après mise en place d'un accompagnement spécifique*

Mode de vie, environnement social

R50. Grade AE. Dans les situations suivantes, il est recommandé, avant d'inscrire les patients, de s'assurer qu'un accompagnement médical et social spécifique et un traitement, le cas échéant, sont mis en place et permettront de faciliter l'observance du traitement et du suivi post-greffe :

- patient présentant une dépendance à l'alcool ou aux drogues illicites pouvant entraîner un défaut d'observance thérapeutique, avec projet de sevrage ;
- patient présentant un trouble psychiatrique ;
- patient non autonome, isolé socialement.

► *Inscription d'emblée en contre-indication temporaire*

R51. Grade AE. La durée anticipée de la contre-indication temporaire ne devrait pas excéder 1 an, afin de limiter la répétition des bilans prétransplantation.

R52. Grade AE. Il est possible d'inscrire un patient sur liste d'attente de greffe rénale en le plaçant d'emblée en contre-indication temporaire dans les situations suivantes :

- Maladies cardio-vasculaires :
 - Insuffisance coronarienne non contrôlée ou artériopathie oblitérante en attente de revascularisation ;
 - AIT, AVC, syndrome coronarien aigu de moins de 6 mois.
- Cancer ou hémopathie maligne en rémission, dont la durée de contre-indication est à évaluer au cas par cas avec l'oncologue, l'hématologue ou le spécialiste d'organes en fonction :
 - du risque de récurrence du cancer, selon sa nature, son stade et son grade histologique ;
 - de l'âge du patient ;
 - et de la présence de comorbidités pouvant affecter la survie du patient.
- Troubles psychiatriques, troubles cognitifs et addictions :
 - Troubles psychiatriques ou troubles cognitifs sévères nécessitant au préalable une adaptation thérapeutique et/ou des mesures spécifiques d'accompagnement en cours de mise en place ;
 - Dépendance à l'alcool ou aux drogues illicites en cours de sevrage ;
- Maladies infectieuses nécessitant un traitement de plusieurs mois avant que la transplantation soit possible ;
- Polykystose rénale en attente de néphrectomie ou embolisation de l'artère rénale, préalables à la transplantation.

Non inscription médicalement justifiée à l'issue du bilan prétransplantation

► *Situations médicales particulières*

R53. Grade AE. Il est recommandé de ne pas inscrire les patients sur liste d'attente de greffe rénale isolée après bilan prétransplantation dans les situations cliniques suivantes :

- Maladies cardio-vasculaires :
 - insuffisance coronarienne sévère non revascularisable,
 - insuffisance cardiaque sévère (NYHA IV et/ou fraction d'éjection ventriculaire gauche < 35 %),
 - séquelles sévères d'accident vasculaire cérébral,
 - maladie vasculaire périphérique sévère non revascularisable ;
- Maladie respiratoire chronique :
 - bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) avec index de BODE ≥ 5 ,
 - insuffisance respiratoire chronique sévère avec PaO₂ < 60 mm Hg et/ou oxygénothérapie au long cours ;
- Cancer ou hémopathie maligne :
 - cancer ou hémopathie maligne requérant un traitement et/ou évolutif,
 - antécédent de cancer traité, en rémission n'ayant pas atteint le délai de sécurité préconisé en concertation avec l'oncologue, l'hématologue ou le spécialiste d'organes. Ce délai peut être inférieur à 5 ans. Inscrire en CIT si le délai préconisé est < 1 an.
- Infections :
 - VHC ou VHB en cas de contre-indication posée en concertation avec l'infectiologue ou l'hépatologue
 - VIH si au moins un des critères suivants est présent :
 - ✓ *non compliance* au traitement, en particulier aux thérapies antirétrovirales hautement actives,
 - ✓ taux de CD4 $\leq 200\text{mm}^3$ dans les 3 derniers mois,
 - ✓ taux d'ARN du VIH détectable dans les 3 derniers mois,
 - ✓ infections opportunistes dans les 6 derniers mois,
 - ✓ signes compatibles avec une leuco-encéphalite multifocale progressive, une cryptosporidie intestinale chronique ou un lymphome.
- Maladies systémiques évolutives ;
- Geste chirurgical impossible : accès vasculaires ne permettant pas la transplantation et non accessibles à une chirurgie de remplacement ;
- Troubles psychiatriques et troubles cognitifs : troubles psychiatriques en phase aiguë ou troubles cognitifs sévères non contrôlés par le traitement et/ou pouvant être aggravés par la transplantation ;
- Maladies digestives : cirrhose non virale compliquée ne relevant pas d'une greffe combinée foie-rein.

► *Association de plusieurs comorbidités ou facteurs de risque*

R54. Grade AE. Il est recommandé que toute décision de non inscription fondée sur d'autres critères que ceux cités isolément ci-dessus, notamment du fait de l'association de plusieurs comorbidités ou facteurs de risque, dont les facteurs immunologiques, soit discutée et décidée en réunion pluridisciplinaire au sein de l'équipe de transplantation.

► *Refus du patient*

R55. Grade AE. Il est recommandé de ne pas inscrire sur liste d'attente les patients qui exigeraient d'être transplantés selon des modalités incompatibles avec les règles nationales d'attribution des greffons, après s'être assuré qu'ils les ont bien comprises.

Inscription administrative

R56. Grade AE. Il est recommandé que l'inscription administrative soit validée au plus tard dans le mois suivant l'inscription médicale.

7. Indicateurs pour la mise en œuvre et le suivi de la recommandation

Ce chapitre a pour objectif d'instruire les arguments permettant de répondre à la question suivante :

- Quels sont les critères de qualité ou les indicateurs sur la base desquels les professionnels peuvent évaluer leurs pratiques et construire un plan d'action d'amélioration du processus médical d'inscription sur la liste nationale d'attente ?

7.1 Indicateurs et critères de qualité du processus médical d'inscription sur liste nationale d'attente de transplantation rénale

L'objectif de cette section est d'identifier les indicateurs ou critères de qualité jugés appropriés pour évaluer les pratiques professionnelles, notamment en vue d'éviter les pertes de chances pour les patients, d'assurer l'équité d'accès à la liste d'attente nationale de transplantation rénale et de réduire le délai du processus complet d'inscription.

7.1.1 Réglementation

Dans le cadre d'une circulaire de la Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins en 2007, un des indicateurs proposés pour approcher les besoins de la population est « *l'étude de la liste des patients inscrits en attente de greffe en comparant le nombre de patients greffés à la liste nationale des patients en attente de greffe* » (510).

En 2009, un arrêté ministériel a précisé le contenu des documents d'évaluation des activités de greffes d'organes (511), qui doivent, entre autres, préciser :

- deux indicateurs d'accessibilité : le nombre de patients inscrits sur liste d'attente pour une greffe d'organe et la durée médiane d'inscription sur la liste nationale d'attente pour les organes ;
- un indicateur qualité : taux d'échecs ajusté à un an (en pourcentage) pour les organes ;
- un critère d'évaluation des pratiques professionnelles : existence d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.

L'arrêté du 20 février 2015 relatif à la publication des indicateurs de qualité et de sécurité des soins impose aux établissements de santé de rendre public un indicateur intitulé « *accès à la transplantation rénale* » (512). Cet indicateur, qui concerne exclusivement les patients hémodialysés, est défini par la Haute Autorité de Santé (513, 514). Le premier recueil a eu lieu en 2013 (515) et le deuxième s'est terminé en juin 2015. Les résultats comparés entre ces deux recueils ne seront connus que fin 2015, ne permettant pas en juin 2015 d'évaluer l'impact de cet indicateur sur les pratiques professionnelles.

7.1.2 Revues systématiques

Une revue systématique évaluant différentes stratégies de mise en œuvre des bonnes pratiques auprès de patients en insuffisance rénale a été identifiée (516). Les auteurs ont utilisé la taxonomie proposée par le groupe *Cochrane Effective Practice and Organisation of Care* (EPOC) pour classer les interventions visant à améliorer la délivrance, les pratiques et l'organisation des services de soins. Celles-ci incluent les stratégies orientées vers les professionnels de santé (exemple : audit et *feedback*), les stratégies organisationnelles (exemple : délégation de tâches entre professionnels de santé), les stratégies financières (exemple : paiement à la performance) et les stratégies orientées vers les patients (exemple : éducation thérapeutique du patient). Parmi les 96 publications retenues, seules 3 d'entre elles concernent des stratégies d'amélioration des

pratiques relatives à la transplantation rénale. Elles sont toutes antérieures aux années 2000 et ne font pas partie des 22 études contrôlées de bonne qualité méthodologique permettant de juger de l'efficacité de ces stratégies (516). Concernant les autres études, les auteurs, dans une autre publication, concluent que bien que les interventions multifacettes soient plus efficaces que les interventions ne comprenant qu'une seule modalité d'action, aucune conclusion ne peut être tirée concernant la meilleure combinaison d'actions possibles (517).

7.1.3 Critères ou indicateurs de qualité fondés sur des recommandations de bonne pratique

Afin que les recommandations soient mises en œuvre, il est utile de les articuler avec des critères d'audit qui sont régulièrement mesurés, afin de permettre l'évaluation de leur suivi (47). Certaines recommandations ont en effet été suivies de la mise en place d'indicateurs permettant de suivre leur mise en œuvre. Sont présentés, ci-dessous, les critères ou indicateurs de qualité décrits en lien avec le parcours d'accès à la transplantation rénale.

Séance d'information en vue du choix du traitement de suppléance

Les recommandations publiées en 2002 par le *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDIGO), ont fait l'objet de mesures de suivi de leur mise en œuvre, au travers des systèmes d'informations médicales par le groupe *Southern California Kaiser Permanent* qui suivait 72 005 patients avec maladie rénale chronique, dont 5 009 patients avec MRC de stade 4 et 336 patients avec MRC de stade 5 non encore dialysés (518).

Parmi les indicateurs incitatifs proposés, l'un concerne le suivi d'une séance d'information en vue du choix du traitement de suppléance, pour les patients de stade 4 et 5 avant traitement de suppléance. Cet indicateur est libellé de manière négative⁶², afin d'être relié à une liste de patients pour lesquels une action doit être mise en œuvre et ce afin de favoriser l'organisation des soins. La publication rapporte que 38 % des patients prévalents en stade 4 ou 5 non dialysés ont suivi cette information et que ce taux passe à 60 % si l'on considère les patients en stade 5 ayant débuté un traitement de suppléance (518). Les auteurs soulèvent la difficulté à identifier les patients qui progressent rapidement vers un traitement de suppléance. Sur une période de 6 mois, 50 % des patients en stade 5 au début de la période et 5 % des patients en stade 4 avaient recours à un traitement de suppléance en fin de période (518).

Accès à l'information, à l'accès à la liste d'attente et à la greffe, préemptive ou non

Les recommandations publiées en 2009 par l'UK Renal Association ont proposé plusieurs critères d'audit clinique en lien avec l'inscription sur liste d'attente et l'orientation précoce vers un parcours de transplantation (519, 520). La méthode d'élaboration de ces critères et des recommandations sous-jacentes n'est pas explicitée de manière précise.

Plusieurs agences et services publics de santé ont proposé des critères ou indicateurs de qualité depuis 2008 (515, 521-524). Le NICE distingue les indicateurs de structure, de processus ou de résultats, selon une définition légèrement différente de celle proposée par van der Veer *et al.* (517). Pour les indicateurs de processus ou de résultats, les numérateurs et dénominateurs sont précisés dans les documents publiés par le NICE (524) et la HAS (515).

- structure : il existe des preuves d'organisation ou de procédures locales pour (524) :
 - assurer au patient avec une MRC progressive dont le DFG estimé est inférieur à 20ml/min/1,73 m² et/ou susceptible d'évoluer vers une insuffisance rénale dans les 12 mois une information non biaisée et individualisée relative à l'insuffisance rénale et aux différentes options de suppléance rénale ;
 - documenter les échanges avec les patients et les raisons de choisir telle modalité de traitement ;

⁶² « CKD stages 4 and 5 future renal replacement therapy not attending choices class »

- recueillir les avis des patients concernant la possibilité pour eux de faire un choix éclairé, les analyser et agir en conséquence ;
 - mettre à disposition une documentation écrite sur l'insuffisance rénale et les différentes options de suppléance ;
 - apporter le soutien nécessaire au patient pour accéder à la greffe préemptive ou non.
- processus :
 - proportion de patients hémodialysés ayant une évaluation de l'accès à la transplantation datant de moins d'un an (indicateurs IPAQS) ; le numérateur concerne les patients d'un âge ≥ 18 ans, hémodialysés au moment du recueil et depuis au moins 9 mois dans la structure de dialyse ; le dénominateur comprend le nombre de patients dialysés n'ayant pas de contre-indication définitive à la transplantation (513, 514) ;
 - proportion de patients avec MRC progressive dont le DFG estimé est inférieur à 20ml/min/1,73 m² et/ou susceptible d'évoluer vers une insuffisance rénale dans les 12 mois, ayant reçu une information non biaisée et individualisée relative à l'insuffisance rénale et aux différentes options de suppléance rénale ; le dénominateur est restreint aux patients avec MRC évolutive connus de la structure depuis plus de 3 mois (524) ;
 - proportion de patients en dialyse au long cours qui ont débuté la dialyse de manière non planifiée et qui ont reçu une information non biaisée et individualisée relative à l'insuffisance rénale et aux différentes options de suppléance rénale dès que l'état de santé le permet après le début de la dialyse ; le dénominateur comprend tous les patients ayant débuté de manière non programmée une dialyse au long cours (524) ;
 - proportion de patients avec MRC débutant une dialyse de manière programmée, qui sont placés depuis au moins six mois en position active sur la liste d'attente au moment de l'initiation de la dialyse ; le dénominateur comprend tous les patients ayant débuté la dialyse de manière programmée et médicalement aptes à recevoir un greffon (524) ;
 - proportion de patients en cours de dialyse, ayant démarré de manière non programmée, qui sont placés en position active sur la liste d'attente dans les 12 mois suivants le début de la dialyse ; le dénominateur comprend tous les patients ayant débuté la dialyse de manière non programmée et médicalement aptes à recevoir un greffon (524) ;
 - pourcentage de patients dialysés qui sont placés sur la liste d'attente de greffe rénale (523) ;
 - délai médian d'attente entre le premier traitement de suppléance et la transplantation rénale (premières transplantations uniquement) (523).
- résultats :
 - proportion de patients ayant débuté un traitement de suppléance dans la modalité choisie initialement ; le dénominateur comprend l'ensemble des patients ayant débuté une dialyse au long cours (524),
 - proportion de patients avec MRC, considérés médicalement aptes à être greffés, recevant une greffe préemptive ; le dénominateur comprend l'ensemble des patients considérés aptes à être greffés de manière préemptive (524) ;
 - proportion de patients avec MRC précédemment ou en cours de dialyse, considérés aptes à recevoir une greffe et qui ont effectivement été greffés ; le dénominateur comprend tous les patients médicalement aptes à recevoir un greffon (524) ;
 - taux de mortalité standardisé à 1 an et 5 ans après le début du traitement de suppléance (523).

7.1.4 Analyses de pratiques

Dans le cadre du projet « *Transplant First: Timely Listing for Kidney Transplantation* » (525), le service de santé national anglais a organisé un audit clinique du parcours de soins vers l'accès à la transplantation rénale pour chacune de ses équipes de transplantation à partir de 8 critères clés.

Les objectifs sont :

- augmenter le nombre d'orientation vers le bilan prétransplantation avant la première dialyse ;

- augmenter la proportion de patients inscrits et greffés en préemptif.

Les critères retenus pour le rapport d'activité sont les suivants :

- pourcentage de patients ayant une maladie rénale progressive avec un DFG < 23 ml/min, avec dossier documentant l'éligibilité à la transplantation ;
- pourcentage de patients éligibles avec un DFG < 15 ml/min, soit actifs sur liste d'attente, soit avec bilan prétransplantation complet et non inscrits du fait d'un DFG stable ;
- durée entre l'évaluation cardiaque et l'évaluation chirurgicale (permettant le calcul des temps morts) ;
- durée entre l'orientation chirurgicale et l'inscription sur liste d'attente (permettant le calcul des temps morts) ;
- nombre de transplantations préemptives avec donneurs vivants sur l'ensemble des transplantations avec donneurs vivants ;
- pourcentage de transplantations effectuées avec donneurs vivants ;
- durée écoulée pour les orientations tardives entre le début de la dialyse et l'inscription ;
- pourcentage de patients et/ou de donneurs qui ont reçu une brochure d'information sur la transplantation (525).

Plusieurs publications font état de résultats d'analyses de pratiques, dont une française décrite ci-dessous (515).

Les indicateurs pour l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins recueillis pour la première fois au niveau national en 2012 en France pour la prise en charge des patients hémodialysés chroniques comprenaient un indicateur relatif à l'évaluation du patient en vue de l'accès à la transplantation rénale (515). Les patients inclus sont les patients hémodialysés depuis au moins 9 mois dans la structure et toujours dialysés dans la structure au moment du recueil. Les patients de moins de 18 ans et les patients décédés au moment du recueil sont exclus. Au niveau national, 17 242 dossiers ont été tirés au sort sur la période d'octobre 2012 à janvier 2013 ; l'analyse a porté sur 14 507 dossiers (critères d'exclusion précisés) issus de 304 établissements de santé. L'âge moyen des patients est de 68,6 ans et plus de 54 % des patients ont plus de 70 ans ; 41 % sont des femmes. La moyenne nationale de la proportion de patients pour lesquels il existe une trace de l'évaluation du patient en vue d'une transplantation rénale est de 70 %, avec une variabilité interétablissement importante (min-max : 0 %-100 % ; 1^{er} et 3^{ème} quartile : 40 %-100 %) (515).

Cet indicateur a été modifié en 2015, afin de connaître la proportion de patients qui a bénéficié d'une évaluation de l'accès à la transplantation datant de moins d'un an. Cet indicateur correspondra au nombre de patients de plus de 18 ans, hémodialysés depuis au moins 9 mois pour lesquels le dossier comporte la trace d'une évaluation de l'accès à la transplantation datant de moins d'un an sur le nombre de patients dialysés n'ayant pas de contre-indication définitive à la transplantation (513, 514). Le recueil de cet indicateur modifié a été réalisé entre février et juin 2015 (résultats en cours d'analyse).

Les autres analyses de pratique ont été réalisées dans différents pays et sont difficilement transposables dans la mesure où elles se situent dans un contexte d'organisation et de financement du parcours d'accès à la liste d'attente différents du parcours français. Ces analyses de pratiques ont été réalisées :

- en référence à des recommandations de bonne pratique relatives à la prévention de la tuberculose (526) ;

- en référence à de nouvelles modalités de financement des établissements de santé pour l'inscription sur liste aux États-Unis (527, 528),
- par recueil d'indicateurs relatifs à l'information du patient sur l'ensemble des modalités de traitement de suppléance une fois par an (529).

7.1.5 Autres publications

D'autres publications centrées sur les critères ou indicateurs de qualité en néphrologie proposent :

- des critères d'auto-évaluation des équipes de dialyse (521) ou de greffe chez l'adulte, notamment ceux relatifs à l'organisation de l'évaluation du patient candidat à la greffe et à l'inscription sur liste de greffe (530), parmi lesquels :
 - les raisons pour lesquelles le patient n'est pas orienté vers une équipe de transplantation (521),
 - l'organisation des rendez-vous tenant compte de l'état d'avancement du bilan pré-greffe (530),
 - les délais moyens d'attente pour une consultation ou un bilan en hôpital de jour, pour des consultations spécialisées et des examens complémentaires (biologie courante, immunologie, radiologie, consultations spécialisées) (530),
 - le contenu du bilan initial qui comprend l'information et le consentement du patient, un bilan des comorbidités et la recherche de contre-indications à la greffe (530),
 - la tenue de réunions pluridisciplinaires où sont discutées les indications à la greffe (530) ;
- des indicateurs de structures, permettant d'évaluer la capacité du système de santé à répondre aux besoins des patients, tels que le nombre de patients inscrits en liste d'attente selon leur région de domicile, quelle que soit leur région d'inscription, ce qui permet d'appréhender les régions « importatrices » ou « exportatrices » de patients vers d'autres régions (531) ;
- des indicateurs de processus, qui permettent de suivre les soins réellement délivrés, tels que le taux de vaccination (532), par exemple au moment de l'inscription sur liste ;
- des indicateurs de résultats quant à l'état de santé final attendu, tels que la qualité de vie ou la satisfaction du patient (532).

Enfin, une publication s'est intéressée au nombre de patients franchissant chacune des étapes successives du parcours d'accès à la liste d'attente de greffe rénale (533).

7.2 Conclusions de l'analyse de la littérature

Peu d'études relatives aux interventions pour l'amélioration des pratiques dans le cadre du parcours d'accès à la liste d'attente de greffe rénale ont été identifiées. Elles sont, pour la plupart, antérieures aux années 2000.

En revanche, plusieurs publications font état :

- de critères de qualité ou d'indicateurs de structures pour l'autoévaluation relative à l'organisation des équipes de greffe rénale (524, 530, 531) ;
- d'indicateurs de processus permettant le suivi des soins réellement mis en œuvre dans le cadre du parcours d'accès à la liste d'attente (515, 524, 532) ;
- d'indicateurs de résultats, en termes d'accès à la greffe ou de respect des préférences du patient (524).

En France, les indicateurs nationaux ne concernent que les patients déjà en traitement de suppléance et ne permettent pas de connaître le parcours pré-suppléance.

7.3 Avis du groupe de travail

Le groupe de travail propose deux niveaux de suivi de la mise en œuvre de la recommandation :

- l'un au niveau national, à partir des données recueillies dans le cadre :
 - des registres gérés par l'Agence de la biomédecine (registre REIN, base Cristal) ou des indicateurs pour la qualité et la sécurité des soins gérés par la HAS ; ces indicateurs, dont le recueil régulier est déjà organisé, permettent des comparaisons interrégionales, voire inter-établissements ; ils concernent les patients déjà en traitement de suppléance, transplantation ou dialyse ;
 - du suivi de la cohorte CKD-REIN, qui pourrait intégrer des critères relatifs à l'information et à l'orientation en pré-suppléance vers un parcours d'accès à la transplantation ; ce suivi pourrait s'envisager dans le cadre du projet de recherche en cours, géré par l'ABM ; cette cohorte inclut les patients avec MRC avant suppléance ;
 - des programmes de développement professionnel continu (DPC), qui pourraient être mis en œuvre par les sociétés savantes ou par les conseils nationaux professionnels, en proposant des fiches d'évaluation distinctes pour les équipes de transplantation et de dialyse ;
- l'autre au niveau local, permettant des comparaisons avant-après au sein d'une équipe de soins au travers d'un audit clinique ou d'un audit de structure. Ce second niveau ne permet pas de comparaison inter-établissements. L'objectif est de permettre aux équipes d'évaluer leurs pratiques sur un temps donné (un jour, une semaine, etc.) et de proposer un plan d'actions d'amélioration de l'organisation locale du parcours en fonction des points forts et points faibles identifiés. La certification des établissements de santé peut être un temps d'évaluation et de valorisation du parcours d'accès à la liste d'attente de transplantation rénale. Cette valorisation peut s'effectuer au travers de différentes thématiques : parcours du patient, droits des patients et management de la qualité et des risques (critère 28c : évaluation des pratiques professionnelles liées à des indicateurs de pratique clinique) (534, 535).

Le groupe de travail attire l'attention sur le fait que ces données sont complémentaires. En effet, lorsque le recueil et l'analyse sont faits au niveau local, le retour d'informations est immédiat et permet donc des ajustements plus rapides que lorsque les données sont recueillies au plan national. Ces dernières permettent en revanche des comparaisons interrégionales, voire interétablissements, que ne permettent pas les données locales. Le groupe de travail estime important de disposer d'informations récentes pour juger des modifications locales d'organisation. Concernant les démarches locales d'amélioration des pratiques, chaque équipe peut choisir les indicateurs qui lui semblent les plus porteurs de changements de pratiques au regard de ses missions et de la population accueillie.

Le groupe de travail constate deux freins à la proposition d'un audit clinique « clé en main », centré sur la file active de patients potentiellement concernés par le parcours d'accès à la liste d'attente de transplantation rénale :

- la population suivie varie fortement d'une équipe à l'autre, selon que les professionnels exercent au sein d'une structure privée ou publique, universitaire ou générale, d'une équipe d'éducation thérapeutique pré-suppléance, d'une équipe de dialyse ou d'une équipe de transplantation ;
- les moyens pour identifier les patients potentiellement concernés par le parcours d'accès à la transplantation sont extrêmement variables d'une équipe à l'autre, notamment selon l'informatisation ou non des dossiers médicaux, l'organisation d'un registre local informatisé ou non de la file active des patients, la facilité ou non d'extraction des dossiers à partir du niveau de DFG, etc.

Cette diversité de patients suivis et de moyens pour identifier les patients concernés nécessite que les critères d'audit clinique proposés puissent être adaptés localement par les équipes elles-mêmes.

Sous réserve de cette adaptation possible, certaines structures sont tout à fait en mesure d'identifier la population concernée par l'accès à la liste d'attente de transplantation rénale, parfois même au-delà de l'échelon local (exemple : système d'information partagé par plusieurs structures gérées par un même groupement ou situées dans une même région).

Le groupe de lecture propose que des courbes de survie des patients transplantés en France soient disponibles, avec des abaques selon les comorbidités et selon l'âge, afin de pouvoir informer au mieux les candidats à la transplantation.

7.4 Propositions d'indicateurs de suivi de la mise en œuvre de la recommandation HAS

7.4.1 Indicateurs de suivi avec recueil déjà organisé au niveau national

Le recueil de données permettant le calcul des courbes ou indicateurs suivants est déjà organisé. Certains de ces indicateurs sont déjà disponibles dans les rapports de l'Agence de la biomédecine et du registre REIN, soit au niveau national, soit avec déclinaison régionale ou locale. Sont proposés pour la mise en œuvre et le suivi de la recommandation :

► Indicateurs de résultats

Au niveau national :

- Courbe de survie des patients transplantés et des patients inscrits dialysés. Des abaques selon les comorbidités les plus fréquentes et les tranches d'âge seraient utiles à l'information des patients ;
- Nombre annuel de décès sur liste d'attente.

Au niveau national avec déclinaison selon les centres de transplantation :

- Nombre annuel de transplantations ;
- Taux annuel de transplantations à partir de donneurs vivants ;
- Taux annuel de transplantations préemptives.

► Indicateurs de résultats intermédiaires ou de processus :

Au niveau national avec déclinaison régionale :

- Taux d'inscriptions préemptives des patients incidents en dialyse dans l'année ;
- Taux d'inscriptions des patients incidents en dialyse dans l'année et délai entre la première dialyse et l'inscription pour les patients dialysés incidents inscrits ;
- Taux d'inscription des patients prévalents en dialyse, selon l'âge et les comorbidités les plus fréquentes (diabète, maladie cardiovasculaire, etc.).

Au niveau national avec déclinaison selon les centres de transplantation :

- Délai d'inscription des nouveaux patients inscrits dans l'année depuis leur première dialyse ;
- Délai entre inscription médicale, confirmation administrative et validation de l'inscription (R56) ;
- Proportion de patients hémodialysés ayant une évaluation de l'accès à la transplantation datant de moins d'un an (indicateur IPAQS).

7.4.2 Indicateurs de suivi organisés au niveau local

► Indicateurs de structures

Ces indicateurs visent à évaluer la capacité du système de santé loco-régional à s'organiser pour répondre aux besoins des patients :

- La structure ou le professionnel dispose d'un système d'information, informatisé ou non, lui permettant d'identifier sa file active de patients susceptibles de bénéficier d'une inscription sur liste d'attente de greffe rénale (R3-R4) :
 - patients non inscrits sur liste d'attente qui présentent une MRC de stade 4 évolutive c'est-à-dire un DFG < 20 ml/min/1,73 $^{\circ}$ m 2 et une décroissance du débit de filtration glomérulaire (DFG) supérieure à 5 ml/min/1,73 m 2 par an ;
 - patients non inscrits sur liste d'attente qui présentent une MRC de stade 5 (en dialyse ou non).
- La structure dispose d'un système d'information, informatisé ou non, lui permettant de déterminer les délais d'inscription des patients qu'elle oriente vers un parcours d'accès à la liste d'attente de transplantation rénale (R5) ;
- La structure propose des séances d'éducation thérapeutique présentant les traitements de suppléance dont la transplantation rénale, ou travaille en partenariat avec une équipe délivrant ces programmes (R10) ;
- Des documents d'informations écrits, visuels ou numériques présentant les différents moyens de suppléance dont la transplantation rénale avec donneur vivant ou décédé sont à disposition de l'équipe pour être remis au patient (R17-R38) ;
- Les coordonnées d'associations de patients sont à disposition de l'équipe pour être remises au patient (R18) ;
- La coordination du bilan prétransplantation commun est définie localement entre l'équipe de néphrologie et l'équipe de transplantation (R37) ;
- Les modalités d'échanges entre néphrologues et équipe de transplantation sont définies et organisées pour discuter de l'orientation ou non des patients en cas de situation complexe (R22) ;
- Des réunions de concertation pluridisciplinaire sont organisées au sein des équipes de transplantation pour discuter des inscriptions ou non en cas de situation complexe (R46-R55).

► Indicateurs de processus

Ces indicateurs de processus permettent de suivre les soins réellement délivrés au patient. Ils peuvent être intégrés dans un audit clinique rétrospectif à partir de dossiers (30 derniers dossiers) ou de manière prospective pour les patients à venir (recueil pour tout nouveau patient entrant dans la structure ou pour les patients consultés pendant une période ciblée). Ils concernent les patients qui présentent une MRC de stade 4 évolutif c'est-à-dire un DFG < 20 ml/min/1,73m 2 et une décroissance du débit de filtration glomérulaire (DFG) supérieure à 5 ml/an et de stade 5 (en dialyse ou non).

Objectif 1. S'assurer que l'information pour l'accès à la transplantation rénale a été délivrée au patient (R6 à R9)

- Le patient est informé sur l'ensemble des traitements de suppléance, dont les transplantations avec donneur vivant ou décédé
 - Le patient a été informé de manière préemptive ;
 - Le patient a été informé dans les 3 mois suivant sa première dialyse ;
 - Le patient n'a pas été informé et devrait l'être.

Objectif 2. Vérifier la pertinence de l'orientation du patient vers un parcours d'accès à la transplantation rénale (R20 à R27)

- L'orientation du patient dans un parcours de transplantation est documentée :
 - Le patient est orienté dans un parcours de transplantation rénale 'de façon simple' ;

- ▶ Le patient est orienté dans un parcours de transplantation rénale après concertation avec l'équipe de transplantation.
- La non orientation du patient est justifiée
 - ▶ Le patient n'est pas orienté dans un parcours de transplantation rénale en raison d'une contre-indication formelle documentée ;
 - ▶ Le patient n'est pas orienté dans un parcours de transplantation rénale après concertation avec l'équipe de transplantation ;
 - ▶ Le patient n'est pas orienté dans un parcours de transplantation rénale en raison de son refus.
- Le patient n'est pas orienté et le parcours d'accès à la transplantation devrait lui être proposé.

Objectif 3. Suivre la réalisation du bilan prétransplantation rénale (R30 à 36)

- L'agenda des rendez-vous d'examens et de consultations est défini pour le patient :
 - ▶ dans le cadre du bilan prétransplantation commun ;
 - ▶ dans le cadre du dépistage oncologique du bilan prétransplantation ;
 - ▶ dans le cadre du dépistage coronarien du bilan prétransplantation.
- Les délais depuis le début du bilan sont suivis.

Objectif 4. Connaître le statut d'inscription sur liste nationale d'attente de transplantation rénale (R46 à R55)

- La date d'inscription sur liste d'attente de transplantation est connue ;
- L'inscription en contre-indication temporaire est motivée ;
- La non inscription sur liste d'attente à l'issue du bilan prétransplantation rénale est motivée.

8. Validation

8.1 Avis de la commission

La Commission des stratégies de prise en charge a donné un avis favorable à la recommandation de bonne pratique lors de sa délibération du 22 septembre 2015, avec demandes de modifications de forme qui ont été prises en compte.

8.2 Adoption par le Collège de la HAS

Cette recommandation de bonne pratique a été adoptée par le Collège de la HAS lors de sa délibération du 14 octobre 2015.

Tableaux d'analyse de la littérature

Liste des tableaux

Tableau 1. Grade des recommandations	2
Tableau 2. Comparaison internationale de l'activité de transplantation rénale et inscription sur liste d'attente	38
Tableau 3. Vaccinations recommandées par le HCSP le plus tôt possible avant la greffe	136
Tableau 4. Revue systématique de recommandations de bonne pratique	194
Tableau 5. Recommandations de bonne pratique	195
Tableau 6. Tableau récapitulatif des scores de l'évaluation AGREE des différentes recommandations de bonne pratique (RBP)	198
Tableau 7. Documents de consensus	200
Tableau 8. Revues systématiques de la littérature	201
Tableau 9. Stratégie de recherche documentaire	210
Tableau 10. Classification des stades d'évolution de la maladie rénale chronique	224
Tableau 11. Nombre de patients dialysés depuis plus de 18 mois, jamais inscrits sur liste nationale d'attente de transplantation, avec ou sans comorbidité(s) au 31 décembre 2012 en France	239

Tableau 4. Revue systématique de recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence	Recherche documentaire	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Critères d'analyse retenus	Études incluses	Résultats
Batabyal 2012 (73)	Recherche systématisée sur MEDLINE, PsycINFO, Embase, autres (non précisé) Stratégie de recherche précisée	Recommandations de bonne pratique et consensus d'experts (A) En attente de liste de transplantation, dont transplantation rénale (P)	Recommandations analysées selon la grille AGREE II avec présentation du score de concordance interjuge Analyse des concordances et divergences entre recommandations selon 4 domaines pour l'inscription sur liste : âge et espérance de vie, critères médicaux, critères psychosociaux et environnement social	13 recommandations de bonne pratique et 2 consensus d'experts publiés entre 2001 et 2011	5 recommandations sont méthodologiquement robustes : implication pluridisciplinaire, rigueur méthodologique et indépendance éditoriale > 70% selon score AGREE2 (128, 434, 491, 493, 494)

Tableau 5. Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème en lien avec liste d'attente	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) – Validation externe (V)
Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) 2012 (435) France	Groupe de travail multidisciplinaire du comité technique de vaccination + analyse de la littérature	Revue bibliographique exhaustive des recommandations étrangères et des articles originaux publiés au cours des 10 dernières années et des articles de synthèse disponibles sur le sujet	Recommandations de vaccination spécifiques aux personnes immunodéprimées, dont personnes transplantées	Non En l'absence quasi constante de données disponibles sur l'efficacité des vaccinations dans ces populations, les recommandations s'appuient sur les données d'immunogénicité et de tolérance	Oui	R : oui, n = 12 V : par le HCSP
<i>British Transplantation Society</i> 2012 (205) Royaume-Uni	GRADE	Oui Pas de description des bases interrogées, ni des équations de recherche Actualisée à juin 2013	Indications et contre-indications des retransplantations après perte du greffon	Oui, selon la force des recommandations (1=recommandé ; 2=suggéré) et la qualité des données scientifiques (A à D : niveau de preuve élevé, modéré, faible, très faible)	8 rédacteurs, néphrologues, chirurgien transplanteur, immunologistes, travailleur social) Absence de représentant d'utilisateurs	R : Oui (n non précisé) ; document placé en consultation publique V : non précisé
<i>Groupe European Renal Best Practice</i> 2013 (90) Europe	GRADE	Oui MEDLINE, <i>Cochrane Database of systematic review</i> , DARE, CENTRAL en 2010 Actualisée à février 2012	Bilan prétransplantation et critères d'éligibilité pour inscription sur liste d'attente	Oui, selon la force des recommandations (1=fort ; 2=faible) et la qualité des données scientifiques (A à D : niveau de preuve élevé, modéré, faible, très faible)	17 néphrologues/19 experts Absence de représentant d'utilisateurs	R : Oui, n=6 V : Oui (membres de sociétés savantes, n > 650)
<i>European Association of</i>	Non décrite	Non explicite	Bilan prétransplantation	Oui	Chirurgiens urologues (n=non)	Non précisé

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème en lien avec liste d'attente	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) – Validation externe (V)
<i>Urology</i> 2013 (301) (157). Europe	explicitement.	Texte référencé	Indications et contre-indications de la transplantation (pas de référence directe à la liste d'attente)	A : fondée sur des études cliniques de bonne qualité, directement en lien avec la recommandation et comprenant au moins un essai contrôlé randomisé (ECR) B : fondée sur des études cliniques bien menées, mais sans ECR C : formulée malgré l'absence d'étude de bonne qualité directement applicable	précisé) 1 néphrologue 1 immunologiste Absence de représentant d'utilisateurs	Non précisé
<i>International Society of Nephrology</i> 2013 (KDIGO) (5) International	GRADE	Oui MEDLINE et <i>Cochrane systematic reviews Database</i> 1996-mai 2011	Orientation du patient vers une équipe de transplantation Critères en vue d'une transplantation préemptive	Oui, selon la force des recommandations (1=fort ; 2=faible) et la qualité des données scientifiques (A à D = niveau de preuve élevé, modéré, faible, très faible)	Interniste, néphrologue, diabétologue, endocrinologue, biologiste, épidémiologiste Absence de représentant d'utilisateurs	R : Oui (pairs + consultation publique) V : Non explicite
Groupe d'étude en hémostase et thrombose (GEHT) et Société française de médecine	Groupe de travail multidisciplinaire + analyse de la littérature	Oui MEDLINE 1990-2007 + suivi prospectif de 2007 à 2009	Pas de recommandation spécifique en lien avec la transplantation	Oui, selon la gradation de la HAS	Oui	R : Oui (n = 60), à partir de la grille AGREE V : non explicite

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème en lien avec liste d'attente	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) – Validation externe (V)
Vasculaire (437, 438) 2009 France						
<i>High Risk Renal Transplant Consensus Group</i> 2009 (395) États-Unis		Non	Identification des critères d'exclusion sur liste d'attente et bilan prétransplantation	Non	Infirmiers principalement	Non
<i>Asian Pacific Society of Nephrology</i> 2008 (497) Australie	Non décrite explicitement. La méthode du groupe australien KHA-CARI est disponible de manière générique	Oui MEDLINE et <i>Cochrane Renal Group Trials register</i> 1966-2006	Indications et résultats de la transplantation en cas de microvascularite associée aux ANCA	Non Niveau de preuve explicite	Auteur unique Processus d'élaboration des recommandations non explicite	Non explicite
<i>Canadian Society of Nephrology</i> 2008 (410, 411) Canada	Explicite Analyse de la littérature+ groupe de travail + phase de lecture	Oui, toutefois, stratégie de recherche non décrite	Orientation vers un néphrologue et indication de transplantation préemptive	Oui (grade A à D), A : fondée sur des études valides, précises et applicables D : niveaux de preuve les plus faibles et avis d'experts	Non précisé	Groupe de lecture interne et externe

Tableau 6. Tableau récapitulatif des scores de l'évaluation AGREE des différentes recommandations de bonne pratique (RBP)

Liste des RBP - sources	Nombre de cotateurs	Scores						Décision
		Champ Objectif	Groupes concernés	Rigueur d'élaboration	Clarté Forme	Applicabilité	Indépendance éditoriale	
Haut Conseil de la Santé Publique 2012 (435) France	1	100 %	66 %	65 %	88 %	0 %	66 %	Rapport retenu. Liens d'intérêts déclarés et publics.
<i>British Transplantation Society</i> 2012 (205) Royaume Uni	1	67 %	17 %	46 %	72 %	0 %	17 %	RBP retenue malgré ses faiblesses méthodologiques : seule RBP spécifiquement orientée vers les patients pour lesquelles une inscription sur liste est éventuellement envisagée après échec d'une précédente transplantation Liens d'intérêts déclarés, mais procédure de prévention ou de gestion des conflits non décrite et non retrouvée en ligne au 8 décembre 2014 <i>via</i> le lien proposé par les auteurs
<i>Groupe European Renal Best Practice</i> 2013 (90) Europe	1	100 %	72 %	77 %	88%	0 %	75 %	RBP retenue Liens d'intérêts déclarés, en ligne pour partie du groupe de travail ; pas de procédure de prévention ou de gestion des conflits
<i>International Society of Nephrology</i> 2013 (KDIGO) (5) International	1	100 %	72 %	93 %	100 %	30 %	75 %	RBP retenue Liens d'intérêts documentés, procédure de prévention ou de gestion des conflits non explicite
Groupe d'étude	1	57 %	44 %	56 %	88 %	0 %	50 %	RBP retenue en l'absence de

Liste des RBP -	Nombre de	Scores						Décision
en hémostase et thrombose (GEHT) et Société française de médecine Vasculaire (437, 438) 2009 France								recommandations relatives à la thrombophilie spécifiques à la transplantation Liens d'intérêts non documentés.
<i>High Risk Renal Transplant Consensus Group</i> 2009 (395) États-Unis	1	77 %	27 %	22 %	50 %	0 %	0 %	Avis d'experts
<i>Canadian Society of Nephrology</i> 2008 (410, 411) Canada	1	83 %	22 %	54 %	83 %	0 %	50 %	RBP retenue
<i>Asian Pacific Society of Nephrology</i> 2008 (497) Australie	1	100 %	0 %	37 %	72 %	0 %	100 %	Avis d'experts

Tableau 7. Documents de consensus

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème en lien avec liste d'attente	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) – Validation externe (V)
<p><i>The Transplantation Society of Australia and New Zealand</i> 2014 (63) Australie</p>	<p>Méthode inspirée de celle proposée par le NHMRC pour le développement de recommandations. Groupe de pilotage et groupe de travail réunis en ateliers Formalisation du consensus non précisé Versions initiales soumises à consultation publique ciblée (société savantes, associations d'usagers)</p>	<p>Non explicite. Le texte est argumenté de références scientifiques</p>	<p>Critères d'éligibilité pour inscription sur liste d'attente</p>	<p>Non</p>	<p>Oui (toute transplantation)</p>	<p>R : Oui, sous forme de consultation publique et forum V : document qui n'a pas été soumis à l'approbation du comité (méthode ne suivant pas l'ensemble du processus d'élaboration exigé par le NHMRC)</p>

NHMRC: National Health and Medical Research Council (Ministère australien)

Tableau 8. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence	Recherche documentaire	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification
Hill 2015 (321)	Revue systématique et méta-analyse, selon les critères MOOSE MEDLINE, EMBASE, <i>Cochrane Library</i> (jusqu'au 31/05/2013)	A : études évaluant l'association entre obésité (uniquement si définie par IMC) et l'un des critères de jugement ; exclusion d'un des articles dont les périodes d'inclusion des patients d'un même registre se recouvrent P : adulte, obésité définie par $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$	I : Transplantation rénale isolée Comparaison en fonction de l'IMC Pas de comparaison inter-traitement	Reprise retardée du greffon Survie des greffons Survie des patients post-greffe	Comparaison : $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ vs $18,5 \leq IMC < 30 \text{ kg/m}^2$ Risque de décès : Non ajusté : HR 1,76 IC _{95%} [1,39-2,21] en défaveur de l'obésité Après ajustement (âge, genre, fumeur, étiologie, durée de dialyse, comorbidités, type de greffons) : HR : 1,24 [0,90 ;1,70] : différence non significative mais études hétérogènes Perte de greffon censurée des décès Après ajustement : HR 1,06 [1,01-1,12] (pas d'hétérogénéité des études) Reprise retardée du greffon Après ajustement : OR 1,76 [1,52-2,04], hétérogénéité des études
Nicoletto 2014 (320)	Revue systématique et méta-analyse, selon les recommandations	A : comparaison des patients obèses et non obèses sur au moins un	I : Transplantation rénale Comparaison en	Reprise retardée du greffon Incidence des rejets	Comparaison : $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ vs $< 30 \text{ kg/m}^2$ RR suivi de IC _{95%}

Auteur, année, référence	Recherche documentaire	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification
	(PRISMA) MEDLINE, EMBASE, <i>Cochrane Library</i> , and littérature grise (toutes les langues, jusqu'au 6/08/2013) Mots clés : <i>Obesity</i> , surpoids, prise de poids, Et transplantation, <i>kidney transplantation</i> 2 investigateurs, un tierce arbitre si nécessaire 1,973 citations, 1,665 exclues après lecture titre/résumé 112 études évaluées, 21 retenues incluant 9,296 patients	des critères de jugement P = adulte, obésité définie par $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ Exclusion ; études avec données identiques, études de population des registres car risque de répétition de données par rapport aux articles originaux Evaluation de la qualité de comparaison des cohortes selon <i>The Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale</i> . Les critères contrôlés recherchés ; âge, sexe, ethnie et type de donneur. Qualité de la méta-analyse selon GRADE	fonction de l'IMC Pas de comparaison inter-traitement	aigus Survie des greffons Décès de cause cardiovasculaire Survie des patients post-greffe	Différence significative en faveur des patients avec $IMC < 30 \text{ kg/m}^2$ sur : - décès de cause cardiovasculaire RR 2,07 [1,17 - 3,64] (5 études dont 4 antérieures à 2003) Pas de différence significative sur : - le rejet aigu RR 0.95 [0,82 ; 1,1] - perte de greffon (études postérieures à 2003) à 1 an : RR 1,16 [0,91 - 1,48] à 5 ans : RR 0,99 [1,08-1,34] - décès toutes causes à 1 an :RR 1,3 [1,00 -1,69] à 5 ans : RR 1,39 [0,85 - 1,31] Différences significatives dans les études publiées avant 2003
Comité de transplantation de l'Association française d'Urologie, 2012 (322)	MEDLINE Mots clés : <i>obesity, BMI, kidney transplantation, graftfunction, survival, wound complication, graft rejection</i> ,	A : revue à comité de lecture ; 15 dernières années, $n \geq 20$ patients obèses ; définition obésité différente de celle de l'OMS => exclusion P : patients avec	I : transplantation rénale C : variable selon les études (dialyse inscrit ou non sur liste)	Survie du patient, survie du greffon reprise retardée de fonction rénale (dialyse dans les 7 jours postopératoires)	infection pariétale superficielle ou profonde : 4,8 % ($IMC > 30$ vs $\leq 30 \text{ kg/m}^2$ RR = 4,4 ; $p < 0,001$)

Auteur, année, référence	Recherche documentaire	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification
	<i>graftsurvival</i>	transplantation rénale et IMC > 30kg/m ²		complications postopératoires	
Tonelli 2011 (238)	Revue systématique selon les recommandations publiées Documentaliste Anglais et non anglais si traduction disponible MEDLINE (2/1950-2010) EMBASE (2/1980-2010) Toutes les revues d' « <i>evidence-based medicine</i> » Tous les résumés ont été vus par 1 expert et 1 méthodologiste, sélection par l'un ou l'autre pour analyse 32 166 citations ; 732 articles évalués. 110 articles retenus pour l'analyse. Taille des échantillons d'études: 39-468681 (mediane 501) Inclusion des participants aux études : 1960-2006	Méthodologie de sélection des études prédéfinie. Critères de sélection : Apporter un important résultat clinique (mortalité, événements CV, hospitalisations, qualité de vie QoL) concernant à la fois la population dialysée et transplantée. Exclusion : pédiatrie (<16 ans, transplantation multi-organe). Nb patients > 30 dans chaque groupe étudié Etudes de cohortes incluses Etudes en <i>cross-over</i> , cas-contrôle, transversales exclues sauf en cas d'évaluation QoL Les désaccords ont été résolus après discussion et consultation d'un tiers. Les <i>reviewers</i> ont accepté la sélection des études à 89%.		Décision <i>a priori</i> de ne pas réaliser de méta-analyse des résultats des études (études observationnelles attendues) mais une présentation résumée de chaque étude Evaluation des biais Décision <i>a priori</i> d'une méta-analyse de la mortalité pour des sous-groupes : patients diabétiques, âgés, HIV+, HBV ou HCV +, patients avec une maladie cardio-vasculaire	La majorité des études montre une diminution de la mortalité associée à la transplantation et l'importance de cette réduction semble s'accroître dans les études plus récentes. La plupart des études montre une réduction du risque d'événements cardio-vasculaires après transplantation. La QoL est significativement et considérablement améliorée chez les patients transplantés.

Auteur, année, référence	Recherche documentaire	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification
	Durée de suivi : 6 mois-19 ans				
Wang 2011 (459)	Revue systématique suivie d'une méta-analyse MEDLINE (1950 - 11/2010) EMBASE (1980-11/2010) Responsable Cochrane pour formuler les stratégies de recherche 2 reviewers, un tierce arbitre si nécessaire	Inclusion des études transversales, de cohortes et randomisées pour déterminer la valeur d'un test de dépistage cardiaque comparé à une coronarographie (examen standard de référence) Inclusion : tests réalisés chez des candidats potentiels à une transplantation rénale et/ou pancréatique. Tous les tests cardiaques étaient inclus. Exclusion : patients non candidats à une transplantation, investigations menées dans le cadre de symptômes cardiologiques. Analyse de la qualité de la méthodologie des études	I : test de dépistage non ou faiblement invasif d'une coronaropathie C : coronarographie	Analyse de ROC Sensitivité et spécificité des tests de dépistage par rapport à l'existence d'une coronaropathie au sens large (sténose $\geq 50\%$) et selon la « référence standard » (sténose $\geq 70\%$)	Comparaison possible uniquement entre scintigraphie de perfusion myocardique (MPS) et échographie cardiaque de stress à la dobutamine (DES) DES : 13 études; 745 patients, sensibilité 0,79 (0,67-0,88) spécificité 0,89 (0,81-0,94) 9 études selon « référence standard » sténose $\geq 70\%$ 668 patients Sensibilité 0,76 (0,6-0,87) Spécificité 0,88 (0,78-0,94) MPS 9 études ; 582 patients Sensibilité 0,74 (0,54-0,87) Spécificité 0,70 (0,51-0,84) 7 études selon « référence standard » sténose $\geq 70\%$ Sensibilité 0,67 (0,48-0,82) Spécificité 0,77 (0,61-0,88) DES apporte un meilleur résultat comparé à la MPS si l'on retient toutes les études ($p=0,02$). Cette

Auteur, année, référence	Recherche documentaire	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification
					différence disparaît si l'on considère uniquement les études qui ont fait l'analyse en prenant pour référence une sténose angiographique $\geq 70\%$ (p=0,09)

9. Annexes

Annexe 1.	Méthode de travail.....	207
Annexe 2.	Recherche documentaire.....	210
Annexe 3.	Stades de la maladie rénale chronique.....	224
Annexe 4.	Répartition des organes prélevés sur donneurs décédés.....	225
Annexe 5.	Comorbidités.....	229
Annexe 6.	Principe de futilité.....	230
Annexe 7.	Un parcours entre dialyse et transplantation.....	233
Annexe 8.	Inscription sur liste d'attente : données internationales.....	234
Annexe 9.	Délai d'accès à la transplantation rénale.....	236
Annexe 10.	Profils des patients inscrits ou non sur la liste d'attente nationale.....	238
Annexe 11.	Disparités observées concernant l'inscription des patients sur la liste nationale d'attente.....	240
Annexe 12.	Score BODE.....	243

Annexe 1. Méthode de travail

► Méthode Recommandations pour la pratique clinique

Les recommandations de bonne pratique (RBP) sont définies dans le champ de la santé comme « des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données ».

La méthode Recommandations pour la pratique clinique (RPC) est la méthode préférentielle à la Haute Autorité de Santé (HAS) pour élaborer des recommandations de bonne pratique. Il s'agit d'une méthode rigoureuse qui repose sur :

- la participation des professionnels et représentants des patients et usagers concernés par le thème de la RBP ;
- la transparence vis-à-vis de l'analyse critique de la littérature, de l'essentiel des débats et des décisions prises par les membres du groupe de travail, des avis formalisés des membres du groupe de lecture, de l'ensemble des participants aux différents groupes ;
- l'indépendance d'élaboration des recommandations, de par : le statut de la HAS, autorité publique indépendante à caractère scientifique, l'indépendance des groupes impliqués (groupe de travail, groupe de lecture), et l'indépendance financière ;
- la gestion des intérêts déclarés par les experts du groupe de travail.

Choix du thème de travail

La HAS prend l'initiative de l'élaboration de la recommandation (autosaisine) ou répond à la demande d'un autre organisme, tel que :

- un conseil national professionnel de spécialité, le Collège de la médecine générale, un collège de bonne pratique, une société savante ou toute autre organisation de professionnels de santé ;
- une institution, une agence sanitaire ou un organisme de santé publique ;
- un organisme d'assurance maladie ;
- une association représentant des usagers du système de santé.

Après inscription du thème de la recommandation au programme de la HAS, une phase de cadrage préalable à l'élaboration de toute RBP est mise en œuvre (voir guide « note de cadrage »). Elle a pour but, en concertation avec le demandeur, les professionnels et les usagers concernés, de choisir la méthode d'élaboration de la RBP et d'en délimiter le thème. Cette phase de cadrage permet en particulier de préciser l'objectif des recommandations et les bénéfices attendus en termes de qualité et de sécurité des soins, les questions à traiter, les professionnels et les usagers concernés par la recommandation.

Coordination du projet

Le déroulement d'une RBP, du cadrage à la diffusion des recommandations, est sous la responsabilité d'un chef de projet de la HAS chargé :

- de veiller au respect de la méthode et à la qualité de la synthèse des données de la littérature ;
- d'assurer la coordination et d'organiser la logistique du projet.

Le chef de projet veille en particulier à ce que :

- la composition des groupes soit conforme à celle définie dans la note de cadrage ;

- l'ensemble des membres désignés permette d'assurer la diversité et un équilibre entre les principales professions mettant en œuvre les interventions considérées, les différents courants d'opinion, les modes d'exercice et les lieux d'exercice.

Le chef de projet participe à l'ensemble des réunions.

Pour chaque thème retenu, la méthode de travail comprend les étapes suivantes.

Groupe de travail

Un groupe de travail multidisciplinaire et multiprofessionnel est constitué par la HAS. Il comprend de façon optimale 15 à 20 membres :

- des professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origines géographiques ou d'écoles de pensée diverses ;
- des représentants d'associations de patients et d'usagers ;
- si besoin, d'autres professionnels concernés et des représentants d'agences publiques.

Un président est désigné par la HAS pour coordonner le travail du groupe en collaboration avec le chef de projet de la HAS. Un chargé de projet est également désigné par la HAS pour identifier, sélectionner, analyser la littérature et en rédiger une synthèse critique sous la forme d'un argumentaire scientifique ; il aide également à la rédaction des recommandations.

Rédaction de l'argumentaire scientifique

La rédaction de l'argumentaire scientifique repose sur l'analyse critique et la synthèse de la littérature et sur les avis complémentaires du groupe de travail.

La recherche documentaire est systématique, hiérarchisée et structurée. Le chef de projet, le président du groupe de travail et le ou les chargés de projet participent à l'élaboration de la stratégie de recherche documentaire, réalisée par un documentaliste. Elle est effectuée sur une période adaptée au thème et mise à jour jusqu'à la publication des RBP.

Une sélection bibliographique des références selon les critères de sélection définis est effectuée par le chargé de projet, le chef de projet et le président du groupe de travail en amont de la première réunion du groupe de pilotage.

Chaque article retenu est analysé selon les principes de la lecture critique de la littérature, en s'attachant d'abord à évaluer la méthode d'étude employée, puis les résultats.

L'analyse de la littérature précise le niveau de preuve des études.

Rédaction de la version initiale des recommandations

Les membres du groupe de travail se réunissent deux fois, voire plus si nécessaire, pour élaborer à partir de l'argumentaire scientifique et des propositions de recommandations rédigés par le ou les chargés de projet, la version initiale des recommandations qui sera soumise au groupe de lecture.

Groupe de lecture

De même composition qualitative que le groupe de travail, il comprend 30 à 50 professionnels et représentants de patients et d'usagers du système de santé et est élargi aux représentants des spécialités médicales, professions ou de la société civile, non présents dans le groupe de travail.

Il est consulté par voie électronique (utilisation de l'outil informatique GRaAL disponible sur le site de la HAS) et donne un avis formalisé (cotations et commentaires) sur le fond et la forme de la version initiale des recommandations, en particulier sur son applicabilité et sa lisibilité. Les membres du groupe de lecture peuvent donner aussi leur avis sur tout ou partie de l'argumentaire scientifique.

Version finale des recommandations

Les cotations et commentaires du groupe de lecture sont ensuite analysés et discutés par le groupe de travail, qui modifie si besoin l'argumentaire et rédige la version finale des recommandations et leur(s) fiche(s) de synthèse, au cours d'une réunion de travail.

Selon le niveau de preuve des études sur lesquelles elles sont fondées, les recommandations ont un grade variable, coté de A à C selon l'échelle proposée par la HAS (cf. tableau 1)

Validation par le Collège de la HAS

La RBP est soumise à la Commission Recommandations de bonne pratique pour avis et au Collège de la HAS pour adoption. Ce dernier autorise, par son adoption, sa diffusion. À la demande du Collège de la HAS, les documents peuvent être amendés. Les participants en sont alors informés.

Diffusion

Au terme du processus, la HAS met en ligne sur son site (www.has-sante.fr) la ou les fiches de synthèse, les recommandations et l'argumentaire scientifique.

Pour en savoir plus sur la méthode d'élaboration des recommandations pour la pratique, se référer au guide : « Élaboration de recommandations de bonne pratique : Méthode Recommandations pour la pratique clinique ». Ce guide est téléchargeable sur le site Internet de la HAS : www.has-sante.fr.

► **Gestion des conflits d'intérêts**

Les participants aux différentes réunions ont communiqué leurs déclarations d'intérêts à la HAS.

Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS et prises en compte en vue d'éviter les conflits d'intérêts. Les déclarations des membres du groupe de travail ont été jugées compatibles avec leur participation à ce groupe par le comité *ad hoc* de la HAS.

Le guide et les déclarations d'intérêts des participants au projet sont consultables sur le site de la HAS : www.has-sante.fr.

► **Actualisation**

L'actualisation de cette recommandation de bonne pratique sera envisagée en fonction des données publiées dans la littérature scientifique ou des modifications de pratiques significatives survenues depuis sa publication.

Annexe 2. Recherche documentaire

► Méthode de recherche documentaire

La recherche a porté sur les sujets et les types d'études définis en phase de cadrage et a été limitée aux publications en langue anglaise et française.

Elle a porté sur la période janvier 2003 – juin 2015.

Sources

Les sources suivantes ont été interrogées :

- pour la littérature internationale : Medline ;
- pour la littérature francophone : Banque de Données en Santé Publique (BDSP) ;
- la Cochrane Library ;
- pour la littérature concernant les questions éthiques : Ethicsweb, ETHXweb, JSTOR, BELIT, CEMICL, GlobEthics
- les sites Internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ou économique (cf. liste ci-après) ;
- les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié (cf. liste ci-après).

Bases de données bibliographiques

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

Le tableau suivant présente la stratégie de recherche dans la base de données *Medline* (Tableau 9). Dans ce tableau, des références doublons peuvent être présentes entre les différents thèmes et/ou types d'études.

Cette recherche a été complétée par la bibliographie des experts et les références citées dans les documents analysés.

Tableau 9. Stratégie de recherche documentaire

	Mots clés	Période de recherche	Nombre de références
GREFFE RÉNALE - RECOMMANDATIONS		Janv. 03 – Juin 2015	271
Étape 1	((renal OR kidney) AND (transplant OR graft* OR allograft*))/ti OR (renal transplant* OR renal transplantation* OR kidney transplant* OR kidney transplantation* OR renal graft* OR kidney graft* OR renal allograft* OR kidney allograft*)/ti,ab OR kidney transplantation/de		
AND			
Étape 2	Consensus Development Conference, NIH/type OR Consensus Development Conference/type OR consensus/ti OR Government Publications/type OR guidance/ti OR guideline*/ti OR guideline/type OR health planning guidelines/de OR position paper/ti OR practice guideline/type OR recommendation*/ti OR statement*/ti		

	Mots clés	Période de recherche	Nombre de références
CRITÈRES D'INSCRIPTION SUR LISTE		Janv. 03 – Juin 2015	189
Etape 1			
AND			
Etape 3	((eligibility OR ineligibility OR suitability OR pertinence OR wait-listing OR wait listing OR waitlisting)/ti OR ((barrier* OR criteria* OR select OR selection OR sort OR classif* OR prioriti* OR priority OR choose OR choice OR include OR inclusion OR enrollment)/ti OR (Decision Support Techniques OR Patient Selection OR Decision Making OR Choice Behavior OR Decision Trees)/de AND (waiting list*/ti,ab OR Waiting Lists/de OR access/ti OR (transplant candidate* OR potential kidney transplant recipient* OR potential transplant recipient* OR potential recipient*/ti,ab)		
INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS DE LA GREFFE RÉNALE		Janv. 03 – Juin 2015	69
Etape 4	Kidney Transplantation/contraindications/de		
OR			
Etape 1			
AND			
Etape 5	(indication* OR contraindication* OR contra-indication* OR contra indication*/ti OR Refusal to Treat/de		
FACTEURS DE RISQUE DE RETRANSPLANTATION		Janv. 03 – Juin 2015	125
Etape 1			
AND			
Etape 6	re-transplantation/ti OR re-transplant/ti OR re-transplanted/ti OR retransplantation/ti OR retransplant/ti OR retransplanted/ti OR re transplantation/ti OR re transplant/ti OR re transplanted/ti OR graft loss OR allograft loss/ti OR failed/ti OR failure/ti OR Reoperation/de		
AND			
Etape 7	risk factor/ti OR risk factors/ti OR risk factors/de		
RETRANSPLANTATION APRES RÉCURRENCE DE LA MALADIE CAUSALE		Janv. 03 – Juin 2015	131
Etape 1 AND Etape 6			
AND			
Etape 8	recurrence/ti OR relapse/ti OR recurrence/de		
PRONOSTIC EN FONCTION DE CERTAINES MALADIES CAUSALES		Janv. 03 – Juin 2015	163
Etape 1			
AND			
Etape 9	focal segmental glomerulosclerosis/ti OR Glomerulosclerosis, Focal Segmental/de OR atypical hemolytic uremic syndrome/ti OR Atypical hemolytic uremic syndrome/Supplementary Concept OR IgA glomerulonephritis/ti OR IgA Glomerulonephritis/ti OR Glomerulonephritis, IGA/de OR lupus nephritis/ti OR Lupus Nephritis/de OR primary hyperoxaluria/ti OR Hyperoxaluria, Primary/de		

	Mots clés	Période de recherche	Nombre de références
	AND		
Etape 10	prognosis/ti OR Treatment Outcome/de OR Prognosis/de		
COMPLICATIONS POST GREFFE POUR CERTAINES MALADIES CAUSALES		Janv. 03 – Juin 2015	162
Etape 1 AND Etape 9			
	AND		
Etape 11	re-transplantation/ti OR re-transplant/ti OR re-transplanted/ti OR retransplantation/ti OR retransplant/ti OR retransplanted/ti OR retransplantation/ti OR re transplant/ti OR re transplanted/ti OR graft loss OR allograft loss/ti OR failed/ti OR failure/ti OR Reoperation/de OR Postoperative Complications/de OR Treatment Failure/de		
FACTEURS DE RISQUE D'ECHEC DE LA GREFFE EVALUÉS AVANT LA GREFFE		Janv. 03 – Juin 2015	246
Etape 12	(((((Risk Factors AND (Kidney Transplantation/adverse effects OR (Graft Rejection AND kidney transplantation))))/de OR (Prognosis AND Kidney Transplantation)/de OR (Risk Assessment AND Kidney Transplantation)/de AND ((Preoperative Period OR Preoperative Care)/de OR (transplant candidate* OR potential kidney transplant recipient* OR potential transplant recipient* OR potential recipient* OR pretransplantation OR pretransplant OR pre transplantation OR pre transplant OR pre-transplantation OR pre-transplant)/ti,ab OR ((Treatment Outcome OR Treatment Failure)/de AND Kidney Transplantation/de)) AND (Kidney Transplantation/statistics and numerical data OR Cohort Studies OR Health Surveys OR Registries)/de		
SURVIE DES PATIENTS DIALYSÉS OU TRANSPLANTÉS		pas de limite – Juin 2015	127
Etape 13	(Kidney Transplantation AND Renal Dialysis)/mortality/de		
	OR		
Etape 14	((dialys* OR hemodialys* OR haemodialys*)/ti OR Renal Dialysis/de) AND (((renal OR kidney) AND (transplant* OR graft* OR allograft* OR transplantation*))ti OR kidney transplantation/de) AND ((survival OR survive*)/ti OR (survival OR survival analysis OR survival rate)/de OR mortality/ti OR mortality/de)		
COÛT DU MAINTIEN SUR LISTE D'ATTENTE			
Publications françaises		pas de limite – Juin 2015	11
Etape 15	((candidate* OR waiting list OR pre transplant* OR pretransplant* OR pre-transplant* OR before transplantation OR before transplant)/ti,ab OR (before AND transplantation*)/ti OR (before AND transplant*)/ti) AND ((renal OR kidney OR ESRD)/ti,ab OR (Renal Insufficiency, Chronic OR Kidney OR kidney transplantation)/de) OR		

	Mots clés	Période de recherche	Nombre de références
	(Preoperative Care/de OR (preoperative OR pre operative OR pre-operative)/ti,ab) AND ((End Stage Renal Disease OR ESRD)/ti,ab OR ((renal OR kidney) AND (transplant* OR graft* OR allograft*))/ti OR (renal transplant* OR kidney transplant* OR renal graft* OR kidney graft* OR renal allograft* OR kidney allograft*)/ti,ab OR kidney transplantation/de)		
	AND		
Etape 16	(cost* OR economic* OR burden of disease OR finance* OR reimbursement* OR expensive OR inexpensive OR effectiveness OR effectiveness OR efficiency OR cost of illness)/ti,ab OR (economics OR costs and cost analysis OR financing, organized OR financing, personal OR health care sector OR economics, medical OR economics, nursing OR economics, pharmaceutical OR fees AND charges OR financial management OR budgets OR health planning support OR medical indigency OR economics, hospital OR financial management, hospital OR purchasing, hospital OR cost allocation OR cost-benefit analysis OR cost control OR cost savings OR cost of illness OR health care costs OR social security OR insurance, health OR social security OR social insurance OR cost analysis OR cost efficiency analysis OR cost planning OR costs OR cost control OR financing cost OR cost estimation OR cost price OR cost benefit ratio OR cost benefit analysis OR economic analysis OR economic aspect OR economic calculation OR economic data OR economic study OR economic impact OR economic information OR economic model OR economic optimization)/de		
	OR		
Etape 17	(Renal Insufficiency, Chronic OR Kidney OR kidney transplantation)/economics/de		
	AND		
Etape 18	(candidate* OR waiting list OR pre transplant* OR pretransplant* OR pre-transplant* OR before transplantation OR before transplant)/ti,ab OR (before AND transplantation*)/ti OR (before AND transplant*)/ti		
	OR		
Etape 19	Preoperative Care/de OR (preoperative OR pre operative OR pre-operative)/ti,ab		
	AND		
Etape 20	Kidney Transplantation/economics/de		
	OR		
Etape 21	Preoperative Care/economics/de		
	AND		
Etape 22	(End Stage Renal Disease OR ESRD)/ti,ab OR ((renal OR kidney) AND (transplant* OR graft* OR allograft*))/ti OR (renal transplant* OR kidney transplant* OR renal graft* OR kidney graft* OR renal allograft* OR kidney allograft*)/ti,ab OR kidney transplantation/de		
	AND		
Etape 23	(France OR francais* OR French)/ti,ab OR France/de OR France/pays de publication OR (".fr" OR France OR francais* OR French)/affiliation OR (France OR francais* OR french)/nom de revue		
Publications des autres pays développés		pas de limite - Juin 2015	180

	Mots clés	Période de recherche	Nombre de références
	(Etape 15 AND Etape 16) OR (Etape 17 AND Etape 18) OR (Etape 19 AND Etape 20) OR (Etape 21 AND Etape 22)		
	AND		
Etape 24	(europe* OR Austria OR Belgi* OR Russi* OR Finland OR finnish OR German* OR "Great Britain" OR british OR England OR english OR Ireland OR irish OR Scotland OR scottish OR Greece OR greek* OR Iceland OR Italy OR italian OR Netherlands OR dutch OR Portug* OR Scandinavia* OR Denmark OR danish OR Norway OR norwegian* OR Sweden OR swedish OR Spain OR spanish OR Switzerland OR swiss OR Canada OR Canadian* OR "United States" OR America OR Australia* OR "New Zealand" OR Japan*)/ti,ab OR USA/ti OR (Developed Countries OR European Union OR Europe OR North America OR Japan OR Australia OR New Zealand)/de		
GREFFE RÉNALE - QUESTIONS ÉTHIQUES CONCERNANT LE RECEVEUR		pas de limite – Juin 2015	176
Etape 25	kidney transplantation/ethics/de		
	OR		
	Etape 1		
	AND		
Etape 26	(ethic* OR bioethics* OR moral OR morality OR deontologic* OR deontology OR philosophic* OR philosophy)/ti,ab OR ethics/de		
	OR		
Etape 27	(Account Res OR "America (NY)" OR Am J Bioeth OR Assia Jew Med Ethics OR Bioethics OR Bioethics Forum OR Bioetica OR BMC Med Ethics OR Bull Med Ethics OR Bull Park Ridge Cent OR Camb Q Healthc Ethics OR Christ Bioeth OR Christ Century OR Clin Ethics Rep OR Conserv Jud OR Cuad Bioet OR Dev World Bioeth OR Ethics OR Ethics Med OR Ethics Sci Med OR Eubios J Asian Int Bioeth OR First Things OR Free Inq OR Genet Couns OR Hastings Cent Rep OR Health Hum Rights OR Health Care Ethics USA OR HEC Forum OR Hum Life Rev OR Hum Reprod Genet Ethics OR Hum Res Rep OR Hum Health Care Int OR Indian J Med Ethics OR Int J Appl Philos OR IRB OR JONAS Healthc Law Ethics Regul OR J Int Bioethique OR J Appl Philos OR J Biblic Ethics Med OR J Bus Ethics OR J Clin Ethics OR J Empir Res Hum Res Ethics OR J Ethics OR J Halacha Contemporary Society OR J Law Ethics Dent OR J Law Med Ethics OR J Med Ethics OR J Med Humanit OR J Med Philos OR J Philos Sci Law OR J Relig Ethics OR J Relig Health OR J Soc Philos OR Kennedy Inst Ethics J OR Mak Rounds Health Faith Ethics OR Med Humanit Rev OR Med Health Care Philos OR Med Etika Bioet OR Monash Bioeth Rev OR NCBHR Commun OR NCEHR Commun OR Notre Dame J Law Ethics Public Policy OR NTM OR Nurs Ethics OR Nurs Law Ethics OR Nurs Philos OR "Omega (Westport)" OR Organ Ethic OR Origins OR Philos Public Aff OR Philos Ethics Humanit Med OR Politics Life Sci OR Princet J Bioeth OR Proc Am Philos Soc OR Responsive Community OR Sci Eng Ethics OR Sci Technol Human Values OR Soc Justice Res OR Soc Philos Policy OR "Soc Sci Med [F]" OR Soc Theory Pract OR Soc Anim OR Stud Hist Philos Biol Biomed Sci OR Theor Med OR Theor Med Bioeth OR Trends Health Care Law Ethics OR Yale J Health Policy Law Ethics OR Z Med Ethik)/Journal		

	Mots clés	Période de recherche	Nombre de références
AND			
Etape 28	(receiver* OR receiv* OR recipient* OR candidate*)/ti		
GREFFE D'ORGANES - QUESTIONS ÉTHIQUES CONCERNANT LE RECEVEUR		pas de limite – Juin 2015	118
Etape 29	organ transplantation/ethics/de		
OR			
Etape 30	(transplant* OR graft OR grafts OR grafting OR allograft OR allografts OR allografting)/ti OR organ transplantation/de		
AND			
(Etape 26 OR Etape 27) AND Etape 28			
PERTE DE CHANCES		pas de limite – Juin 2015	2
Etape 31	(kidney OR renal)/ti,ab OR Kidney/de OR nephrolog*/ti,ab OR nephrology/de OR Kidney Diseases/de OR (dialys* OR hemodialys* OR haemodialys*)/ti,ab OR Renal Replacement Therapy/de AND (perte AND chance)/TiFr OR (loss of opportunity OR lost chance OR loss of chance)/ti,ab		
PRÉFÉRENCES / OPINIONS DES PATIENTS		Janv. 03 – Juin 2015	142
Etape 1			
AND			
Etape 32	((patient OR patients OR patient's) AND (preference* OR opinion* OR view*))/ti OR (Patient Preference OR attitude to health OR (Health Knowledge, Attitudes, Practice AND Patients) OR Patients/psychology)/de		
DÉCISION MÉDICALE PARTAGÉE		Janv. 03 – Juin 2015	98
Etape 1			
AND			
Etape 33	(informed consent OR consent forms OR patient participation OR patient navigation)/de OR ((decision making OR choice behavior) AND (physician-patient relations OR attitude of health personnel OR physician's role OR professional-patient relations))/de OR (decision aid* OR shared decision OR shared medical decision)/ti		
INFORMATION DU PATIENT		Janv. 03 – Juin 2015	93
Etape 1			
AND			
Etape 34	(inform* OR information* OR counsel* OR advice* OR advise* OR advising OR explain* OR explanation*)/ti OR (comprehension OR ((communication OR counseling) AND (physician-patient relations OR attitude of health personnel OR physician's role OR professional-patient relations)) OR Directive Counseling OR Health Communication OR Patient Medication		

	Mots clés	Période de recherche	Nombre de références
	Knowledge)/de OR Patient Education Handout/pt		
ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE AVANT TRANSPLANTATION		Janv. 03 – Juin 2015	181
Etape 35	(education OR educational OR educate OR educating OR learn OR learning OR teach OR teaching)/ti OR (therapeutic education OR patient education OR health education)/ti,ab OR Patient Education as Topic/de OR Health Education/de OR Patient Education Handout/type OR Cooperative Behavior/de OR education, patient/de OR (self management OR self care)/ti,ab OR Self Care/de OR expert* patient*/ti,ab OR peer to peer/ti,ab OR peer*/ti		
AND			
Etape 36	(potential kidney transplant recipient* OR potential kidney transplant receiver*/ti,ab		
OR			
Etape 37	((renal OR kidney)/ti,ab OR (Kidney Diseases OR Kidney)/de OR nephrolog*/ti,ab OR Nephrology/de) AND ((transplant candidate* OR potential transplant recipient* OR potential recipient* OR pretransplantation* OR pretransplant* OR pre transplantation* OR pre transplant* OR pre-transplantation* OR pre-transplant* OR before transplantation OR before transplant)/ti,ab OR (before AND (transplantation* OR transplant*))/ti)		
OR			
Etape 38	((renal OR kidney) AND (transplant* OR graft* OR allograft*))/ti OR (renal transplant* OR kidney transplant* OR renal graft* OR kidney graft* OR renal allograft* OR kidney allograft*)/ti,ab OR kidney transplantation/de) AND ((preoperative OR pre operative OR pre-operative)/ti,ab OR (Preoperative Period OR Preoperative Care)/de OR (candidate OR waiting list*/ti,ab OR Waiting Lists/de)		
OR			
Etape 39	((renal OR kidney) AND (transplant OR graft* OR allograft*) AND prepar*/ti		
OR			
Etape 40	(ESRD/ti OR (end stage renal disease OR end stage kidney disease)/ti,ab)		
OR			
Etape 41	(Renal Insufficiency, Chronic/de OR (chronic kidney disease OR chronic kidney failure OR chronic renal disease OR chronic renal failure)/ti,ab) AND (((renal OR kidney)/ti AND (transplant* OR graft* OR allograft*))/ti) OR (renal transplant* OR kidney transplant* OR renal graft* OR kidney graft* OR renal allograft* OR kidney allograft*)/ti,ab OR kidney transplantation/de)		
ACCEPTATION PAR LE PATIENT		Janv. 03 – Juin 2015	65
Etape 1			
AND			
Etape 42	(Treatment Refusal OR Patient Compliance OR Patient Acceptance of Health Care)/de OR ((acceptability OR acceptance OR compliant OR compliance OR adhesion OR cooperative OR cooperate OR cooperates)		

	Mots clés	Période de recherche	Nombre de références
	AND (patient OR patients))/ti		
BILAN PRÉ GREFFE		janv. 03 – Juin 2015	248
Etape 1			
AND			
Etape 43	((pre*operative appraisal* OR pre*operative assessment* OR pre*operative check*up* OR pre*operative checkup* OR pre*operative evaluation* OR pre*operative exam* OR pre*operative examination* OR pre*operative test* OR pre*operative work*up* OR pre*operative workup* OR preoperative appraisal* OR preoperative assessment* OR preoperative check*up* OR preoperative checkup* OR preoperative evaluation* OR preoperative exam* OR preoperative test* OR preoperative examination* OR preoperative work*up* OR preoperative workup* OR pretransplant appraisal* OR pretransplant assessment* OR pretransplant check*up* OR pretransplant checkup* OR pretransplant evaluation* OR pretransplant exam* OR pretransplant examination* OR pretransplant test* OR pretransplant work*up* OR pretransplant workup* OR pre*transplant appraisal* OR pre*transplant assessment* OR pre*transplant check*up* OR pre*transplant checkup* OR pre*transplant evaluation* OR pre*transplant exam* OR pre*transplant examination* OR pre*transplant test* OR pre*transplant work*up* OR pre*transplant workup*))/ti,ab OR (Diagnostic Techniques and Procedures AND (Preoperative Care OR Preoperative Period))/de)		
OR			
Etape 44	((renal OR kidney) AND (candidate* OR recipient*) AND (work*up* OR workup* OR assessment* OR test* OR appraisal* OR evaluation* OR exam* OR examination* OR check*up* OR checkup*))/ti		
GREFFE CHEZ LE PATIENT ÂGÉ		Janv. 03 – Juin 2015	187
Etape 1			
AND			
Etape 45	(older OR olders OR elder OR elders OR elderly)/ti OR (aged OR geriatric assessment OR aging OR geriatrics OR elderly)/de		
GREFFE ET THROMBOPHILIE		Janv. 03 – Juin 2015	104
Etape 1			
AND			
Etape 46	thrombophilia*/ti,ab OR thrombophilia/de		
GREFFE ET CANCER DE LA PROSTATE		Janv. 03 – août 2015	103
Etape 1			
AND			
Etape 47	prostate cancer/ti,ab OR Prostatic Neoplasms/de		
CRITÈRES QUALITÉ POUR LES ÉQUIPES DE GREFFE		pas de limite – Juin 2015	228

	Mots clés	Période de recherche	Nombre de références
Etape 48	((renal OR kidney) AND (transplant* OR graft* OR allograft*))/ti OR (renal transplant*/ti,ab OR kidney transplant*/ti,ab OR renal graft*/ti,ab OR kidney graft*/ti,ab OR renal allograft*/ti,ab OR kidney allograft*/ti,ab) OR kidney transplantation/de OR Renal Replacement Therapy/standards/de		
AND			
Etape 49	((quality OR performance OR competence) AND (evaluat* OR indicator* OR criteria OR criterium OR measur* OR assess* OR improv* OR standard* OR control* OR management))/ti OR Quality Assurance, Health Care/standards/de OR ((guideline* OR guidance* OR recommendation*) AND adherence)/ti OR (accreditation OR certification OR audit OR (peer review OR peer reviewing OR peer reviews)/ti) OR review criteria/ti OR reminder*/ti OR implement*/ti OR (Health Plan Implementation OR Accreditation OR Certification OR Benchmarking OR Professional Review Organizations OR Peer Review, Health Care OR Utilization Review OR Reminder Systems OR Health Care Evaluation Mechanisms OR Process Assessment (Health Care) OR Quality Improvement OR Education, Continuing OR Learning Curve OR Inservice Training OR Guideline Adherence OR Quality Control OR Quality Indicators, Health Care OR Total Quality Management OR Clinical Audit OR Guideline Adherence OR Quality Control OR Quality Indicators, Health Care OR Total Quality Management OR Clinical Audit)/de		
COORDINATION DES SOINS		pas de limite – Juin 2015	394
Etape 1			
AND			
Etape 50	coordinat*/ti OR (care coordination OR coordinated care OR coordinated management OR coordinated strategy OR coordinated strategies)/ti,ab OR collaborat*/ti OR (care collaboration OR collaborative care OR collaborative management OR collaborative strategy OR collaborative strategies)/ti,ab OR (shared care OR shared management OR shared strategy OR shared strategies)/ti,ab OR (multidisciplinary OR interdisciplinary OR joint working OR team*)/ti OR (team care OR team management OR team strategy OR team strategies OR patient-centered OR patient centered)/ti,ab OR delegat*/ti OR transition/ti OR transition care/ti,ab OR transition of care/ti,ab OR continuum/ti OR continuum of care/ti,ab OR (Interdisciplinary Communication OR Patient Care Team OR Continuity of Patient Care OR Patient Handoff OR Delegation, Professional)/de OR Referral and Consultation/de OR referral/ti		
DISEASE MANAGEMENT		pas de limite – Juin 2015	63
Etape 1			
AND			
Etape 51	case management OR disease management OR care management program OR care management programs OR care model* OR clinical model* OR integrated care OR integrated management OR chronic disease model* OR chronic disease care OR chronic illness model* OR chronic		

	Mots clés	Période de recherche	Nombre de références
	illness care OR management model* OR clinical protocol* OR critical protocol* OR care protocol* OR clinical pathway* OR critical pathway* OR care pathway* OR care strategies OR care strategy OR management strategies OR management strategy OR clinical strategies OR clinical strategy OR care bundle* OR patient-centered OR patient centered)/ti OR (Case Management OR Critical Pathways OR Delivery of Health Care, Integrated OR Disease Management OR Long-Term Care OR Medication Therapy Management OR Patient Care Planning)/de		
ÉTUDES DE PRATIQUES			
En France		Janv. 93 – Juin 2015	121
Étape 1			
AND			
Étape 52	France/ti		
OR			
Étape 53	practice*/ti OR survey*/ti OR experience*/ti OR project*/ti OR pilot*/ti OR experiment*/ti OR ((Health Personnel OR Health Occupations) AND (Interviews as Topic OR Questionnaires OR Health Care Surveys))/de OR Physician's Practice Patterns/de OR Nurse's Practice Patterns/de OR practice* pattern*/ti,ab OR pattern* of care/ti,ab OR practice* trend*/ti,ab OR trend* of care/ti,ab OR current practice*/ti,ab OR (Health Services/methods OR Health Services/statistics and numerical data OR Health Services/utilization OR Health Services/organization and administration OR Health Services/trends OR Health Services/utilization OR Health personnel/methods OR Health personnel/statistics and numerical data OR Health personnel/utilization OR Health personnel/organization and administration OR Health personnel/trends OR Health personnel/utilization OR Health occupations/methods OR Health occupations/statistics and numerical data OR Health occupations/utilization OR Health occupations/organization and administration OR Health occupations/trends OR Health occupations/utilization)/de OR (nephrologist* OR doctor* OR General Practitioner* OR GP OR GPs OR physician* OR specialist* OR professional*/ti		
AND			
Étape 23			
Dans les autres pays		Janv. 93 – Juin 2015	223
Étape 1 AND Étape 53			
AND			
Étape 54	(europe* OR Austria OR Belgi* OR Russi* OR Finland OR finnish OR German* OR "Great Britain" OR british OR England OR english OR Ireland OR irish OR Scotland OR scottish OR Greece OR greek* OR Iceland OR Italy OR italian OR Netherlands OR dutch OR Portug* OR Scandinavia* OR Denmark OR danish OR Norway OR norwegian* OR Sweden OR swedish OR Spain OR spanish OR Switzerland OR swiss OR Canada OR Canadian* OR "United States" OR USA OR America OR Australia* OR "New Zealand" OR Japan*/ti,ab OR (Developed Countries OR European Union OR Europe OR North America OR Japan OR Australia OR New		

	Mots clés	Période de recherche	Nombre de références
	Zealand)/de		

Liste des sites Internet consultés

Agence de la biomédecine (ABM)

www.agence-biomedecine.fr

Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP)

www.hcsp.fr

Haute Autorité de Santé (HAS)

<http://www.has-sante.fr>

Ministère de la Santé

www.sante.gouv.fr

Société française de Néphrologie

www.soc-nephrologie.org

Organizacion nacional de trasplantes (ONT)

www.ont.es

European Renal Association, European Dialysis and Transplantation Association, European

Renal Best Practice (ERBP)

www.european-renal-best-practice.org

European Society for Organ Transplantation (ESOT)

www.esot.org

Scandiatransplant

www.scandiatransplant.org

Centro Nazionale Trapianti

www.trapianti.salute.gov.it

British Transplantation Society (BTS)

www.bts.org.uk

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)

www.nice.org.uk

NHS National service frameworks and strategies (NHS Choices)

<http://www.nhs.uk/NHSEngland/NSF/Pages/Renalservices.aspx>

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

www.sign.ac.uk

UK Renal Association

www.renal.org

UK Renal Registry

www.renalreg.com

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)

www.cadth.ca

Canadian Council for Donation and Transplantation (CCDT)

www.organsandtissues.ca

Canadian Society of Nephrology (CSN)

<https://www.csnsn.ca/>

Canadian Society of Transplantation (CST)

www.cst-transplant.ca

Guidelines and Protocols Advisory Committee of British Columbia (GPAC)

<http://www.bcguidelines.ca/>

Health Quality Ontario (HQO)

www.hqontario.ca

The Kidney Foundation of Canada

www.kidney.ca

Agency for Healthcare Research & Quality (AHRQ)

www.ahrq.gov

American College of Radiology (ACR)

<http://www.acr.org>

American Society of Nephrology (ASN)

www.asn-online.org

Centers for Disease Control and Prevention (CDC)

www.cdc.gov

Centers for Medicare and Medicaid services (CMS)

www.cms.gov

End Stage Renal Disease Network Coordinating Center

<http://esrdncc.org/>

End Stage Renal Disease Networks

www.esrdnetworks.org

Michigan Quality Improvement Consortium (MQIC)

www.mqic.org

National Academy of Clinical Biochemistry (NACB)

<https://www.aacc.org/community/national-academy-of-clinical-biochemistry>

National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDKS)

www.niddk.nih.gov

National Kidney Disease Education Program (NKDEP) http://nkdep.nih.gov/	http://www.surgeons.org/for-health-professionals/audits-and-surgical-research/asernip-s/
National Kidney Foundation, Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) www.kidney.org/professionals/kdoqi	Caring for Australasians with Renal Impairment (CARI) http://www.cari.org.au/
Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) http://optn.transplant.hrsa.gov/	Kidney Health Australia www.kidney.org.au
Renal Physicians Association (RPA) http://www.renalmd.org/	Kidney Health New Zealand www.kidneys.co.nz
United Network for Organ Sharing (UNOS) www.unos.org	National Health and Medical research Council (NHMRC) www.nhmrc.gov.au
United State Renal Data System (USRDS) www.usrds.org	Organ and Tissue Authority http://www.donatelife.gov.au/
Veterans Health Administration http://www.va.gov/	Organ Donation New Zealand www.donor.co.nz
Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry (ANZDATA) www.anzdata.org.au	Renal Society of Australasia www.renalsociety.org
Australian and New Zealand Horizon Scanning Network (ANZHSCN) www.horizonscanning.gov.au	Transplantation Society of Australia and New Zealand (TSANZ) www.tsanz.com.au
Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures, Surgical (ASERNIP-S)	Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) http://kdigo.org
	The Transplantation Society (TTS) www.tts.org

Veille

Une veille a été réalisée sur les principales sources jusqu'en juin 2015.

► Critères de sélection des articles

Les articles ont été sélectionnés de manière hiérarchisée.

Lorsque les recommandations internationales ou les revues systématiques étaient suffisamment précises pour répondre aux questions posées et jugées de qualité méthodologique satisfaisante, les études cliniques n'ont pas été à nouveau analysées.

Pour certaines questions, l'analyse a dû être complétée par celle des études cliniques. Celles-ci ont été sélectionnées de manière hiérarchisée selon leur schéma d'études (essais contrôlés randomisés, études observationnelles à partir de registres nationaux ou locaux, enquêtes transversales, etc.), et selon leur pertinence pour apprécier :

- les bénéfices ou risques pour le receveur d'un greffon rénal comparativement à une dialyse, en fonction des sous-populations pour lesquelles des disparités de pratiques sont observées en termes d'inscription sur liste d'attente (population âgée, population diabétique, population obèse, etc.) ;

- le taux d'inscription sur liste d'attente ou les délais d'inscription ;
- les attentes et préférences des patients en lien avec le processus d'accès à l'inscription sur liste d'attente.

Concernant l'analyse des enjeux éthiques, le corpus de texte analysé est celui identifié par l'interrogation des bases de données automatisées (cf. ci-dessus), quelles que soient la discipline de l'auteur (médecin, philosophe, sociologue) ou l'origine des travaux (recherche en sciences sociales, réflexions éthiques, textes réglementaires).

► **Résultats**

Nombre références identifiées : 3861

Nombre de références analysées : 1273

Nombre de références retenues : 540

Annexe 3. Stades de la maladie rénale chronique

Tableau 10. Classification des stades d'évolution de la maladie rénale chronique

Stade	DFG (ml/min/1,73 m ²)	Définition
1	≥ 90	Maladie rénale chronique* avec DFG normal ou augmenté
2	Entre 60 et 89	Maladie rénale chronique* avec DFG légèrement diminué
3	Stade 3A : entre 45 et 59	Insuffisance rénale chronique modérée
	Stade 3B : entre 30 et 44	
4	Entre 15 et 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale

* avec marqueurs d'atteinte rénale : albuminurie, hématurie, leucocyturie, ou anomalies morphologiques ou histologiques, ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistant depuis plus de 3 mois (deux ou trois examens consécutifs)

Annexe 4. Répartition des organes prélevés sur donneurs décédés

Les règles françaises de répartition et d'attribution des greffons prélevés sur une personne décédée en vue de transplantation d'organes sont définies par l'arrêté du 6 novembre 1996, modifié par l'arrêté du 21 janvier 2011 (97) et complété par des procédures d'application complémentaires publiées par l'Agence de la biomédecine (48, 98, 536).

Cadre réglementaire

Ci-dessous sont reproduits les extraits de cet arrêté, relatifs à la transplantation rénale, dans sa version consolidée au 6 septembre 2013 (97) :

« I. - Préambule

La greffe d'organes prolonge la vie ou améliore la qualité de vie de nombreux malades. Les greffons prélevés sur des personnes décédées sont une ressource inestimable et rare. La répartition et l'attribution des greffons sont l'articulation indispensable entre le prélèvement et la greffe. Les règles de répartition et d'attribution de ces greffons doivent respecter les principes d'équité, l'éthique médicale et viser l'amélioration de la qualité des soins.

Ces règles font référence aux notions de priorité et de dimension territoriale. Ces notions traduisent le souci de rechercher l'équilibre entre une répartition la plus équitable possible et les contraintes techniques inhérentes au prélèvement, au transport et au maintien de la qualité des greffons.

L'objectif de ces règles est de tenir compte de l'urgence de la greffe ou de la difficulté particulière d'y accéder pour certains malades, tout en recherchant l'utilisation optimale des greffons. L'évaluation des conséquences de ces règles sur la durée d'attente des malades et les résultats des greffes permettra leur amélioration au fur et à mesure des progrès techniques.

II. - Règles communes

1. Les organes susceptibles d'être greffés et qui sont concernés par les règles de répartition sont : cœur, poumon, foie, intestin, rein et pancréas.
2. Tout malade dont l'état de santé nécessite une greffe d'organe est défini comme un receveur potentiel. Son inscription sur la liste nationale des malades en attente de greffe gérée par l'Agence de la biomédecine est un préalable nécessaire à l'attribution d'un greffon.
3. L'inscription d'un receveur potentiel est faite par une équipe médico-chirurgicale de greffe autorisée. Elle est confirmée par l'Agence de la biomédecine après examen du dossier administratif.
4. Toute possibilité de prélèvement d'organe doit être portée sans délai à la connaissance de l'Agence de la biomédecine.
5. L'Agence de la biomédecine est chargée d'appliquer les règles de répartition. Elle a la responsabilité de la proposition du greffon pour un malade ou un groupe de malades dont une équipe médico-chirurgicale de greffe a la charge.
6. L'attribution définitive du greffon à un malade est sous la responsabilité de l'équipe médico-chirurgicale de greffe. Cette attribution ne peut contredire les aspects communs et spécifiques des règles de répartition et d'attribution des greffons. L'équipe doit porter par écrit à la connaissance de l'Agence de la biomédecine les procédures qu'elle utilise pour déterminer l'attribution définitive des greffons.

7. Quatre échelons de répartition sont identifiés :

- l'échelon local associe, pour chaque type d'organe, une (ou plusieurs) équipe(s) médico-chirurgicale(s) de greffe autorisée(s) à un (ou plusieurs) centre(s) de prélèvement autorisé(s). Au sein d'une interrégion, des réseaux sont ainsi définis selon des modalités validées par l'Agence de la biomédecine ;
- l'échelon interrégional se définit selon le découpage des interrégions délimitées par l'Agence de la biomédecine ;
- l'échelon national ;
- l'échelon international.

8. Une proposition prioritaire du greffon peut notamment être faite successivement au bénéfice des receveurs suivants :

- ceux dont la vie est menacée à très court terme ;
- ceux pour lesquels la probabilité d'obtenir un greffon est très faible ;
- les enfants.

Ces priorités et leur échelon de mise en œuvre, local, interrégional ou national, sont présentés ci-dessous pour chaque type de greffe.

9. Sous réserve du respect de ces priorités, le greffon est successivement proposé aux trois échelons, local, interrégional et national, selon les règles spécifiques à chaque organe.

10. En dehors des exceptions définies dans les chapitres suivants, le greffon est attribué à un receveur de même groupe sanguin ABO. Si aucun receveur de ce type n'est identifié en France, le greffon est attribué à un receveur de groupe sanguin ABO compatible avec celui du greffon selon des modalités définies pour chaque organe par l'Agence de la biomédecine. Si aucun receveur de groupe sanguin ABO compatible n'est identifié en France, le greffon est proposé au niveau international.

11. Toute demande d'inscription d'un malade dans une catégorie prioritaire ou de répartition et d'attribution du greffon qui ne s'inscrirait pas dans le cadre des règles communes ou spécifiques conduit l'Agence de la biomédecine à recourir à l'avis des collèges d'experts constitués et fonctionnant selon les modalités définies après avis de son conseil médical et scientifique.

12. Un protocole de recherche clinique ne peut contredire les principes et les règles communes de répartition. Dans le cadre d'un protocole de recherche clinique, une éventuelle modification des règles spécifiques présentées ci-dessous doit être préalablement autorisée par l'Agence de la biomédecine.

13. La bonne application pratique des règles de répartition des greffons impose le respect de procédures définies par l'Agence de la biomédecine, et notamment l'acceptation ou le refus du greffon dans les délais fixés pour chaque organe.

III. - Règles spécifiques

1. Greffe simultanée de deux organes différents

1.1. Un receveur inscrit sur la liste nationale d'attente en vue de la greffe simultanée d'organes différents dont l'un est le cœur ou le poumon est prioritaire à l'échelon interrégional.

1.2. Pour les greffes du bloc cœur-poumons, voir au chapitre 2.

1.3. En cas de proposition pour greffe simultanée de deux organes différents dont l'un est un rein et l'autre un cœur-poumons, un poumon, un cœur ou un foie, ce sont les règles de répartition

et d'attribution de l'organe dont la durée d'ischémie est la plus courte qui s'appliquent : cœur-poumons, poumon, cœur ou foie.

- 1.4. En cas de proposition pour greffe simultanée de deux organes différents dont l'un est un rein et l'autre un pancréas, ce sont les règles de répartition et d'attribution du pancréas décrites au point III-5 qui s'appliquent.
- 1.5. Pour les malades en attente de greffes simultanées dont l'une est le rein et l'autre un organe vital (cœur-poumons, poumons, cœur, foie), toute demande d'inscription dans une catégorie prioritaire ou dérogatoire conduit l'Agence de la biomédecine à recourir à un groupe d'experts issu des collèges d'experts adéquats.

[...]

4. Greffons rénaux.

4.1. Ceux-ci sont proposés en fonction des priorités successives suivantes :

- 4.1.1. En cas d'urgence, le malade peut bénéficier d'une priorité nationale selon des modalités définies par l'Agence de la biomédecine, qui comportent un recours au collège d'experts.
- 4.1.2. Les patients dont la probabilité d'obtenir un greffon apparié est très faible sont prioritaires à l'échelon national ou à l'échelon interrégional. Les différentes catégories de malades prioritaires sont définies par l'Agence de la biomédecine. L'inscription des malades dans une catégorie prioritaire s'effectue selon des modalités pouvant comporter le recours au collège d'experts. Chez les patients prioritaires, il est possible de déroger à la règle décrite au point II.10.
- 4.1.3. Les enfants de moins de dix-huit ans sont prioritaires à l'échelon national pour les greffons prélevés chez les donneurs de moins de dix-huit ans et à l'échelon interrégional pour les greffons prélevés chez les donneurs de moins de trente ans.
- 4.2. En dehors de ces priorités, le greffon est proposé successivement à l'échelon local, puis à l'échelon interrégional selon des modalités approuvées par l'Agence de la biomédecine. Les greffons non utilisés à l'échelon interrégional sont proposés à l'échelon national selon des modalités définies par l'Agence de la biomédecine et tenant compte de l'ancienneté d'inscription sur la liste d'attente et du degré de compatibilité HLA.
- 4.3. Pour les malades ne relevant pas d'une des catégories prioritaires du point 4.1 mais pour lesquels la probabilité d'accès à un greffon apparié est très faible, une dérogation à la règle décrite au point II-10 est possible selon des modalités définies par l'Agence de la biomédecine, qui comportent le recours au collège d'experts.

[...] »

Procédures d'application complémentaires de répartition des reins prélevés sur donneur décédé

En pratique, des procédures d'application complètent les propositions de l'arrêté et jouent un rôle déterminant dans la répartition des greffons (48, 98, 536).

La régulation et l'attribution des greffons sont assurées par les 4 services de régulation et d'appui interrégionaux (SRA) et le pôle national de répartition des greffons de l'Agence de biomédecine (99).

Lorsqu'une personne décédée est recensée comme donneur potentiel, elle est signalée au régulateur du SRA par la coordination hospitalière de l'établissement préleveur, qui interroge le registre national des refus, prend contact avec les proches pour s'assurer du consentement présumé de la personne décédée et procède, le cas échéant, à la constitution du dossier du

donneur. Le SRA qualifie et valide le dossier du donneur potentiel en concertation avec la coordination hospitalière et le médecin en charge du donneur (99).

L'étape suivante est l'édition pour chaque greffon de la liste d'aide au choix des receveurs produite par le logiciel Cristal de gestion de la liste d'attente nationale selon les règles de répartition des greffons (98, 99).

Depuis 2007, tout receveur inscrit sur liste d'attente possède un score qui prend en compte pour chaque patient l'ancienneté d'inscription sur la liste nationale d'attente, la difficulté d'accès à la transplantation, la qualité de l'appariement, en âge et en HLA entre donneurs et receveurs et la distance entre les sites de prélèvement et de transplantation. Ce système de répartition intervient après application des priorités éventuelles, telles que les situations d'urgence, notamment du fait d'une impossibilité de mise en œuvre de la dialyse, et les situations d'immunisation particulière ou en cas d'âge inférieur à 18 ans ou de retard staturo-pondéral lié à la maladie rénale (98).

« *Pour des raisons à la fois historique de motivation des équipes et logistique de la réduction de temps d'ischémie froide* » (48), l'un des deux reins prélevés est attribué à un receveur de l'équipe locale (98). Toutefois, lorsque le donneur est plus jeune que le receveur et que le différentiel d'âge est supérieur à 20 ans, alors il y a exception à l'attribution locale de première intention et le greffon est attribué à un malade d'une autre équipe sur la base du score REIN (98). Le second greffon est attribué sans dérogation possible au receveur ayant le score le plus élevé, selon les procédures d'application des règles d'attribution définies par l'Agence de la biomédecine (98).

Annexe 5. Comorbidités

Les nouveaux patients en IRTT présentent fréquemment des comorbidités (données 2013 (10)) :

- 42 % des patients incidents sont diabétiques (n = 4226) ; pour 6 % d'entre eux (n = 232) il s'agit d'un diabète de type 1 ; des variations régionales importantes sont observées (28 % en Bretagne, 53 % en Lorraine, plus de 59 % dans les DOM) ;
- 55 % des patients incidents présentent au moins une comorbidité cardio-vasculaire : parmi les nouveaux patients dialysés, 26 % présentent une insuffisance coronarienne, 26 % une insuffisance cardiaque, 19 % une artériopathie des membres inférieurs, 11 % un antécédent d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire ; il existe des variations de fréquence des comorbidités cardiovasculaires selon les régions après ajustement sur l'âge, le sexe et le diabète ;
- 24 % des nouveaux patients dialysés présentent une obésité ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$), avec toutefois d'importantes variabilités inter-régionales, ce taux variant entre 17 % en Franche-Comté et 36 % en Lorraine (10) ;
- 15 % des nouveaux patients dialysés présentent une insuffisance respiratoire chronique ou une oxygénothérapie ;
- 12 % des nouveaux patients dialysés présentent un cancer ou une hémopathie évolutifs ; il existe des différences régionales de fréquence de l'insuffisance respiratoire ou des cancers qui persistent après ajustement sur l'âge, le sexe et la consommation tabagique ;
- 18 % des patients incidents ne sont pas autonomes pour la marche lors de l'initiation du traitement de suppléance ;
- 4 % des patients incidents présentent un état pouvant entraîner un handicap sévère (hémiplégie, paraplégie, amputation, cécité, troubles du comportement) ;
- 2 % des patients présentent une cirrhose ;
- 2 % des patients incidents présentent une hépatite virale répliquative (VHB : 0,9 % ; VHC : 1,3 %) ;
- 0,9 % des patients incidents débutant un traitement de suppléance sont infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (47 % sont traités en Île-de-France), soit 90 nouveaux patients en IRTT en France en 2013, dont 30 au stade SIDA.

Parmi les nouveaux patients dialysés, le nombre de comorbidités renseignées par patient augmente avec l'âge (10) :

- pas de comorbidité :
 - 67,8 % de 20 à 44 ans ;
 - 34,4 % de 45 à 64 ans ;
 - 14,5 % à 17,3 % selon les classes d'âge à partir de 65 ans.
- une comorbidité :
 - 23,1 % à 29,0 % selon les classes d'âge au-delà de 20 ans ;
- au moins deux comorbidités :
 - 9,1 % de 20 à 44 ans ;
 - 36,6 % de 45 à 64 ans ;
 - 55,9 % à 61,2 % selon les classes d'âge à partir de 65 ans.

Annexe 6. Principe de futilité

D'un point de vue définitionnel, la futilité laisse sous-entendre un caractère léger, dénué d'importance, « sans contenu sérieux ». En témoigne l'étymologie du terme, renvoyant à une « fuite de liquide », au fait de « laisser fuir son contenu », comme si la futilité était liée à l'insoutenable, à ce qui ne peut être supporté par quelque chose de solide, de valable. Il suffit d'examiner le champ lexical entourant la notion, les synonymes les premiers montrant ce manque d'importance et cette absence d'intérêt : frivolité, inanité, légèreté, puérilité, vanité. Les antonymes tendent au contraire à mettre l'accent sur le sérieux, l'importance, voire la nécessité. En plus de susciter une certaine légèreté, le lexique laisse apparaître un caractère plutôt péjoratif, dépréciatif. Mais, au regard de quoi le futile serait-il alors condamnable ? S'intéresser au futile deviendrait-il alors la « mauvaise » attitude et le « mauvais choix » ?

Par conséquent, une connotation morale existe par rapport à la qualification « futile », le choix futile n'étant définitivement pas le meilleur des choix possibles.

Qu'en est-il de cette notion telle qu'utilisée dans le cadre du soin ? De quoi peut-on dire qu'il est futile ? Comment appréhender cette notion dès lors qu'il est clair que le jugement « futile » dépend de plusieurs variables, la futilité pour l'un pouvant être saisie comme nécessité pour l'autre ? Dans le cadre du don d'organe (et donc des conditions d'accès à la liste nationale d'attente), la qualification « futile », n'est-elle pas teintée du contexte marquée par la pénurie de greffons ? Quand bien même les risques s'avèreraient plus élevés pour un patient compte tenu de son histoire médicale, est-il possible d'envisager que lui-même considérerait sa potentielle transplantation comme non-nécessaire ?

Définition – Sens – Critique

Si l'on peut émettre des doutes sur le choix du terme, du fait du caractère d'inutilité qu'il sous-entend et si l'on voit, notamment à travers les données de la littérature sur le sujet, qu'une définition univoque n'est pas mince entreprise, quelques éléments définitionnels ressortent malgré tout, méritant qu'on s'y concentre un moment. La différence est effectuée entre le quantitatif et le qualitatif, la futilité quantitative étant liée à l'absence d'effet notoire sur le corps et la futilité qualitative, à l'absence de bénéfice. Là où le premier type de futilité est davantage mathématique (L. Schneiderman et N. Jecker décrivant la futilité quantitative par rapport à l'échec d'un traitement sur les 100 derniers cas), la seconde intègre la subjectivité, celle du patient tout comme celle du soignant. A cet égard, la distinction humienne entre « faits » et « valeurs » est parfois reprise pour tenter de clarifier la distinction de ces différents niveaux de futilité. Aussi, il apparaît que la mobilisation du concept de futilité pour tenter de décider de la mise en route ou non d'un geste médical, tend à considérer le patient dans sa globalité, et non ses seules réactions corporelles. Ainsi, par exemple, pourrait être considérées comme futiles la réanimation cardiovasculaire pour un certain type de patient, l'intubation ou la ventilation pour les personnes en comas végétatifs, la transplantation d'organes pour certaines catégories de patients, précisément car ces gestes n'accomplissent pas, dans la situation donnée, ce qu'ils sont censés réaliser. La question du bénéfice vient bien sûr interroger cela et ce, car il introduit les valeurs de tout un chacun, possiblement plurielles et pas toujours compatibles.

Contexte

Différents éléments de contexte sont à appréhender pour saisir les enjeux du concept de futilité et les raisons du débat qui peut exister autour. La réflexion sur le futile prend part, en premier lieu, aux questionnements autour de l'obstination déraisonnable (cf. l'ancienne et très mauvaise notion d'« acharnement thérapeutique »). Les considérations sur l'utilité d'un traitement se formaliseraient ainsi dans la réflexion autour de la futilité, permettant parfois de réguler les pratiques. Invoquer cette notion permettrait également de se libérer de l'idée que la médecine (et

le médecin avec) possède des pouvoirs et des obligations illimitées envers le patient. Cela implique de considérer deux autres éléments.

Premièrement, la futilité doit être pensée en conscience du contexte social ambiant, tendant à faire de la guérison le but premier de la médecine, oubliant ainsi la leçon hippocratique : « *Curing is not always possible* ». Cette amnésie est notamment liée aux multiples victoires de la médecine sur différentes maladies, suscitant ainsi chez certains des fantasmes d'immortalité. Mais aussi, dans le désir des familles de faire tout leur possible pour aider le proche en détresse, l'usage de la technologie et des moyens médicaux disponibles deviendrait un dernier témoignage d'amour et de soutien. Aussi, il faut avoir conscience que la déclaration de futilité est probablement marquée par ce contexte et que la réflexion sur le futile demanderait probablement qu'on puisse s'y extraire de façon à repenser les attentes au regard de la médecine.

Le deuxième élément à considérer est la peur exprimée par beaucoup d'une résurgence du pouvoir médical, sous sa forme paternaliste. Effectivement, le concept de futilité ne doit pas amener le soignant à imposer sa conception de la qualité de vie au patient et cette caractérisation de futilité doit être l'effet de deux parties et non d'une seule. D'autres peurs sont également exprimées, notamment celle qui ferait de la futilité un concept sournois pour réduire les coûts engagés par la médecine. Cela dit, il apparaît que le futile est dit futile en amont des considérations financières. Dans le cadre des transplantations d'organes, le contexte à considérer est davantage celui qui crie le manque de disponibilité de greffons, plutôt que la seule considération financière. Aussi, il convient de se demander si diriger quelqu'un ou non vers la liste d'attente fait intervenir cette prise en compte du contexte ou s'il s'agit d'une notion indépendante. Peut-être pourrions-nous émettre l'hypothèse que l'argument du contexte lié à la pénurie peut intervenir *in fine* dans la déclaration de futilité, mais derrière les considérations médicales relatives au patient.

Communication

Déclarer médicalement la futilité d'un traitement ne doit pas être une excuse pour ne pas communiquer avec le patient. Juger de la futilité d'un geste à entreprendre (descriptif), est une chose, décider de ne pas faire le geste (prescriptif), en est une autre ; au milieu, se trouve la relation au patient qui se doit d'être aussi transparente que possible, notamment par rapport au principe éthique du respect de l'autonomie. La déclaration de futilité devrait pouvoir résulter d'une concertation entre les différentes parties de la relation médicale (malade, proche, soignant), de façon à discuter autour de ce juste milieu que devrait pouvoir constituer la futilité, entre le « trop » de l'obstination déraisonnable et le « trop peu » de l'abandon du patient. Cet aspect est intéressant mais surtout primordial dans la mesure où il semble que l'information ne soit pas automatiquement délivrée, par exemple dans les centres de dialyse, par rapport à la possibilité d'être greffé du rein (d'un point de vue général et spécifiquement, de la greffe à partir d'un donneur vivant). Reste malgré tout la question de savoir si le médecin doit, au nom de l'idéal de transparence, présenter toutes les options thérapeutiques disponibles, même s'il sait pertinemment que toutes ne seront pas accessibles (comme l'accès à la greffe pour une certaine catégorie de patient). Tout dire et induire une espérance vaine ? Ou sélectionner l'information en fonction du possiblement réalisable ?

Incertitude

Le langage de la futilité fait intervenir celui des probabilités. Si ces dernières permettent de placer le curseur de chances d'avènement d'une situation, rendant possible la prévision, elles demeurent malgré tout un pari sur l'avenir et témoignent, malgré l'importance qu'on leur accorde, d'une part d'incertitude. La complexité du concept de futilité dérive en partie de cette incertitude, par ailleurs représentative de la pratique médicale en générale. *Uncertainty present at any level can make resolution of the situation very complex*. De l'état initial du patient aux conséquences possibles d'un traitement, la temporalité est source de changement rendant impossible la certitude. Par exemple, même si un patient ne peut accéder à la liste d'attente pour la greffe d'organe, à cause

de différents critères entraînant un risque trop élevé pour l'intervention, rien n'affirme pour autant que ce patient plutôt âgé et avec plusieurs « comorbidités » ne vivra pas bien et mieux avec son nouvel organe. Comment jauger du risque et comment établir des critères de choix à partir de cette évaluation, permettant par là même d'éviter le plus possible une perte de chances pour le patient ?

Bibliographie

Bibliographie réalisée par Elodie LEMOINE (espace éthique Rhône-Alpes) sur le thème de la futilité

Schneiderman LJ, Jecker NS, Jonsen AR. Medical futility: its meaning and ethical implications. *Annals of Internal Medicine* 1990;112:949-954.

Schneiderman LJ, Jecker NS. Futility in Practice. *Arch Intern Med*. 1993; 153(4):437-441.

Fruitful or futile: Intensive care nurses' experiences and perceptions of medical futility. *Australian Critical Care*. 2006; 19(1); 25-31

Halevy A, Neal RC, Brody BA. The Low Frequency of Futility in an Adult Intensive Care Unit Setting. *Arch Intern Med*. 1996; 156(1):100-104.

Jecker NS, Schneiderman LJ. An Ethical Analysis of the Use of 'Futility' in the 1992 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiac Care. *Arch Intern Med*. 1993; 153(19):2195-2198.

Halevy A, Brody BA. A Multi-institution Collaborative Policy on Medical Futility. *JAMA*. 1996; 276(7):571-574.

Curtis J, Park DR, Krone MR, Pearlman RA. Use of the Medical Futility Rationale in Do-Not-Attempt-Resuscitation Orders. *JAMA*. 1995; 273(2):124-128.

Frick S, Uehlinger D, Zuercher Zenklusen R. Medical futility: Predicting outcome of intensive care unit patients by nurses and doctors—A prospective comparative study. *Critical Care Medicine*. 2003; 31(2):456-461

Schneiderman LJ, Jecker NS, Jonsen AR. Medical Futility: Response to Critiques. *Ann Intern Med*. 1996; 125:669-674.

Callahan, D. Medical Futility, Medical Necessity: The-Problem-Without-A-Name. *Hastings Center Report*. 1991; 21: 30-35.

Jecker NS, Pearlman RA. Medical Futility: Who Decides? *Arch Intern Med*. 1992; 152(6):1140-1144.

Miles SH., Medical Futility. *The Journal of Law, Medicine & Ethics*. 1992; 20:310-315.

Schneiderman LJ, Faber-Langendoen K, Jecker NS. Beyond futility to an ethic of care. *The American Journal of Medicine* 1994;96(2):110-114

Laszlo A, Pautex S. La futilité en médecine gériatrique, un véritable enjeu. *La presse médicale*. 2002 ; 31(10): 446-448

Chevrolet JC. L'ordre « ne pas réanimer » en soins intensifs. Aspects éthiques et position du Conseil d'éthique clinique des hôpitaux universitaires de Genève (Suisse). *Réanimation*. 2003 ; 12:78-87

David-Souchot V. Limitations et arrêts de thérapeutique(s) active(s) pour les patients incompétents hospitalisés en service de réanimation adulte. *Éthique et responsabilité de l'équipe soignante. Droit, déontologie et soin.*, 2004 ; 4(4): 449-487

Annexe 7. Un parcours entre dialyse et transplantation

Un flux dans les deux sens

Le parcours des patients entre dialyse et transplantation montre des flux dans les deux sens.

Au cours de l'année 2013 (10) :

- 354 patients ont été greffés de manière préemptive, avant toute dialyse (12 % des transplantations);
- 2 720 sur 42 501 patients dialysés prévalents ont été greffés (6,3 % des patients dialysés) ;
- 1 057 sur 33 686 patients précédemment greffés ont dû retourner en dialyse suite à un greffon non fonctionnel, soit 3,1 % des patients greffés prévalents et 9 % des patients mis en dialyse en 2013. La moitié de ces patients avaient été transplantés depuis plus de 7,5 ans. 6 patients ont été retransplantés immédiatement (10).

Une durée de traitement très variable

La durée des traitements de suppléance est très variable selon les patients (10) :

- en 2013, l'ancienneté maximale de la dernière transplantation des malades prévalents transplantés était de 47,6 ans et la durée médiane était de 7 ans avec des disparités régionales (de 4,1 à 8,9 ans, $p < 0,0001$). 25 % des patients avaient été transplantés depuis moins de 3,1 ans, 25 % avaient été transplantés depuis 3,1 à 6,9 ans, 25 % l'avaient été depuis 6,9 à 12,9 ans et 25 % des patients depuis plus de 12,5 ans ;
- en 2013, l'ancienneté maximale sous dialyse des malades prévalents avec IRTT était de 47,5 ans, et la durée médiane était de 3,1 ans avec des disparités régionales (de 2,7 à 4,4 ans, $p < 0,0001$). 25 % des patients avaient été dialysés pendant moins d'1,3 an, 25 % pendant 1,3 à 3,1 ans, 25 % pendant 3,1 à 6,9 ans et 25 % avaient été dialysés pendant plus de 6,9 ans. Ces durées tiennent compte des sorties de dialyse (transplantation ou décès) et des retours en dialyse (retour après transplantation pour greffon non fonctionnel).

Un retour en dialyse pour 3,1 % des patients greffés

Les taux de survie du greffon rénal, calculés à partir des 48 829 patients greffés entre 1993 et 2013 étaient de (7) :

- 95,9 % IC_{95 %} [95,7 ; 96,1] à un mois de la transplantation ;
- 91,3 % IC_{95 %} [91,0 ; 91,5] à un an de la transplantation ;
- 79,5% IC_{95 %} [79,1 ; 79,9] à 5 ans de la transplantation ;
- 62,5 % IC_{95 %} [61,9 ; 63,0] à 10 ans de la transplantation ;
- 46,9 % IC_{95 %} [46,2 ; 47,6] à 15 ans de la transplantation.

Le taux de survie des greffons s'est significativement amélioré selon les cohortes de greffe, malgré un infléchissement observé entre les cohortes les plus récentes (7). En 2013, parmi les 1057 patients retournés en dialyse pour greffon non fonctionnel, 15,1 % des patients avaient été greffés depuis moins d'un an ($n = 160$) (10), ce qui représente 5,2 % de greffons perdus en 2013 parmi les patients greffés en 2012 (7).

Concernant les éléments connus avant l'inscription sur liste d'attente, le taux de survie des greffons varie significativement selon le nombre de transplantations successives, l'âge et l'immunisation du receveur, mais reste toutefois élevé, même dans les cas les plus défavorables (taux de survie du greffon à 5 ans > 60 %, sauf chez les patients de plus de 75 ans, pour lesquels ce taux, non censuré des décès, est de 53,9 % IC_{95 %} [46,9-60,3]) (7).

Annexe 8. Inscription sur liste d'attente : données internationales

► Zone Eurotransplant

Au 31/12/2013, 18 000 patients étaient inscrits sur la liste d'attente de transplantation rénale d'Eurotransplant, dont 11 120 patients de manière active (62 %) ; 10 757 attendent pour une transplantation de rein isolée. En 2013, 6 068 nouveaux patients ont été inscrits et 815 réinscrits (537).

En 2013, 47 % des inscrits actifs sont sur liste d'attente depuis moins d'un an, alors que 19 % attendent depuis 5 ans ou plus. Toutefois, l'attente depuis la dialyse est plus importante pour de nombreux patients en attente de transplantation de rein isolée : 515 patients ont été inscrits de manière préemptive (4,7 %) ; 21 % attendent depuis moins d'un an par rapport au début de la dialyse, 32,5 % attendent depuis plus de 5 ans (537).

En 2013, 567 patients sont décédés en attente de transplantation rénale ; 80 % d'entre eux (n=455) étaient considérés « inactifs » sur la liste d'attente. Par ailleurs, 376 patients ont été retirés de la liste pour état de santé devenu incompatible avec la transplantation (« *unfit to transplantation* »), alors que 68 ont été retirés car leur état de santé s'était amélioré (« *recovered* ») (537).

En 2013, 4 602 transplantations rénales ont été effectuées, dont 1 402 avec donneurs vivants (30,4 %). L'âge médian des patients transplantés a progressivement augmenté depuis 1997, passant de 45 ans en 1997 à 55 ans en 2013 (537).

L'étude la dynamique de la liste d'attente montre que celle-ci était en constante diminution pendant 10 ans, entre 2002 et 2012 (respectivement, 12 653 et 10 525 inscrits actifs, soit -17 %), mais a augmenté en 2013. Depuis 2010, est constatée une diminution du nombre de transplantations par donneurs décédés (n = - 522) que l'augmentation du nombre de transplantations avec donneurs vivants ne compense pas (n = + 136) (537).

► Zone Scandiatransplant

Au 31/12/2013, 1 828 patients étaient inscrits sur liste d'attente de transplantation rénale, dont 495 (27 %) inactifs. 1 344 nouveaux patients ont été inscrits en 2013, 74 sont décédés en attente de transplantation et 108 ont été définitivement retirés de la liste en 2013. Le nombre total de patients inscrits a augmenté de 11 % entre fin 2003 et fin 2013, avec une augmentation plus importante des patients inactifs (+ 20 %) (137).

Fin 2013, la durée moyenne d'attente entre l'inscription et la transplantation variait selon les pays entre 12 mois (Norvège) et 30 mois (Danemark)⁶³ (538).

En 2013, 1 102 transplantations rénales ont été effectuées (42 pmh), dont 347 (31 %) avec donneurs vivants (137).

► Espagne

Au 31/12/2013, 4 328 patients étaient inscrits sur liste d'attente de transplantation rénale (taux de patients inactifs non précisé). Le nombre total de patients inscrits a augmenté de 7 % entre fin 2003 et fin 2013. Toutefois, le nombre d'inscrits est en diminution depuis 2009, année lors de laquelle un pic à 4 552 inscrits avait été observé (146).

La durée moyenne d'attente entre l'inscription et la transplantation n'est pas précisée.

En 2013, 2 552 transplantations rénales ont été effectuées (46 pmh⁶⁴), dont 347 (15 %) avec donneurs vivants (146).

⁶³ Durées estimées à partir de données graphiques

► Royaume Uni

Au 31/03/2014, 8 620 patients étaient inscrits sur liste d'attente de transplantation rénale, dont 2 739 (32 %) sont inactifs (« *suspended* »). 2 804 nouveaux patients ont été inscrits entre le 1^{er} avril 2013 et le 31 mars 2014 ; 239 sont décédés en attente de transplantation, dont 24 inscrits dans l'année et 518 ont été définitivement retirés de la liste (raisons non précisées). Parmi les patients actifs, 23 % ont entre 60 et 69 ans et 8 % ont 70 ans et plus (151).

Au 31 mars 2014, le nombre total de patients inscrits actifs (n = 5 881) a diminué de 7% par rapport au 31 mars 2013 ; le taux de patients actifs en attente de transplantation rénale par habitant est en diminution, passant de 108 pmh fin 2011 à 92 pmh au 31 mars 2014 (Tableau 2) (151).

Toutefois, les délais d'attente après inscription restent importants : 19 % des patients sont greffés dans la première année d'inscription, 45 % dans les 3 ans et 64 % 5 ans après inscription (151). 23 % des transplantations de rein isolées sont réalisées chez l'adulte de manière préemptive (34 % en cas de donneur vivant, 15 % en cas de donneur décédé du fait des longues durées d'attente). Depuis 2006, la durée d'attente après inscription est prise en compte de manière plus importante dans les scores d'attribution des greffons (151).

Entre le 1^{er} avril 2013 et le 31 mars 2014, 3 032 transplantations rénales ont été effectuées (47,1 pmh), dont 1 091 (36 %) avec donneurs vivants (34% de donneurs vivants dans le programme adulte) (151). 23 transplantations supplémentaires ont été effectuées avec donneurs vivants pour des ressortissants ne vivant pas au Royaume-Uni.

⁶⁴ Ce taux de transplantation par rapport à la population générale est plus faible que le taux rapporté par le Conseil de l'Europe en 2011 (Tableau 2), ce qui rapprocherait l'activité de transplantation par habitant en Espagne de celle de la France.

Annexe 9. Délai d'accès à la transplantation rénale

Le délai d'accès à la transplantation est compris entre le moment où un traitement de suppléance devient indispensable (transplantation préemptive ou dialyse) et le moment de la transplantation effective. Entre 2002 et 2013, 18,1 % des nouveaux dialysés ont reçu une première transplantation de rein dans un délai médian de 16,2 mois après le démarrage de la dialyse (10). Dans cette cohorte de nouveaux patients débutant un traitement de suppléance, le temps nécessaire pour que la moitié des patients de moins de 60 ans soient greffés est de 43 mois (10).

Ce délai dépend du délai d'accès à la liste d'attente et du délai d'attente effective sur la liste.

Délai d'accès à la liste d'attente

Le délai d'accès à la liste d'attente dépend :

- du délai entre l'indication d'une transplantation préemptive ou la première dialyse et l'orientation vers une équipe de transplantation. Les États Généraux du Rein considèrent qu'il existe une forte hétérogénéité des pratiques concernant ce délai (50), mais celui-ci n'est pas connu à ce jour. Or, une orientation tardive du patient vers un néphrologue est associée à une moindre probabilité d'être inscrit sur liste d'attente (372) ;
- du délai d'initiation et de réalisation du bilan prétransplantation. Ce délai médian n'a pas été identifié dans la littérature (50).

Délai en cas de transplantation préemptive envisagée

Le délai médian entre le moment où les critères d'indication d'une transplantation préemptive sont présents (avant le début de dialyse) et l'inscription sur liste ne sont pas décrits dans la littérature.

Pour une minorité des patients avec IRCT, l'inscription sur liste se fera de manière préemptive, avant la première dialyse. En 2013, à partir de l'ensemble des 83 769 nouveaux patients pris en charge pour un traitement de suppléance dans une des 26 régions au cours de la période 2002-2013, la probabilité tout âge confondu d'être inscrit de manière préemptive pour un patient ayant une IRTT était de 3 % en 2013 (10). Pour les personnes de moins de 60 ans, cette probabilité est passée de 8,2 % IC_{95%} [6,9–9,7] en 2007 à 15,4 % [13,6 – 17,4] en 2010 (analyse hors Ile-de-France) (19) ; elle était de 14 % [13,5-14,5] en 2013 (cohorte 2002-2013, n = 22 423, Ile-de-France comprise) (10).

Délai en cas de dialyse débutée

Pour la majorité des patients qui ont été inscrits sur la liste d'attente entre 2002 et 2013, l'inscription sur liste a été réalisée après la première dialyse. Le délai médian entre la première dialyse et l'inscription sur liste pour les patients inscrits sur liste au moins une fois est de 6,8 mois, si l'on considère l'ensemble des nouveaux patients dialysés inscrits après leur première dialyse entre 2002 et 2013 (n = 19 519, soit 24 % des nouveaux patients dialysés entre 2002 et 2013, 26 régions incluses dont l'Ile-de-France) (10); le rapport de 2012 montrait que ce délai variait de 1 à 11 mois selon les régions, précisant que ces variations pouvaient être liées en partie aux différences de recul du registre selon les régions (95). La probabilité d'être inscrit après un an de dialyse est passée de 43,8 % en 2007 (cohorte restreinte à quelques régions) à 48,3 % en 2013 chez les nouveaux patients dialysés de moins de 60 ans (cohorte 2002-2013, 26 régions, n = 22 423) (10, 19).

En 2013, le temps nécessaire pour que 50 % des 22 423 nouveaux dialysés âgés de moins de 60 ans soient inscrits sur la liste d'attente était de 13 mois (10).

Ce délai médian est plus court pour les patients transplantés. En 2013, à partir de l'analyse de la situation des 12 916 patients transplantés au moins une fois au cours de la période 2002-2013 dans les 26 régions françaises (transplantations préemptives incluses), le temps médian entre la

première dialyse et l'inscription sur liste d'attente était de 4,6 mois au niveau national, variant entre moins d'un mois et 11 mois selon les régions (10).

Délai d'attente sur la liste avant transplantation

Le délai d'attente effective sur liste d'attente, avant proposition d'un greffon compatible et accepté, contribue au délai d'accès à la transplantation. Ce délai d'attente peut comporter une période plus ou moins longue de mise en attente pour contre-indication temporaire, potentiellement source d'inégalité à l'accès à la transplantation (50). Si l'on considère l'ensemble de la cohorte des 12 916 patients transplantés au moins une fois au cours de la période 2002-2013 dans les 26 régions françaises (transplantations préemptives incluses), le délai médian d'attente sur liste était de 7,3 mois au niveau national, variant de 3,2 à 13,9 mois selon les régions. Pour cette même cohorte de patients transplantés, le délai médian entre le démarrage du traitement de suppléance et la date de greffe était de 16,2 mois, variant de 3,4 mois à 23,4 mois selon les régions (10).

Toutefois, ces délais sont plus longs pour les patients inscrits entre 2009 et 2014 (7). Pour ces derniers, le délai médian entre l'inscription sur la liste et la transplantation était de 27,6 mois. Toutefois, si l'on ne tient compte que des patients actifs sur la liste, la durée d'attente au-delà de laquelle 50 % des patients inscrits (hors contre-indication temporaire) sont greffés n'est plus que de 17,9 mois (7). Après 24 mois d'attente, les malades inscrits entre 2011 et 2014 ont 43 % de chances d'être greffés et 5 % de risques de décès en attente (7).

Le rapport 2013 (18) permettait d'observer des différences interrégionales importantes sur le délai médian d'attente sur liste entre les régions de province en métropole (min : 10 mois, max : 32) et entre ces régions et l'Île-de-France ou les DOM-TOM (min : 33 mois, max : 57 mois). Les écarts interrégionaux se creusent d'année en année. Toutefois, le rapport d'activité de transplantation rénale publié par l'Agence de la biomédecine rappelle que l'interprétation de ces différences brutes doit rester prudente, dans la mesure où des variations importantes sont également observées entre les régions concernant l'incidence de l'IRCT et les caractéristiques des patients, notamment en termes de comorbidités ; par ailleurs, la constatation d'un pourcentage élevé de patients greffés à un an ou deux ans ne signifie pas un meilleur accès à la greffe des patients en insuffisance rénale chronique, notamment si le taux d'inscriptions des patients sur liste d'attente est faible (7).

Le délai médian entre l'inscription et la transplantation est significativement associé au groupe sanguin, aux caractéristiques HLA (délai médian > 33 mois pour les groupes B et O et les patients immunisés en 2013) et à l'âge du patient (délai médian ≤ 16 mois pour les patients de 20 ans ou moins et les patients de 66 ans ou plus) (18).

Annexe 10. Profils des patients inscrits ou non sur la liste d'attente nationale

Profils des patients inscrits

Les patients inscrits sur liste d'attente sont en moyenne de 20 ans plus jeunes que l'ensemble des patients en IRTT ; l'âge moyen en 2014 des patients inscrits était de 52,6 ans (7) ; alors qu'il est de 67,8 ans pour les patients prévalents dialysés en 2013 (âge médian 70,3 ans) (10).

Toutefois, en 2014, 20 % des nouveaux inscrits sur la liste avaient plus de 65 ans (9,8 % entre 66 et 69 ans, 6,6 % entre 70 et 74 ans et 3,4 % de 75 ans et plus (7). En 2013, 35,6 % des nouveaux inscrits sur la liste avaient plus de 60 ans (10), pour 30,1 % en 2011 (cohorte hors Ile-de-France en 2011) (19). Trois régions avaient plus de 40 % de patients inscrits de plus de 60 ans (Aquitaine, Centre, Provence-Alpes-Côtes d'Azur) (10).

Les principales néphropathies d'origine pour les nouveaux patients inscrits en 2014 étaient liées à (7) :

- une glomérulonéphrite chronique : 20,7 % des patients inscrits ;
- une origine inconnue ou indéterminée : 17,8 % ;
- un diabète insulino-dépendant : 13,9 % (de type 1 : 4,9 % ; de type 2 : 9 %) ;
- une polykystose rénale : 14,0 % ;
- une néphropathie interstitielle chronique : 9,9 %.

En 2013, 85 % des patients inscrits étaient domiciliés dans la région d'inscription. Cette proportion varie selon les régions (min : 60 % en Guadeloupe ; max : 98 % en Nord-Pas-de-Calais) (10). Une étude effectuée à partir de 14 732 patients inscrits sur la liste d'attente entre 2004 et 2008 a montré que 98,4 % des personnes inscrites résidaient en France (156).

Critères de non inscription sur la liste

Les caractéristiques précises des causes de non inscription ne sont pas connues.

74,2 % (contre 82 % en 2011) des motifs de non inscription sur liste d'attente chez les personnes en cours de dialyse en 2013 sont considérés comme des contre-indications médicales (de 28 % chez les 18-39 ans, à 86 % chez les plus de 70 ans) (10, 19) ; le type de contre-indication n'est pas détaillé dans le registre REIN. La cohorte 2011 ne comprenait pas l'Ile-de-France.

En 2013, les autres motifs de non inscription sur la liste correspondent :

- à un bilan prétransplantation en cours (11 % des motifs de non inscription) ;
- à d'autres motifs non précisés de non inscription (8,1 % des motifs de non inscription) ;
- au refus du patient, ou de son représentant légal (6,7 % des motifs de non inscription ; de 1,3 % chez les plus de 70 ans à 14,7 % chez les patients de 40-59 ans).

L'Agence de la biomédecine envisage une enquête déclarative complémentaire sur les causes de non inscription pour les patients en dialyse depuis plus de 18 mois et jamais inscrits.

Afin d'évaluer la proportion de patients adultes, dialysés depuis plus de 18 mois et jamais inscrits sur liste d'attente alors qu'ils ne présentent pas de comorbidité, les données suivantes, non publiées, ont été transmises par l'Agence de la biomédecine.

Au 31/12/2012, 40 885 patients étaient présents en dialyse en France, dont 29 337 âgés de 18 ans ou plus étaient inscrits sur le registre REIN depuis plus de 18 mois.

Parmi eux, 8 255 présentaient l'un des facteurs d'exclusion suivants : présence d'un cancer actif, d'une artérite des membres inférieurs stade 3-4, d'un trouble du comportement, d'une

oxygénothérapie, d'une insuffisance cardiaque stade 3-4, d'une cirrhose de stade Child B ou C, ou d'un accident vasculaire cérébral avec hémiplégié.

Ainsi, la population incluse pour cette extraction du registre REIN est de 21 082 patients dont 8 035 ont été inscrits au moins une fois sur la liste d'attente et 13 047 (61,9 %) n'ont jamais été inscrits. Parmi eux, au moins 2 206 ne présentent aucune comorbidité associée (Tableau 11.).

Tableau 11. Nombre de patients dialysés depuis plus de 18 mois, jamais inscrits sur liste nationale d'attente de transplantation, avec ou sans comorbidité(s) au 31 décembre 2012 en France

Tranche d'âge	Nombre de patients dialysés inclus*	Non inscrits n (% de la tranche d'âge)	Non inscrits, avec comorbidités* n	Non inscrits sans comorbidité* n (% de la tranche d'âge)	Non inscrits comorbidité non calculable* n
18-44 ans	2424	406 (16,7 %)	200	149 (6,1 %)	57
45-64 ans	6419	2099 (32,7 %) 24 %	1544	417 (6,5 %)	138
65-74 ans	4180	2827 (67,6 %)	2262	431 (10,3 %)	134
75-84 ans	5888	5552 (94,3 %)	4407	843 (14,3 %)	302
85 ans ou +	2169	2163 (99,7 %)	1675	366 (16,9 %)	123
Total	21 080	13 047	10 088	2 206	754

* Critères d'inclusion : âge > 18 ans, dialysé depuis plus de 18 mois. Critères d'exclusion : présence d'un cancer actif, d'une artérite des membres inférieurs stade 3-4, d'un trouble du comportement, d'une oxygénothérapie, d'une insuffisance cardiaque stade 3-4, d'une cirrhose de stade Child B ou C, d'un accident vasculaire cérébral avec hémiplégié

* Avec comorbidités : le patient dialysé, non inscrit, présente une comorbidité (parmi 11) ou un handicap (parmi 3) ou une incapacité totale à la marche ou un indice de masse corporelle (IMC) < 18,5 ou > 35.

* Sans comorbidité : le patient dialysé, non inscrit, ne présente aucune des situations ci-dessus.

* non calculable car au moins une donnée manquante

Critères de retrait/de sortie de la liste d'attente

En dehors des sorties de liste dans les 24 heures suivant la transplantation, plusieurs cas de figure peuvent entraîner le retrait d'un patient inscrit sur liste d'attente (n = 527 en 2014) (7, 98):

- le décès avant transplantation (n = 257 en 2014 sur 15 470 candidats en attente sur l'ensemble de l'année 2014) ;
- l'aggravation de l'état de santé avec apparition de contre-indications définitives à la transplantation (n = 159) ;
- l'amélioration de l'état de santé ne justifiant plus l'indication de la transplantation ;
- le refus secondaire du patient d'envisager une transplantation.

Annexe 11. Disparités observées concernant l'inscription des patients sur la liste nationale d'attente

En France, comme dans de nombreux pays (158), la probabilité d'être inscrit pour la première fois sur la liste d'attente d'une transplantation rénale ainsi que les délais d'attente entre le début de la dialyse ou la première consultation en vue d'une transplantation et l'inscription effective sur liste d'attente est fortement liée à l'âge, au profil clinique, au genre et à la région d'inscription (10, 19, 20).

Concernant les disparités territoriales, l'analyse du rapport 2013 du registre REIN (10) ne permet pas d'identifier les disparités toutes choses égales par ailleurs. Ainsi, certaines disparités territoriales pourraient être liées à des différences de profils cliniques des patients et non à des différences de stratégies d'inscription sur la liste.

Disparités selon l'âge

Tout profil clinique confondu (cohorte des nouveaux patients débutant la dialyse entre 2002 -2013, 26 régions, n = 81 144), la probabilité d'être inscrit, tout âge confondu *versus* âge inférieur à 60 ans, était de (10) :

- 5 % *versus* 14 % au démarrage de la dialyse (malades inscrits en intention de transplantation préemptive) ;
- 18 % *versus* 48 % à 1 an de la première dialyse ;
- 26 % *versus* 67 % à 3 ans de la première dialyse ;
- 28 % *versus* 72 % à 7 ans de la première dialyse.

Chez les 10 857 nouveaux patients âgés de 70 à 75 ans, ces probabilités sont de 0,4 % au démarrage de la dialyse, de 4 % à 12 mois, de 7 % à 36 mois et de 8 % à 84 mois (10).

Cette probabilité était plus faible en 2011, mais la cohorte ne comprenait pas les patients d'Ile-de-France (19).

Le taux d'inscription 7 ans après le début de la dialyse est de 27,9 % tous âges et profils confondus ; il atteint 89,3 % pour les personnes entre 18 et 39 ans, 65,6 % pour les patients entre 40 et 59 ans, 32,3 % pour les patients de 60 à 69 ans et 2,6 % pour les patients de plus de 70 ans (10).

Certaines disparités régionales d'inscription pourraient être liées à des différences d'âge parmi les patients prévalents, selon leur région. L'âge médian des patients prévalents en dialyse est de 70,3 ans sur le plan national, mais les patients d'Ile-de-France ou des départements d'Outre-Mer sont nettement plus jeunes, avec des médianes inférieures de 4 à 12 ans par rapport à la médiane nationale (10).

Disparités selon le genre

En France, comme dans d'autres pays, le fait d'être une femme est associé à un accès plus limité à la liste d'attente, après ajustement sur l'âge, les comorbidités et l'activité professionnelle (OR = 0,69 IC_{95%} [0,62 ; 0,78]) et à une attente plus longue sur liste d'attente, toutes choses égales par ailleurs (HR = 0,89 IC_{95%} [0,84 ; 0,95]) (20). Les raisons de ces disparités ne peuvent être expliquées par le taux légèrement supérieur de femmes qui refusent la transplantation comparativement aux hommes (5,8 % chez les femmes de moins de 60 ans *versus* 4,4 % chez les hommes de moins de 60 ans). Les disparités liées au genre sont plus marquées dans l'ouest et le nord-ouest de la France et ne sont pas retrouvées dans les régions de l'est (20, 539).

Disparités selon le diabète ou autres profils cliniques

La proportion tout âge confondu de patients diabétiques accédant en France à la liste d'attente n'est pas précisée dans le dernier rapport du registre REIN (10). Elle est, en revanche, précisée par tranche d'âge et selon le type de diabète qui influence significativement le taux d'inscriptions entre 40 et 59 ans. Les taux d'inscriptions étaient plus faibles de plusieurs points en 2011, mais la cohorte analysée n'incluait pas l'Île-de-France (19).

Les patients de moins de 40 ans ayant un diabète de type 1 (n = 604) ont une probabilité plus faible d'être inscrits que les patients ayant entre 18 et 39 ans, toute pathologie confondue. Leur probabilité d'être inscrits sur la liste était de (10) :

- 12,9 % IC₉₅ % [10,4- 15,7] (<40 ans, diabète de type 1) *versus* 16,8 % [15,8- 17,9] (tout patient de 18 à 39 ans) au démarrage de la dialyse (malades inscrits de manière préemptive) ;
- 51,6 % [47,4- 55,6] vs 65,1 % [63,7- 66,5] à 1 an de la première dialyse ;
- 74,9 % [70,8- 78,5] vs 84,4 % [83,2- 85,4] à 3 ans de la première dialyse ;
- 81,5 % [77,3- 84,9] vs 89,3 % [88,2- 90,3] à 7 ans de la première dialyse.

Les patients entre 40 et 59 ans avec un diabète de type 2 ont une probabilité plus faible d'être inscrits que les patients de même âge avec diabète de type 1 ou que tout patient de même âge (10) :

- 4,4 % (diabète de type 2) *versus* 11,5 % (diabète de type 1) *versus* 13 % (tout patient de même âge) au démarrage de la dialyse (malades inscrits de manière préemptive) ;
- 22,5 % vs 36,2 % vs 42,3 % à 1 an de la première dialyse ;
- 39,5 % vs 53,8 % vs 60,1 % à 3 ans de la première dialyse ;
- 44,5 % vs 57,5 % vs 65,6 % à 7 ans de la première dialyse.

Les patients diabétiques âgés de plus de 60 ans ont un accès limité à la liste d'attente (8 % des patients diabétiques de type 2, 10 % des patients diabétiques de type 1 de plus de 60 ans) (10), possiblement lié aux comorbidités associées

Une étude réalisée en Lorraine avait également montré que certaines comorbidités sont des facteurs indépendants associés à une non inscription sur liste d'attente nationale : pathologies psychiatriques, maladies cardio-vasculaires, diabète, antécédents de cancer et maladies respiratoires (416).

Disparités selon les régions

Le taux d'inscription sur la liste d'attente varie de manière significative d'une région à l'autre, même pour les patients de moins de 60 ans (10).

Ainsi, pour les nouveaux patients de moins de 60 ans, en IRTT, suivis dans le registre REIN entre 2002 et 2013 (n = 22 423, 26 régions), le taux d'inscription préemptive varie en métropole entre 6,5 % IC₉₅ % [5,5-7,7] dans le Nord et 25,2 % [18,5- 32,4] en Franche Comté, pour un taux d'inscription sur le plan national de 14 % IC₉₅ % [10,7- 11,7] (10). Ces taux étaient plus faibles en 2011, mais l'analyse ne comprenait pas l'Île-de-France (19).

Après un an de dialyse, le taux d'inscription varie entre 34 % IC₉₅ % [29,7-38,3] en Alsace et 64 % IC₉₅ % [55,3-71,4] en Franche Comté (10).

Les taux d'inscription préemptive ou non les plus faibles se situent en Guyane, en Martinique et à la Réunion (10).

L'analyse du rapport 2013 du registre REIN (10) ne permet pas de comparer ces taux après ajustement sur l'âge ou sur les comorbidités, ces différences d'inscriptions pouvant être liées aux

profils cliniques différents des patients selon les régions et non à des stratégies différentes d'inscription.

Les disparités existantes en matière d'inscription entre les patients en IRCT et dialysés originaires des DOM-TOM comparativement aux patients métropolitains ont été étudiées sur 3 années entre 1997 et 2000 (540). Ces données, déjà anciennes, montraient une prévalence de l'IRCT, plus élevée dans les DOM-TOM que la prévalence nationale. Par rapport à l'incidence annuelle nationale en liste d'attente (36,0 pmh), celles des régions Antilles-Guyane étaient similaires (36,8 à 43,0 pmh), celles des TOM du Pacifique étaient très faibles (7,7 et 18,1 pmh), et celles de la Réunion, qui disposait d'une équipe de greffe, beaucoup plus élevées (77,5 pmh) (540).

Les données actualisées par région peuvent être consultées dans le registre REIN annuel. En 2013, les patients inscrits sur liste d'attente dans les DOM-TOM représentaient 17 % des patients prévalents en IRCT, contre 24,6 % en métropole. Certaines régions ultra-marines ont des proportions similaires à la métropole (Guadeloupe : 24,7 % ou proche : Martinique 17,6 % et Guyane 18,9 %, alors que les régions de l'Océan Indien ou de l'Océan pacifique ont moins de 10 % de patients inscrits (10).

Disparités selon le type d'établissement

L'ensemble des disparités régionales ne sont pas spécifiques à la France et pourraient également être liées au modèle de système de santé (modèle beveridgien *versus* modèle mixte) (15). L'une des hypothèses avancées pour expliquer ces disparités est le caractère potentiellement concurrentiel entre les activités de dialyse et de transplantation (15, 539). Une étude réalisée en France par l'Agence de la biomédecine et le groupe de travail « Accès à la greffe » a confirmé que, toutes choses égales par ailleurs, les patients suivis en centre de dialyse privé à but non lucratif ont une probabilité plus élevée (HR = 1,26 ; IC_{95 %} 1,1–1,4) d'être inscrits comparativement aux patients suivis en centre hospitalier public non universitaire (catégorie de référence, HR = 1). En revanche, il n'y a pas de différence significative selon les autres catégories d'établissements, centre hospitalier universitaire (HR = 1,03 ; IC_{95 %} [0,9–1,2]) ou privé à but lucratif (HR = 0,91 ; IC_{95 %} [0,8-1]) (161).

Annexe 12. Score BODE

Le score BODE est score établi à partir de 4 critères prédictifs de mortalité : B (*body-mass index*), O (*degree of airflow obstruction*) D (*dyspnea*) et E (*exercise capacity*). Cette échelle de 0 à 10 permet de prédire la mortalité à 4 ans (486).

Points du score BODE	0	1	2	3
IMC (kg/m ²)	> 21	≤ 21		
VEMS (% théorique)	≥ 65	50-64	36-49	≤ 35
Score du questionnaire MRC modifié	0-1	2	3	4
Test de marche de 6 minutes (m)	≥ 350	250-349	150-249	≤ 149

Questionnaire modifié du *Medical Research Council*

Stades	Dyspnée
0	je ne suis essoufflé que pour un effort important
1	je suis essoufflé lorsque je me presse en terrain plat ou lorsque je monte une petite cote
2	je marche plus lentement que les personnes de mon âge, en terrain plat, à cause de mon essoufflement ou je dois m'arrêter pour respirer lorsque je marche à mon propre pas en terrain plat
3	je m'arrête pour respirer après avoir marché environ 100 m ou après quelques minutes en terrain plat
4	je suis trop essoufflé pour sortir de chez moi ou je suis essoufflé quand je m'habille ou me déshabille

Points (score BODE)	0-2	3-4	5-6	7-10
Taux de mortalité à 4 ans (%)	15	30	40	80

Références

1. Haute Autorité de Santé. L'évaluation des aspects éthiques à la HAS. Guide méthodologique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2013.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-05/evaluation_des_aspects_ethiques_a_la_has.pdf
2. Haute Autorité de Santé. Maladie rénale chronique de l'adulte. Guide du parcours de soins. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2012.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcours_de_soins_mrc_web.pdf
3. Stengel B. L'insuffisance rénale chronique : une épidémie ? Presse Med 2011;40:1020.
4. Noël D, Landais P. Epidémiologie de la maladie rénale chronique. Rev Prat 2012;62:30-42.
5. International Society of Nephrology. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl 2013;3(1).
6. Danion-Grilliat A, Hentz JG, Oursel O, Meyer N. "Une jeune pousse sur un vieux tronc..." A propos des sources d'informations des patients greffés. Dans: Thiel MJ, ed. Donner, recevoir un organe. Droit, dû, devoir. Strasbourg: Presses Universitaires de Strasbourg; 2009. p. 238-45.
7. Agence de la biomédecine. Le rapport médical et scientifique du prélèvement : greffe rénale. Saint-Denis La Plaine: AB; 2015.
<http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2014/donnees/organes/06-rein/pdf/rein.pdf>
8. Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés. Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses 2 juillet 2015. Propositions de l'Assurance Maladie pour 2016. Rapport au ministre chargé de la Sécurité sociale et au Parlement sur l'évolution des charges et des produits de l'Assurance Maladie au titre de 2016 (loi du 13 août 2004). Paris: CNAMTS; 2015.
9. Agence de la biomédecine. Greffe d'organes : données générales et méthodes. Quelques chiffres clés et leur contexte Saint-Denis La Plaine: ABM; 2015.
<http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2014/donnees/organes/02-organes/pdf/methodes.pdf>
10. Agence de la biomédecine. Registre français des traitements de suppléance de l'insuffisance rénale chronique. Rapport annuel 2013 Réseau épidémiologie information néphrologie. Saint-Denis La Plaine: ABM; 2015.
http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_rein2013.pdf
11. Haute Autorité de Santé. Évaluation médico-économique des stratégies de prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale en France. Volet : analyse des possibilités de développement de la transplantation rénale en France [Synthèse et recommandations]. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2012.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-09/synthese_irct_volet_greffe_vf.pdf
12. Agence de la biomédecine. Le plan greffe 2012-2016. Saint-Denis La Plaine: ABM; 2012.
http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/2012_plan_greffe_vdef2.pdf
13. Ministère du travail de l'emploi et de la santé, Direction générale de l'offre de soins, Direction de la sécurité sociale. Instruction n° DGOS/R3/DSS/MCGR/ 2012/52 du 27 janvier 2012 relative au Programme de gestion du risque sur l'insuffisance rénale chronique terminale (GDR-IRCT). Bulletin Officiel 2012;3(15 avril).
14. Ministère des affaires sociales et de la santé, Direction générale de l'offre de soins, Sous-direction de la régulation de l'offre de soins. Instruction n°DGOS/R3/2013/299 du 12 juillet 2013 relative aux schémas interrégionaux d'organisation des soins des activités de greffes d'organes et de greffes de cellules hématopoïétiques. Paris: DGOS; 2013.
http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2013/07/cir_37285.pdf
15. Haute Autorité de Santé. Évaluation médico-économique des stratégies de prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale en France. Volet : analyse des possibilités de développement de la transplantation rénale en France [argumentaire]. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2012.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-09/argu_irct_volet_greffe_vf.pdf
16. Haute Autorité de Santé, Agence de la biomédecine. Evaluation médico-économique des stratégies de prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale en France [argumentaire]. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2014.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-11/argumentaire_irct_vf_2014-11-06_19-21-13_876.pdf

17. Hiesse C. Epidémiologie de la transplantation rénale en France. *Encycl Méd Chir Néphrologie* 2011;18-025-C-10.
18. Agence de la biomédecine. Le rapport médical et scientifique du prélèvement : greffe rénale - 2013. Saint-Denis La Plaine: ABM; 2014.
<http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2013/donnees/organes/06-rein/synthese.htm>
19. Agence de la biomédecine. Registre français des traitements de suppléance de l'insuffisance rénale. Rapport annuel 2011. Réseau épidémiologie et information en néphrologie Saint-Denis La Plaine: ABM; 2012.
http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_reinvdef.pdf
20. Rein registry, Couchoud C, Bayat S, Villar E, Jacquelinet C, Ecochard R. A new approach for measuring gender disparity in access to renal transplantation waiting lists. *Transplantation* 2012;94(5):513-9.
21. Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé, Alperovitch A, Beaufils F, Benmakhlouf A, Cazalot S, Dickel AM, *et al.* Questions d'éthique relatives au prélèvement et au don d'organes à des fins de transplantation. Avis n° 115. Paris; 2011.
http://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/publications/avis_115.pdf
22. Courtney AE, Maxwell AP. The challenge of doing what is right in renal transplantation: balancing equity and utility. *Nephron Clin Pract* 2009;111(1):c62-c7.
23. Sainsaulieu Y, Sambuc C, Logerot H, Bongiovanni I, Couchoud C. Coût d'un greffon rénal : calcul médico-économique des montants remboursés par l'Assurance maladie pour financer les étapes préalables et périphériques à la transplantation rénale. *Nephrol Ther* 2014;10(4):228-35.
24. Huriet C. Ethique et néphrologie. *Nephrol Ther* 2012;8(2):113-5.
25. Kim SJ, Gordon EJ, Powe NR. The economics and ethics of kidney transplantation: perspectives in 2006. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006;15(6):593-8.
26. Fleischhauer K, Hermerén G, Holm S, Honnefelder L, Kimura R, Quintana O, *et al.* Comparative report on transplantation and relevant ethical problems in five European countries, and some reflections on Japan. *Transpl Int* 2000;13(4):266-75.
27. Council on Ethical and Judicial Affairs, American Medical Association. Ethical considerations in the allocation of organs and other scarce medical resources among patients. Council on Ethical and Judicial Affairs, American Medical Association. *Arch Intern Med* 1995;155(1):29-40.
28. Organisation mondiale de la santé. Principes directeurs de l'OMS sur la transplantation de cellules, de tissus et d'organes humains. Genève: OMS; 2010.
http://www.who.int/transplantation/Guiding_Principles_Transplantation_WHA63.22fr.pdf
29. Conseil de l'Europe. Protocole additionnel à la Convention sur les Droits de l'Homme et la Biomédecine relatif à la transplantation d'organes et de tissus d'origine humaine. Strasbourg: Conseil de l'Europe; 2002.
<http://conventions.coe.int/Treaty/fr/Treaties/Html/186.htm>
30. Danion-Grilliat A. Le corps reconstruit : une place pour le sujet ? Dans: Collange JF, ed. *Ethique et transplantation d'organes*. Paris: Ellipses; 2000. p. 76-89.
31. Memmi D. La greffe : quand l'autre est dans l'organe. Dans: *La revanche de la chair. Essai sur les nouveaux supports de l'identité*. Paris: Seuil; 2014. p. 65-81.
32. Desseix A, Merville P, Couzi L. Analyse des représentations de l'hémodialyse et de la transplantation chez les patients insuffisants rénaux chroniques : une approche anthropologique. *Nephrol Ther* 2010;6(2):111-20.
33. Beauchamp TL. Methods and principles in biomedical ethics. *J Med Ethics* 2003;29(5):269-74.
34. Alexander GC, Sehgal AR. Why hemodialysis patients fail to complete the transplantation process. *Am J Kidney Dis* 2001;37(2):321-8.
35. Mamzer-Bruneel MF, Laforêt EG, Kreis H, Thervet E, Martinez F, Snanoudj R, *et al.* Aspects éthiques de la transplantation rénale (donneurs et receveurs). *Nephrol Ther* 2012;8(7):547-56.
36. Arrêté du 19 septembre 2011 pris en application des articles R. 1211-14 et R. 1211-21 relatif aux conditions d'utilisation d'organes ou de cellules provenant de donneurs porteurs de marqueurs du virus de l'hépatite B. *Journal Officiel* 2011;1 octobre.
37. Agence de la biomédecine, Direction générale médicale et scientifique de l'agence de la biomédecine, Antoine C, Mourey F. Conditions à respecter pour réaliser des prélèvements d'organes sur des donneurs décédés après arrêt circulatoire de la catégorie III de Maastricht dans un établissement de santé. Saint-Denis La Plaine: ABM; 2014.
http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/guideddacmiiioct2014_abm.pdf

38. Agence de la biomédecine. Convention relative à l'activité de prélèvement d'organes sur personnes décédée après arrêt circulatoire de la catégorie III de Maastricht. Saint-Denis La Plaine: ABM; 2014.

39. Caillé Y, Doucin M. Les conceptions présidant à l'organisation du prélèvement d'organes et de la greffe en France, au Canada et aux Etats-Unis. *Nephrol Ther* 2011;7(1):59-66.

40. Haute Autorité de Santé. Patient et professionnels de santé : décider ensemble. Concept, aides destinées aux patients et impact de la "décision médicale partagée". Saint-Denis La Plaine: HAS; 2013.

http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1671523/fr/patient-et-professionnels-de-sante-decider-ensemble

41. de Ortúzar MG. Ethics and quality of life of kidney transplant patient. *Transplant Proc* 2001;33(1-2):1913-6.

42. Stack AG, Martin DR. Association of patient autonomy with increased transplantation and survival among new dialysis patients in the United States. *Am J Kidney Dis* 2005;45(4):730-42.

43. Fisher MS. Psychosocial evaluation interview protocol for pretransplant kidney recipients. *Health Soc Work* 2006;31(2):137-44.

44. Jonsen AR. The god squad and the origins of transplantation ethics and policy. *J Law Med Ethics* 2007;35(2):238-40.

45. Kierans C. Anthropology, organ transplantation and the immune system: resituating commodity and gift exchange. *Soc Sci Med* 2011;73(10):1469-76.

46. Krakauer H, Bailey RC, Lin MJ. Beyond survival: the burden of disease in decision making in organ transplantation. *Am J Transplant* 2004;4(10):1555-61.

47. Harrison EM, Oniscu GC, Forsythe JL. Equity of access to kidney transplantation: to what extent should international guidelines differ? *Transplantation* 2012;94(7):669-70.

48. Agence de la biomédecine. La répartition et l'attribution des organes en France : quelles règles ? Délibération n°2011-CO-37. Conseil d'orientation séance du vendredi 24 juin 2011. Saint-Denis La Plaine: ABM; 2011.

http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/deliberation_24062011.pdf

49. Renaloo. Etats généraux du rein. Les voix des patients. Les résultats de l'enquête ; 2013.

<http://www.renaloo.com/images/stories/EGR/enquete/EGR%202013%20-%20Rapport%20Enquete%20Final%20LQ.pdf>

50. Etats généraux du rein, Société de néphrologie, Société de néphrologie pédiatrique, Société francophone de dialyse, Société francophone de transplantation, Association française d'urologie, *et al.* Les états généraux du rein. Maladies rénales. Paris: Renaloo; 2013.

<http://www.renaloo.com/images/stories/EGR/rapport%20final.pdf>

51. Omnell Persson M, Persson Nils H, Broström L, Hermerén G. With a limited number of kidneys, who should be placed on the waiting list ? Dans: Weimar W, Bos MA, Busschbach JJV, ed. Organ Transplantation: ethical, legal and psychological aspects. Expanding the european platform. Lengerich: PABST Science Publishers; 2011.

52. Mamzer-Bruneel MF. Analyse critique des pratiques cliniques et de recherche dans le champ de la transplantation rénale : enjeux éthiques. Paris: Université Paris Descartes - Faculté de Médecine; 2008.

53. Piccoli GB, Soragna G, Putaggio S, Burdese M, Longo P, Rinaldi D, *et al.* How many organs should one patient receive? The ethics of transplantation in the medical school. *Transplant Proc* 2004;36(3):444-5.

54. Stevens KK, Woo YM, Clancy M, McClure JD, Fox JG, Geddes CC. Deceased donor transplantation in the elderly--are we creating false hope? *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(7):2382-6.

55. Corbett C, Armstrong MJ, Parker R, Webb K, Neuberger JM. Mental health disorders and solid-organ transplant recipients. *Transplantation* 2013;96(7):593-600.

56. Zamperetti N, Bellomo R, Piccinni P, Ronco C. Reflections on transplantation waiting lists. *Lancet* 2011;378(9791):632-5.

57. Baskin-Bey ES, Nyberg SL. Matching graft to recipient by predicted survival: can this be an acceptable strategy to improve utilization of deceased donor kidneys? *Transplant Rev (Orlando)* 2008;22(3):167-70.

58. Dion-Labrie M, Fortin MC, Hébert MJ, Doucet H. The use of personalized medicine for patient selection for renal transplantation: physicians' views on the clinical and ethical implications. *BMC Med Ethics* 2010;11:5.

59. Petrini C. Preemptive kidney transplantation: ethical issues. *Ann Ist Super Sanita* 2009;45(2):173-7.

60. Delmonico FL, Tolkoff-Rubin N, Auchincloss H, Farrell ML, Fitzpatrick DM, Saidman S, *et al.* Second renal transplantations. Ethical issues clarified by outcome; outcome enhanced by a reliable crossmatch. *Arch Surg* 1994;129(4):354-60.
61. Kuczewski M, Seiden DJ, Frader J, Gatter R, Rhodes R. Retransplantation and the "noncompliant" patient. *Camb Q Healthc Ethics* 1999;8(3):375-81.
62. Huesch MD. One and done? Equality of opportunity and repeated access to scarce, indivisible medical resources. *BMC Med Ethics* 2012;13:11.
63. Transplantation Society of Australia and New Zealand. Organ Transplantation from deceased donors: consensus statement on eligibility and allocation protocols. Sydney: Australian Government; Organ and Tissue Authority; 2014. http://www.tsanz.com.au/downloads/ConcensusStatementV1.38Jan2014_000.pdf
64. Cassuto JR, Reese PP, Sonnad S, Bloom RD, Levine MH, Olthoff KM, *et al.* Wait list death and survival benefit of kidney transplantation among nonrenal transplant recipients. *Am J Transplant* 2010;10(11):2502-11.
65. Wright L, Daar AS. Ethical aspects of living donor kidney transplantation and recipient adherence to treatment. *Prog Transplant* 2003;13(2):105-9.
66. Guy SR, Womble AL, Jindal TR, Doyle A, Friedman EA, Elster EA, *et al.* Ethical dilemmas in patient selection for a new kidney transplant program in Guyana, South America. *Transplant Proc* 2013;45(1):102-7.
67. Schafer-Keller P, Steiger J, Bock A, Denhaerynck K, De Geest S. Diagnostic accuracy of measurement methods to assess non-adherence to immunosuppressive drugs in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2008;8(3):616-26.
68. Tielen M, van Staa AL, Jedeloo S, van Exel NJ, Weimar W. Q-methodology to identify young adult renal transplant recipients at risk for nonadherence. *Transplantation* 2008;85(5):700-6.
69. Anderson K, Devitt J, Cunningham J, Preece C, Jardine M, Cass A. If you can't comply with dialysis, how do you expect me to trust you with transplantation? Australian nephrologists' views on indigenous Australians' 'non-compliance' and their suitability for kidney transplantation. *Int J Equity Health* 2012;11:21.
70. Yost SE, Srinivas T, Kaplan B. Ethical considerations regarding disparities pertaining to kidney transplant patients. *Clin Pharmacol Ther* 2011;90(2):212-4.
71. Macauley R. Weighing potential candidates for kidney transplant: the ethics of exclusion for elevated body mass index. *Prog Transplant* 2012;22(4):369-73.
72. Watnick S. Obesity: a problem of darwinian proportions? *Adv Chronic Kidney Dis* 2006;13(4):428-32.
73. Batabyal P, Chapman JR, Wong G, Craig JC, Tong A. Clinical practice guidelines on wait-listing for kidney transplantation: consistent and equitable? *Transplantation* 2012;94(7):703-13.
74. Qiu J, Terasaki PI, Waki K, Cai J, Gjertson DW. HIV-positive renal recipients can achieve survival rates similar to those of HIV-negative patients. *Transplantation* 2006;81(12):1658-61.
75. Jindal RM, Ryan JJ, Sajjad I, Murthy MH, Baines LS. Kidney transplantation and gender disparity. *Am J Nephrol* 2005;25(5):474-83.
76. Fortin MC, Williams-Jones B. Should we perform kidney transplants on foreign nationals? *J Med Ethics* 2014;40(12):821-6.
77. Goldberg AM, Simmerling M, Frader JE. Why nondocumented residents should have access to kidney transplantation: arguments for lifting the federal ban on reimbursement. *Transplantation* 2007;83(1):17-20.
78. Arrêté du 24 novembre 1994 relatif à la gestion de la liste nationale des patients susceptibles de bénéficier d'une greffe en application de l'article L. 673-8 du code de la santé publique. *Journal Officiel* 1994;25 novembre.
79. Direction générale de la Santé, Sous-direction promotion de la santé et prévention des maladies chroniques. Instruction N°DGS/MC1/R12/2011/417 du 10 novembre 2011 relative aux recommandations pour émettre les avis médicaux concernant les étrangers malades atteints de pathologies graves. Paris: DGS; 2011.
80. Arrêté du 9 novembre 2011 relatif aux conditions d'établissement et de transmission des avis rendus par les agences régionales de santé en application de l'article R. 313-22 du code de l'entrée et du séjour des étrangers et du droit d'asile en vue de la délivrance d'un titre de séjour pour raison de santé. Paris: Ministère de l'intérieur de l'outre mer des collectivités territoriales et de l'immigration; 2011.
81. Kockler NJ. The principle of double effect and proportionate reason. *Virtual Mentor* 2007;9(5):369-74.
82. Rinehart A. Beyond the futility argument: the fair process approach and time-limited trials for managing

dialysis conflict. Clin J Am Soc Nephrol 2013;8(11):2000-6.

83. Delmonico FL, McBride MA. Analysis of the wait list and deaths among candidates waiting for a kidney transplant. Transplantation 2008;86(12):1678-83.

84. Kaufman SR, Russ AJ, Shim JK. Aged bodies and kinship matters: The ethical field of kidney transplant. Am Ethnol 2006;33(1):81-99.

85. European renal best practice (ERBP) transplantation guideline development group. Section 1. Evaluation, selection and preparation of the potential transplant recipient. Nephrol Dial Transplant 2000;15(Suppl 7):3-38.

86. Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique. Journal Officiel 2004;7 août(182).

87. Loi n°2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique. Journal Officiel 2011;8 juillet 2011.

88. Organ Procurement and Transplantation Network. OPTN/UNOS Ethics Committee General Considerations in Assessment for Transplant Candidacy. Richmond: OPTN; 2014.
<http://optn.transplant.hrsa.gov/resources/ethics/general-considerations-in-assessment-for-transplant-candidacy/>

89. Steinman TI, Becker BN, Frost AE, Olthoff KM, Smart FW, Suki WN, *et al.* Guidelines for the referral and management of patients eligible for solid organ transplantation. Transplantation 2001;71(9):1189-204.

90. European renal best practice (ERBP) transplantation guideline development group. ERBP guideline on the management and evaluation of the kidney donor and recipient Nephrol Dial Transplant 2013;28(Suppl 2):ii1-71.

91. European renal best practice (ERBP) transplantation guideline development group. Recommandations du groupe ERBP sur l'évaluation du donneur de rein et du receveur, et des soins périopératoires ; 2014.

92. Danion-Grilliat A. La machine et le temps suspendu ... à propos de la dialyse rénale. Dans: Euro Cos Humanisme et Santé, ed. Xème Séminaire de réflexion : la valeur du temps en Santé - Du temps gagné au temps à vivre. Strasbourg: Editions de Santé; 2003. p. 71-7.

93. Loi n° 2005-370 du 22 avril 2005 relative aux droits des malades et à la fin de vie Journal Officiel 2005;23 avril(95).

94. Ordre national des médecins, Conseil national de l'ordre. Code de déontologie médicale. Paris: ONM; 2012.

<http://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/codedeont.pdf>

95. Agence de la biomédecine. Registre français des traitements de suppléance de l'insuffisance rénale chronique. Rapport annuel 2012 Réseau épidémiologie information néphrologie. Saint-Denis: Agence de la Biomédecine; 2013.

96. Agence de la biomédecine. Greffe rénale. Saint-Denis La Plaine: ABM; 2013.
<http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2012/donnees/organes/06-rein/pdf/rein.pdf>

97. Arrêté du 6 novembre 1996 portant homologation des règles de répartition et d'attribution des greffons prélevés sur une personne décédée en vue de transplantation d'organes, modifié par l'arrêté du 21 janvier 2011. Journal Officiel 1996;10 novembre(263).

98. Agence de la biomédecine. Procédures d'application des règles de répartition et d'attribution des greffons prélevés sur personne décédée. Application de l'arrêté du 6 novembre 1996. Mise à jour : octobre 2014 Saint-Denis La Plaine: ABM; 2014.
<http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/v25guide-regles-de-repartition.pdf>

99. Agence de la biomédecine. Rapport annuel 2011. Année de la révision de la loi de bioéthique. Saint-Denis La Plaine: ABM; 2012.

100. Ministère des affaires sociales et de la santé, Direction Générale de la Santé. Circulaire du 25 avril 1995 inscription sur la liste nationale d'attente des patients susceptibles de bénéficier d'une greffe. Paris: DGS; 1995.
<http://circulaires.legifrance.gouv.fr/index.php?action=afficheCirculaire&hit=1&r=14536>

101. Haute Autorité de Santé. Délivrance de l'information à la personne sur son état de santé. Principes généraux. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2012.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-06/recommandations_-_delivrance_de_linformation_a_la_personne_sur_son_etat_de_sante.pdf

102. Ministère du travail de l'emploi et de la santé, Ministère des solidarités et de la cohésion sociale. Arrêté du 13 février 2012 pris en application de l'article R. 1211-21 relatif aux conditions d'utilisation d'organes ou de cellules provenant de donneurs porteurs de marqueurs du virus de l'hépatite C. Bulletin Officiel Santé 2012;2012/4(15 mai).

103. Agence de la biomédecine. Guide de prise en charge financière des donneurs vivants d'éléments du corps humain. Saint-Denis La Plaine: ABM; 2015.

<http://www.agence-biomedecine.fr/Guide-de-prise-en-charge>

104. Omnell Persson M, Persson NH, Broström L, Hermerén G. Procedures and criteria for accepting the renal patient for inclusion on the waiting list for kidney transplantation in the nordic countries. *Transplant Proc* 2010;42(10):4432-5.

105. Omar F, Tinghog G, Carlsson P, Omnell-Persson M, Welin S. Priority setting in kidney transplantation: a qualitative study evaluating Swedish practices. *Scand J Public Health* 2013;41(2):206-15.

106. Scandiatransplant. Guidelines for deceased organ transplantation of non-nordic nationals within scandiatransplant and the use of non-nordic organs for scandiatransplant recipients. Århus (Denmark): Scandiatransplant; 2005.

<http://www.scandiatransplant.org/organ-allocation/Guidelinesfordeceasedorgantranspl....pdf>

107. Organ Transplant at Swedish. Selection criteria and contra-indications for transplant. Seattle: OTS; 2013.

<http://www.nwrenalnetwork.org/T/SwedishTransplant.pdf>

108. Norwegian Renal Registry. The Norwegian Renal Registry annual report 2012. Oslo: NRR; 2013.

<http://www.nephro.no/nnr/AARSM2012.pdf>

109. Matesanz R, Domínguez-Gil B, Coll E, de la Rosa G, Marazuela R. Spanish experience as a leading country: what kind of measures were taken? *Transpl Int* 2011;24(4):333-43.

110. Presidenza del Consiglio dei Ministri. Linee guida per la gestione delle liste di attesa e l'assegnazione degli organi nel trapianto di fegato da donatore cadavere. Conferenza Stato-Regioni, seduta del 23 settembre 2004. Trento: CM; 2004.

<http://www.governo.it/backoffice/allegati/23315-2146.pdf>

111. NHS Blood and Transplant. Introduction to patient selection and organ allocation policies. POL200/2. Bristol: NHSBT; 2014.

http://www.odt.nhs.uk/pdf/introduction_to_selection_and_allocation_policies.pdf

112. NHS Blood and Transplant. Patient selection for deceased donor kidney only transplantation. London: NHSBT; 2012.

http://www.odt.nhs.uk/pdf/kidney_selection_policy.pdf

113. NHS Blood and Transplant. Patient selection for deceased donor kidney only transplantation. London: NHSBT; 2014.

http://www.odt.nhs.uk/pdf/kidney_selection_policy.pdf

114. NHS Blood and Transplantation, Zalewska K. Non compliance with selection and allocation policies. POL198/1. Bristol: NHSBT; 2013.

http://odt.nhs.uk/pdf/non_compliance_with_selection_and_allocation_policies.pdf

115. Assemblée fédérale de la Confédération suisse. Loi fédérale sur la transplantation d'organes, de tissus et de cellules (loi sur la transplantation) du 8 octobre 2004. 810.21. Berne: AFCS; 2004.

<http://www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/20010918/index.html>

116. Jacquod A, Mathey-Doret ME, Oggier A, Regusci A, Saillen L. Pénurie d'organes: critères de mise en liste plus sélectifs ou amélioration du don pour la greffe rénale? *Rev Med Suisse* 2014;10(440):1624-5.

117. Koller MT, van Delden C, Müller NJ, Baumann P, Lovis C, Marti HP, *et al.* Design and methodology of the Swiss Transplant Cohort Study (STCS): a comprehensive prospective nationwide long-term follow-up cohort. *Eur J Epidemiol* 2013;28(4):347-55.

118. McCullough KP, Keith DS, Meyer KH, Stock PG, Brayman KL, Leichtman AB. Kidney and pancreas transplantation in the United States, 1998-2007: access for patients with diabetes and end-stage renal disease. *Am J Transplant* 2009;9(4 Pt 2):894-906.

119. Organ Procurement and Transplantation Network. Educational guidance on patient referral to kidney transplantation OPTN minority affairs committee. Richmond: OPTN; 2014.

http://optn.transplant.hrsa.gov/contentdocuments/guidance_kidney_transplant_referral.pdf

120. National Archives and Records Administration's Office of the Federal Register (OFR), Government Printing Office. Organ procurement and transplantation network. Part 121. Dans: Electronic code of Federal regulations. Title 42 - Public Health. Washington: GPO; 2013. p. 786-97.

<http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/CFR-2011-title42-vol1/pdf/CFR-2011-title42-vol1-sec121-8.pdf>

121. Organ Procurement and Transplantation Network. Deceased Donor Organ Transplantation of Non-US Residents/Non-US Citizens, and the Importation of Deceased Donor Organs from Foreign Sources [En ligne] 2013.

http://optn.transplant.hrsa.gov/PoliciesandBylaws2/policies/pdfs/policy_18.pdf

122. U.S. Department of Veterans Affairs. Kidney transplantation. Chapitre 2 section 31.4. Dans: Champva policy manual. Washington: U.S. Department of Veterans Affairs; 2011.

<http://www.va.gov/PURCHASEDCARE/docs/pubfiles/policymanuals/champva/chapter2/1c2s31-4.htm>

123. Norman DJ. The kidney transplant wait-list: allocation of patients to a limited supply of organs. *Semin Dial* 2005;18(6):456-9.
124. Parliamentary Information and research Service, Social Affairs Division, Norris S. Organ donation and transplantation in Canada (Background paper). Ottawa: Library of Parliament; 2011.
<http://www.parl.gc.ca/Content/LOP/ResearchPublications/2011-113-e.pdf>
125. Institut canadien d'information sur la santé. Registre canadien des insuffisances et des transplantations d'organes, . Ottawa: CIHI/ICIS; 2012.
http://www.cihi.ca/CIHI-ext-portal/pdf/internet/REPORT_STATS2012_PDF_EN
126. Institut canadien d'information sur la santé. Traitement du stade terminal de l'insuffisance organique au Canada, de 2003 à 2012 — rapport annuel du Registre canadien des insuffisances et des transplantations d'organes. Ottawa: ICIS; 2014.
https://secure.cihi.ca/free_products/2014_CORR_Annual_Report_FR.pdf
127. Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé (OCCETS), Noorani H, McGahan L. Critères de sélection des receveurs adultes de transplantation du coeur, de rein d'une personne décédée et de foie. Rapport Technologique. Ottawa: OCCETS; 2000.
http://www.cadth.ca/media/pdf/transplants_tech_f.pdf
128. Knoll G, Cockfield S, Blydt-Hansen T, Baran D, Kiberd B, Landsberg D, *et al.* Canadian Society of Transplantation: consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation. *Cmaj* 2005;173(10):S1-25.
129. Zaltzman JS. Kidney transplantation in Canada : unequal access. *CMAJ* 2006;175(5):489-90.
130. Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry. Thirty Fifth Annual Report. Adelaide: ANZDATA; 2012.
http://www.anzdata.org.au/anzdata/AnzdataReport/35thReport/2012_annual_report.pdf
131. Kidney Health New Zealand. New national scheme for assessing patients for the deceased donor transplant waiting list OR How do the doctors decide whether I can get on the waiting list for a deceased donor kidney? Christchurch : KHNZ; 2013.
http://www.kidneys.co.nz/resources/file/new_scheme_for_assessing_patients_v2-1.pdf
132. Transplant Procurement Management, Donation and Transplantation Institute. IRODAT International registry in organ donation and transplantation. Final numbers 2012. Barcelona: TPM; DTI; 2013.
<http://www.irodat.org/img/database/grafics/newsletter/IRODAT%20Newsletter%202012.pdf>
133. U.S. Renal Data System. International comparisons. Dans: U.S. Renal Data System, *USRDS 2013 Annual data report : Atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States*. Vol 2. Bethesda (MD): National Institutes of Health; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2013. p. 33-344.
134. Council of Europe. International figures on donation and transplantation - 2011. *Newsletter Transplant* 2012;17(1).
135. European Renal Association, European Dialysis and Transplant Association. ERA-EDTA registry. Annual report 2012. Amsterdam: Academic Medical Center; Department of Medical Informatics; 2014.
<http://www.era-edta-reg.org/files/annualreports/pdf/AnnRep2012.pdf>
136. Organ Procurement and Transplantation Network. OPTN/SRTR 2012 Annual Data Report: kidney. Richmond: OPTN; SRTR; 2013.
http://srtr.transplant.hrsa.gov/annual_reports/2012/Default.aspx
137. Scandiatransplant. Data Scandinavian register. Århus (Denmark): Scandiatransplant; 2013.
<http://www.scandiatransplant.org/data/scandiatransplant-figures>
138. Norwegian Renal Registry. The Norwegian Renal Registry annual report 2011. Oslo: NRR; 2012.
<http://www.nephro.no/nnr/AARSM2011.pdf>
139. Institut canadien d'information sur la santé. Registre canadien des insuffisances et des transplantations d'organes, Institut canadien d'information sur la santé [Data]. Ottawa: CIHI/ICIS; 2011.
http://www.cihi.ca/CIHI-ext-portal/pdf/internet/REPORT_STATS2011_PDF_EN
140. NHS Blood and Transplant. Organ donation and transplantation activity report 2011/12. Bristol: NHSBT; 2012.
http://www.organdonation.nhs.uk/statistics/transplant_activity_report/archive_activity_reports/pdf/ukt/activity_report_2011_12.pdf
141. Hiesse C, Luciolli E, Houssin D. Les systèmes de score pour la répartition et l'attribution des organes aux malades en attente de greffe, une évolution dans la direction de l'équité. *Rev Fr Affaires Soc* 2002;(3):181-96.
142. Satayathum S, Pisoni RL, McCullough KP, Merion RM, Wikstrom B, Levin N, *et al.* Kidney transplantation and wait-listing rates from the international Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Kidney international* 2005;68(1):330-7.

143. Nation Health Services Scotland. Scottish renal registry. Report 2012 with demographic data to 2012 and audit data to 2013. Edinburgh: NHS Scotland; 2013.
<http://www.srr.scot.nhs.uk/Publications/Downloads2012.html>
144. Renal Association, Caskey F, Davenport A, Dawnay A, Farrington K, Feest T, *et al.* UK Renal Registry 16th annual report. Bristol: RA; 2013.
<https://www.renalreg.org/reports/2013-the-sixteenth-annual-report/>
145. NHS Blood and Transplant. Organ donation and transplantation activity report 2012/13. Bristol: NHSBT; 2013.
http://www.organdonation.nhs.uk/statistics/transplant_activity_report/archive_activity_reports/pdf/ukt/activity_report_2012_13.pdf
146. Organización Nacional de Trasplantes. Memoria de Actividad. ONT 2013. 3 Transplantes rena. Madrid: ONT; 2013.
<http://www.ont.es/infesp/Paginas/Memorias.aspx>
147. Eurotransplant International Foundation, Oosterlee A, Rahmel A. Annual report 2011. Leiden: Central Office; 2011.
https://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=ar_2011.pdf
148. Baskin-Bey ES, Kremers W, Nyberg SL. Improving utilization of deceased donor kidneys by matching recipient and graft survival. *Transplantation* 2006;82(1):10-4.
149. Grams ME, Massie AB, Schold JD, Chen BP, Segev DL. Trends in the inactive kidney transplant waitlist and implications for candidate survival. *Am J Transplant* 2013;13(4):1012-8.
150. NHS UK Transplant. More transplants – new lives. Transplant Activity in the UK 2003-2004. Bristol: NHS UK Transplant; 2004.
http://www.organdonation.nhs.uk/statistics/transplant_activity_report/archive_activity_reports/pdf/ukt/tx_activity_report_2004_uk2_complete.pdf
151. NHS Blood and Transplant. Organ donation and transplantation activity report 2013/14. Bristol: NHSBT; 2014.
http://www.organdonation.nhs.uk/statistics/transplant_activity_report/current_activity_reports/ukt/activity_report_2013_14.pdf
152. ScandiTransplant. Rules for exchange of kidneys from deceased donor within the ScandiTransplant cooperation. Århus (Denmark): ScandiTransplant; 2013.
<http://www.scandiorgantransplant.org/organ-allocation/Kidneyexchangerep.7maj2013.pdf>
153. Société francophone de transplantation. GRECO 2 : Etat des lieux de l'organisation et des moyens des équipes de greffe d'organes en 2010. Paris: SFT; 2014.
<http://www.transplantation-francophone.org/modules/mydownloads/viewcat.php?cid=13>
154. Patzer RE, Plantinga LC, Paul S, Gander J, Krisher J, Sauls L, *et al.* Variation in Dialysis Facility Referral for Kidney Transplantation Among Patients With End-Stage Renal Disease in Georgia. *JAMA* 2015;314(6):582-94.
155. Lefrançois G, Chauvet C, Chauveau P, Hourmant M, Hurault de Ligny B, Jacquelinet C, *et al.* Peut-on améliorer l'accès à la liste d'attente de transplantation rénale en France ? *Nephrol Ther* 2012;8(2):72-3.
156. Cantrelle C, Pessione F, Macher MA, Thuong M. Évolution de l'accès à la greffe rénale en France des patients étrangers ou résidant outre-mer. *Bull Soc Pathol Exot* 2012;105(2):115-22.
157. European Association of Urology, Karam G, Kälble T, Alcaraz A, Aki F, Budde K, *et al.* Guidelines on renal transplantation [Texte court]. Arnhem: EAU; 2013.
158. Dudley CR, Johnson RJ, Thomas HL, Ravanan R, Ansell D. Factors that influence access to the national renal transplant waiting list. *Transplantation* 2009;88(1):96-102.
159. Oniscu GC, Schalkwijk AA, Johnson RJ, Brown H, Forsythe JL. Equity of access to renal transplant waiting list and renal transplantation in Scotland: cohort study. *BMJ* 2003;327(7426):1261.
160. Baudelot C, Caillé Y, Martinez F, Mercier S. La tête et les reins. Inégalités sociales en Néphrologie. Dans: Le Savre P, ed. Actualités néphrologiques Jean Hamburger Hôpital Necker 2014 Paris: Médecine Sciences Publications Lavoisier; 2014. p. 57-73.
161. Bayat S, Macher MA, Couchoud C, Bayer F, Lasalle M, Villar E, *et al.* Individual and regional factors of access to the renal transplant waiting list in France in a cohort of dialyzed patients. *Am J Transplant* 2015;15(4):1050-60.
162. Ravanan R, Udayaraj U, Ansell D, Collett D, Johnson R, O'Neill J, *et al.* Variation between centres in access to renal transplantation in UK: longitudinal cohort study. *Bmj* 2010;341:c3451.
163. Bayat S, Kessler M, Briçon S, Frimat L. Survival of transplanted and dialysed patients in a French region with focus on outcomes in the elderly. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(1):292-300.

164. Moranne O, Couchoud C, Vigneau C. Characteristics and treatment course of patients older than 75 years, reaching end-stage renal failure in France. The PSPA study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2012;67(12):1394-9.
165. Kafkia T, De Vos JY, Elseviers M, Zampieron A, Ormandy P, Harrington M. Transplant practice in Europe: selection of patients. *Edtna erca j* 2006;32(1):33-7.
166. Schaeffner ES, Rose C, Gill JS. Access to kidney transplantation among the elderly in the United States: a glass half full, not half empty. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(11):2109-14.
167. McAdams-DeMarco MA, James N, Salter ML, Walston J, Segev DL. Trends in kidney transplant outcomes in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2014;62(12):2235-42.
168. Grams ME, Kucirka LM, Hanrahan CF, Montgomery RA, Massie AB, Segev DL. Candidacy for kidney transplantation of older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012;60(1):1-7.
169. Lenihan CR, Hurley MP, Tan JC. Comorbidities and kidney transplant evaluation in the elderly. *Am J Nephrol* 2013;38(3):204-11.
170. Villar E, Rabilloud M, Berthoux F, Vialtel P, Labeeuw M, Pouteil-Noble C. A multicentre study of registration on renal transplantation waiting list of the elderly and patients with type 2 diabetes. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(1):207-14.
171. Segev DL, Simpkins CE, Thompson RE, Locke JE, Warren DS, Montgomery RA. Obesity impacts access to kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2008;19(2):349-55.
172. Gill JS, Lan J, Dong J, Rose C, Hendren E, Johnston O, *et al.* The survival benefit of kidney transplantation in obese patients. *Am J Transplant* 2013;13(8):2083-90.
173. Huang E, Shye M, Elashoff D, Mehrnia A, Bunnapradist S. Incidence of conversion to active waitlist status among temporarily inactive obese renal transplant candidates. *Transplantation* 2014;98(2):177-86.
174. Akolekar D, Forsythe JL, Oniscu GC. Impact of patient characteristics and comorbidity profile on activation of patients on the kidney transplantation waiting list. *Transplant Proc* 2013;45(6):2115-22.
175. Goldfarb-Rumyantzev AS, Sandhu GS, Baird B, Barenbaum A, Yoon JH, Dimitri N, *et al.* Effect of education on racial disparities in access to kidney transplantation. *Clin Transplant* 2012;26(1):74-81.
176. Grubbs V, Gregorich SE, Perez-Stable EJ, Hsu CY. Health literacy and access to kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(1):195-200.
177. Dageforde LA, Petersen AW, Feurer ID, Cavanaugh KL, Harms KA, Ehrenfeld JM, *et al.* Health literacy of living kidney donors and kidney transplant recipients. *Transplantation* 2014;98(1):88-93.
178. Tonelli M, Klarenbach S, Manns B, Culleton B, Hemmelgarn B, Bertazzon S, *et al.* Residence location and likelihood of kidney transplantation. *Cmaj* 2006;175(5):478-82.
179. Ashby VB, Kalbfleisch JD, Wolfe RA, Lin MJ, Port FK, Leichtman AB. Geographic variability in access to primary kidney transplantation in the United States, 1996-2005. *Am J Transplant* 2007;7(5 Pt 2):1412-23.
180. Chapman J, Russ G. Geographic variance in access to renal transplantation in Australia. *Transplantation* 2003;76(9):1403-6.
181. Chantrel F, Lassalle M, Couchoud C, Frimat L. Démarrage d'un traitement par dialyse chronique en urgence. Quels patients ? Quelles conséquences ? *BEH* 2010;9-10:81-6.
182. Wachterman MW, Marcantonio ER, Davis RB, Cohen RA, Waikar SS, Phillips RS, *et al.* Relationship between the prognostic expectations of seriously ill patients undergoing hemodialysis and their nephrologists. *JAMA Intern Med* 2013;173(13):1206-14.
183. Tong A, Howard K, Wong G, Cass A, Jan S, Irving M, *et al.* Nephrologists' perspectives on waitlisting and allocation of deceased donor kidneys for transplant. *Am J Kidney Dis* 2011;58(5):704-16.
184. Haute Autorité de Santé. Expérimentation des parcours de soins des patients atteints de maladie rénale chronique. Dispositif d'inclusion dans l'expérimentation. . Saint-Denis La Plaine: HAS ; 2015.
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2050086/fr/outils-de-declinaison-du-parcours-des-patients-insuffisants-renaux-en-pretraitement-de-suppléance?xtmc=&xtrc=3
185. Murray MA, Brunier G, Chung JO, Craig LA, Mills C, Thomas A, *et al.* A systematic review of factors influencing decision-making in adults living with chronic kidney disease. *Patient Educ Couns* 2009;76(2):149-58.
186. Morton RL, Tong A, Howard K, Snelling P, Webster AC. The views of patients and carers in

treatment decision making for chronic kidney disease: systematic review and thematic synthesis of qualitative studies. *Bmj* 2010;340:c112.

187. Hanson CS, Chadban SJ, Chapman JR, Craig JC, Wong G, Ralph AF, *et al.* The expectations and attitudes of patients with chronic kidney disease toward living kidney donor transplantation: a thematic synthesis of qualitative studies. *Transplantation* 2015;99(3):540-54.

188. Hoffmann TC, Del Mar C. Patients' expectations of the benefits and harms of treatments, screening, and tests: a systematic review. *JAMA Intern Med* 2015;175(2):274-86.

189. Smith D, Loewenstein G, Jepson C, Jankovich A, Feldman H, Ubel P. Mispredicting and misremembering: patients with renal failure overestimate improvements in quality of life after a kidney transplant. *Health Psychol* 2008;27(5):653-8.

190. Morelon E, Berthoux F, Brun-Strang C, Fior S, Volle R. Partners' concerns, needs and expectations in ESRD: results of the CODIT Study. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(8):1670-5.

191. Calestani M, Tonkin-Crine S, Pruthi R, Leydon G, Ravanan R, Bradley JA, *et al.* Patient attitudes towards kidney transplant listing: qualitative findings from the ATTOM study. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(11):2144-50.

192. Wilson R, Brown DR, Boothe MA, Weng FL. Improving the delivery of patient education about kidney transplant in a transplant center. *Prog Transplant* 2012;22(4):403-12.

193. Abdel-Kader K, Dew MA, Bhatnagar M, Argyropoulos C, Karpov I, Switzer G, *et al.* Numeracy skills in CKD: correlates and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(9):1566-73.

194. Navaneethan SD, Singh S. A systematic review of barriers in access to renal transplantation among African Americans in the United States. *Clin Transplant* 2006;20(6):769-75.

195. Gordon EJ. Patients' decisions for treatment of end-stage renal disease and their implications for access to transplantation. *Soc Sci Med* 2001;53(8):971-87.

196. Vamos EP, Csepanyi G, Zambo M, Molnar MZ, Rethelyi J, Kovacs A, *et al.* Sociodemographic factors and patient perceptions are associated with attitudes to kidney transplantation among haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(2):653-60.

197. Hizo-Abes P, Young A, Reese PP, McFarlane P, Wright L, Cuerden M, *et al.* Attitudes to sharing

personal health information in living kidney donation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(4):717-22.

198. Martínez-Alarcón L, Ríos A, Conesa C, Alcaraz J, González MJ, Ramírez P, *et al.* Attitude of kidney patients on the transplant waiting list toward related-living donation. A reason for the scarce development of living donation in Spain. *Clin Transplant* 2006;20(6):719-24.

199. Dreihaupt M, Ott U, Wolf G, Schubert J, Steiner T. Realization of the sixth modification of guidelines for organ placement in renal transplantation-a single-center experience. *Transplant Proc* 2006;38(3):682.

200. Ros RL, Kucirka LM, Govindan P, Sarathy H, Montgomery RA, Segev DL. Patient attitudes toward CDC high infectious risk donor kidney transplantation: inferences from focus groups. *Clin Transplant* 2012;26(2):247-53.

201. Tamura MK, Tan JC, O'Hare AM. Optimizing renal replacement therapy in older adults: a framework for making individualized decisions. *Kidney Int* 2012;82(3):261-9.

202. NHS Blood and Transplant, British Transplantation Society. Guidelines for consent for solid organ transplantation in adults. London: NHS Blood and Transplant; BTS; 2013.
http://www.odt.nhs.uk/pdf/guidelines_consent_for_solid organ_transplantation_adults.pdf

203. Renal Association, Warwick G, Mooney A, Russon L, Hardy R. Planning, initiating and withdrawal of renal replacement therapy. London: Renal Association; 2014.
<http://www.renal.org/guidelines/modules/planning-initiating-and-withdrawal-of-renal-replacement-therapy#sthash.5N7eq1ec.dpbs>

204. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic kidney disease : early identification and management in adults in primary and secondary care. London: NICE; 2008.

205. British Transplantation Society. Management of the failing kidney transplant. United Kingdom guidelines. London: BTS; 2014.
<http://www.bts.org.uk/Documents/Failing%20Graft%20Guideline%20-%20Final%20for%20web%20consultation%2020%204%2014.pdf>

206. NHS Blood and Transplant, British Transplantation Society. Guidelines for consent for solid organ transplantation in adults. London: BTS; 2011.
http://www.organdonation.nhs.uk/pdfs/guidelines_for_consent.pdf

207. British Transplantation Society. United Kingdom guidelines from donors after deceased circulatory death. London: BTS; 2013.
<http://www.bts.org.uk/Documents/FINAL%20July%202013%20DCD%20guidelines.pdf>
208. Kidney Health Australia. National chronic kidney disease strategy. Melbourne: KHA; 2006.
209. Sullivan C, Leon JB, Sayre SS, Marbury M, Ivers M, Pencak JA, *et al.* Impact of navigators on completion of steps in the kidney transplant process: a randomized, controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7(10):1639-45.
210. Boulware LE, Hill-Briggs F, Kraus ES, Melancon JK, Falcone B, Ephraim PL, *et al.* Effectiveness of educational and social worker interventions to activate patients' discussion and pursuit of preemptive living donor kidney transplantation: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2013;61(3):476-86.
211. DePasquale N, Hill-Briggs F, Darrell L, Boyer LL, Ephraim P, Boulware LE. Feasibility and acceptability of the TALK social worker intervention to improve live kidney transplantation. *Health Soc Work* 2012;37(4):234-49.
212. Kucirka LM, Grams ME, Balhara KS, Jaar BG, Segev DL. Disparities in provision of transplant information affect access to kidney transplantation. *Am J Transplant* 2012;12(2):351-7.
213. Nissenson AR, Krishnan M. Response to "Disparities in provision of transplant information affect access to kidney transplantation" by Kucirka *et al.* *Am J Transplant* 2012;12(8):2255-6.
214. Kutner NG, Zhang R, Huang Y, Johansen KL. Impact of race on predialysis discussions and kidney transplant preemptive wait-listing. *Am J Nephrol* 2012;35(4):305-11.
215. Salter ML, McAdams-Demarco MA, Law A, Kamil RJ, Meoni LA, Jaar BG, *et al.* Age and sex disparities in discussions about kidney transplantation in adults undergoing dialysis. *J Am Geriatr Soc* 2014;62(5):843-9.
216. Salter ML, Orandi B, McAdams-DeMarco MA, Law A, Meoni LA, Jaar BG, *et al.* Patient- and Provider-Reported Information about Transplantation and Subsequent Waitlisting. *J Am Soc Nephrol* 2014;25(12):2871-7.
217. Kurella Tamura M, Li S, Chen SC, Cavanaugh KL, Whaley-Connell AT, McCullough PA, *et al.* Educational programs improve the preparation for dialysis and survival of patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2014;85(3):686-92.
218. Khosla N, Gordon E, Nishi L, Ghossein C. Impact of a chronic kidney disease clinic on preemptive kidney transplantation and transplant wait times. *Prog Transplant* 2010;20(3):216-20.
219. Patzer RE, Perryman JP, Pastan S, Amaral S, Gazmararian JA, Klein M, *et al.* Impact of a patient education program on disparities in kidney transplant evaluation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7(4):648-55.
220. Brown W, McDermott J, Figueiredo AE, Loucaidou M, Galliford J, Papalois V. Invited manuscript poster on renal-related education American Society of Nephrology, Nov. 16-21, 2010. Improving access to kidney transplant information has increased preemptive living kidney donation. *Ren Fail* 2011;33(7):658-62.
221. Cankaya E, Cetinkaya R, Keles M, Gulcan E, Uyanik A, Kisaoglu A, *et al.* Does a predialysis education program increase the number of preemptive renal transplantations? *Transplant Proc* 2013;45(3):887-9.
222. Waterman AD, Peipert JD, Hyland SS, McCabe MS, Schenk EA, Liu J. Modifiable patient characteristics and racial disparities in evaluation completion and living donor transplant. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8(6):995-1002.
223. Husson M, Chasseral P, de Andrade V, Crozet C, Rugar M. Etude descriptive des programmes d'éducation thérapeutique de l'Assistance publique - hôpitaux de Paris (2011). *Educ Ther Patient* 2014;6(2).
224. Van Biesen W, van der Veer SN, Murphey M, Loblova O, Davies S. Patients' perceptions of information and education for renal replacement therapy: an independent survey by the European Kidney Patients' Federation on information and support on renal replacement therapy. *PLoS One* 2014;9(7):e103914.
225. Balhara KS, Kucirka LM, Jaar BG, Segev DL. Disparities in provision of transplant education by profit status of the dialysis center. *Am J Transplant* 2012;12(11):3104-10.
226. Finkelstein FO, Story K, Firanek C, Barre P, Takano T, Soroka S, *et al.* Perceived knowledge among patients cared for by nephrologists about chronic kidney disease and end-stage renal disease therapies. *Kidney Int* 2008;74(9):1178-84.
227. Quéirin S, Clermont MJ, Dupré-Goudable C, Dalmon P. La communication médecin-malade en néphrologie. *Nephrol Ther* 2011;7(4):201-6.
228. Kierans C. Narrating kidney disease: the significance of sensation and time in the employment

- of patient experience. *Cult Med Psychiatry* 2005;29(3):341-59.
229. van der Veer SN, Bekker HL, van Biesen W. How to enhance patient experiences of decision-making about kidney transplantation? *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(11):1991-3.
230. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic kidney disease overview (Pathway). Management of stage 5 CKD, providing information. London: NICE; 2013.
<http://pathways.nice.org.uk/pathways/chronic-kidney-disease#path=view%3A/pathways/chronic-kidney-disease/management-of-stage-5-ckd.xml&content=view-index>
231. Registered Nurses' Association of Ontario. Decision support for adults living with chronic kidney disease. Clinical best practice guidelines. Toronto: RNAO; 2009.
http://rnao.ca/sites/rnao-ca/files/Decision_Support_for_Adults_Living_with_Chronic_Kidney_Disease_1.pdf
232. Renal Physicians Association. Shared decision making in the appropriate initiation of and the withdrawal from dialysis. Clinical practice guideline. . Rockville: RPA; 2010.
233. Torpy JM, Lynn C, Golub RM. JAMA patient page. Kidney transplantation. *JAMA* 2011;305(6):634.
234. Cliniques universitaires Saint-Luc. Guide du patient candidat à une greffe rénale et/ou pancréatique. Bruxelles: UCL; 2010.
<http://www.saintluc.be/services/medicaux/transplantati on/guide-candidat-greffe-renale-pancreatique.pdf>
235. Transplantation fact sheet kidney transplantation: facts for patients with kidney disease. *Nephrol Nurs J* 2004;31(3):339-41.
236. Lefrançois G, Hourmant M, Durand D. Place du néphrologue dans l'information sur la transplantation à partir d'un donneur vivant. *Nephrol Ther* 2008;4(1):61-2.
237. Ameling JM, Auguste P, Ephraim PL, Lewis-Boyer L, DePasquale N, Greer RC, *et al.* Development of a decision aid to inform patients' and families' renal replacement therapy selection decisions. *BMC Med Inform Decis Mak* 2012;12:140.
238. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, Bello A, Browne S, Jadhav D, *et al.* Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *Am J Transplant* 2011;11(10):2093-109.
239. 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;17(12):2212-9.
240. Kianda MN, Wissing KM, Broeders NE, Lemy A, Ghisdal L, Hoang AD, *et al.* Ineligibility for renal transplantation: prevalence, causes and survival in a consecutive cohort of 445 patients. *Clin Transplant* 2011;25(4):576-83.
241. Oniscu GC, Brown H, Forsythe JL. Impact of cadaveric renal transplantation on survival in patients listed for transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(6):1859-65.
242. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, *et al.* 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;341(23):1725-30.
243. Cecka JM. Comparing survival after transplantation with survival on dialysis: net benefit or a way to identify healthier patients? *Transplantation* 2006;82(5):619-20.
244. Rana A, Gruessner A, Agopian VG, Khalpey Z, Riaz IB, Kaplan B, *et al.* Survival Benefit of Solid-Organ Transplant in the United States. *JAMA Surg* 2015;150(3):252-9.
245. Lloveras J, Arcos E, Comas J, Crespo M, Pascual J. A Paired Survival Analysis Comparing Hemodialysis and Kidney Transplantation From Deceased Elderly Donors Older Than 65 Years. *Transplantation* 2014;99(5):991-6.
246. Bouaoun L, Villar E, Ecochard R, Couchoud C. Excess risk of death increases with time from first dialysis for patients on the waiting list: implications for renal allograft allocation policy. *Nephron Clin Pract* 2013;124(1-2):99-105.
247. Lentine KL, Rocca Rey LA, Kolli S, Bacchi G, Schnitzler MA, Abbott KC, *et al.* Variations in the risk for cerebrovascular events after kidney transplant compared with experience on the waiting list and after graft failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(4):1090-101.
248. Nielsen LH, Jensen-Fangel S, Jespersen B, Ostergaard L, Sogaard OS. Risk and prognosis of hospitalization for pneumonia among individuals with and without functioning renal transplants in Denmark: a population-based study. *Clin Infect Dis* 2012;55(5):679-86.
249. Birkeland SA, Løkkegaard H, Storm HH. Cancer risk in patients on dialysis and after renal transplantation. *Lancet* 2000;355(9218):1886-7.

250. Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MR, van Leeuwen MT, Stewart JH, Law M, *et al.* Cancer incidence before and after kidney transplantation. *Jama* 2006;296(23):2823-31.
251. Marcén R, Teruel JL. Patient outcomes after kidney allograft loss. *Transplant Rev (Orlando)* 2008;22(1):62-72.
252. Kaplan B, Meier-Kriesche HU. Death after graft loss: an important late study endpoint in kidney transplantation. *Am J Transplant* 2002;2(10):970-4.
253. Knoll G, Muirhead N, Trpeski L, Zhu N, Badovinac K. Patient survival following renal transplant failure in Canada. *Am J Transplant* 2005;5(7):1719-24.
254. Gill JS, Abichandani R, Kausz AT, Pereira BJ. Mortality after kidney transplant failure: the impact of non-immunologic factors. *Kidney Int* 2002;62(5):1875-83.
255. Rao PS, Schaubel DE, Saran R. Impact of graft failure on patient survival on dialysis: a comparison of transplant-naive and post-graft failure mortality rates. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(2):387-91.
256. Rao PS, Schaubel DE, Jia X, Li S, Port FK, Saran R. Survival on dialysis post-kidney transplant failure: results from the Scientific Registry of Transplant Recipients. *Am J Kidney Dis* 2007;49(2):294-300.
257. Perl J, Zhang J, Gillespie B, Wikstrom B, Fort J, Hasegawa T, *et al.* Reduced survival and quality of life following return to dialysis after transplant failure: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(12):4464-72.
258. McFarlane PA. Should patients remain on intensive hemodialysis rather than choosing to receive a kidney transplant? *Semin Dial* 2010;23(5):516-9.
259. Chazot C, Ok E, Lacson E, Kerr PG, Jean G, Misra M. Thrice-weekly nocturnal hemodialysis: the overlooked alternative to improve patient outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:2447-55.
260. Chertow GM, Levin NW, Beck GJ, Depner TA, Eggers PW, Gassman JJ, *et al.* In-center hemodialysis six times per week versus three times per week. *N Engl J Med* 2010;363(24):2287-300.
261. Kjellstrand CM, Buon cristiani U, Ting G, Traeger J, Piccoli GB, Sibai-Galland R, *et al.* Short daily haemodialysis: survival in 415 patients treated for 1006 patient-years. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(10):3283-9.
262. Pauly RP, Gill JS, Rose CL, Asad RA, Chery A, Pierratos A, *et al.* Survival among nocturnal home haemodialysis patients compared to kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(9):2915-9.
263. Tennankore KK, Kim SJ, Baer HJ, Chan CT. Survival and hospitalization for intensive home hemodialysis compared with kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2014;25(9):2113-20.
264. Rydell H, Krutzen L, Simonsen O, Clyne N, Segelmark M. Excellent long time survival for Swedish patients starting home-hemodialysis with and without subsequent renal transplantations. *Hemodial Int* 2013;17(4):523-31.
265. Maduell F, Moreso F, Pons M, Ramos R, Mora-Macià J, Carreras J, *et al.* High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2013;24(3):487-97.
266. Landreneau K, Lee K, Landreneau MD. Quality of life in patients undergoing hemodialysis and renal transplantation--a meta-analytic review. *Nephrol Nurs J* 2010;37(1):37-44.
267. van der Mei SF, Krol B, van Son WJ, Jong PEd, Groothoff JW, van den Heuvel WJA. Social participation and employment status after kidney transplantation: a systematic review. *Quality of Life Research* 2006;15(6):979-94.
268. Watnick S. Pregnancy and contraceptive counseling of women with chronic kidney disease and kidney transplants. *Adv Chronic Kidney Dis* 2007;14(2):126-31.
269. McKay DB, Josephson MA. Pregnancy in recipients of solid organs. Effects on mother and child. *N Engl J Med* 2006;354(12):1281-93.
270. Deshpande NA, Coscia LA, Gomez-Lobo V, Moritz MJ, Armenti VT. Pregnancy after solid organ transplantation: a guide for obstetric management. *Rev Obstet Gynecol* 2013;6(3-4):116-25.
271. Blume C, Pischke S, von Versen-Höyneck F, Günter HH, Gross MM. Pregnancies in liver and kidney transplant recipients: a review of the current literature and recommendation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014;28(8):1123-36.
272. Deshpande NA, James NT, Kucirka LM, Boyarsky BJ, Garonzik-Wang JM, Montgomery RA, *et al.* Pregnancy outcomes in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 2011;11(11):2388-404.
273. Piccoli GB, Conijn A, Consiglio V, Vasario E, Attini R, Deagostini MC, *et al.* Pregnancy in dialysis patients: is the evidence strong enough to lead us to

- change our counseling policy? Clin J Am Soc Nephrol 2010;5(1):62-71.
274. Institut de veille sanitaire, Agence de la biomédecine, Boini S, Bloch J, Briançon S. Surveillance de la qualité de vie des sujets atteints d'insuffisance rénale chronique terminale. Rapport qualité de vie - REIN. Volet dialyse 2005. Saint-Maurice: INVS; 2008.
http://www.invs.sante.fr/publications/2008/insuffisance_renale/rapport_insuffisance_renale.pdf
275. Agence de la biomédecine, Institut de veille sanitaire, Centre hospitalier universitaire de Nancy, Assistance publique hôpitaux de Marseille, Boini S, Briançon S, *et al.* Rapport Qualité de vie - Rein. Volet greffe 2007. Surveillance de la qualité de vie des sujets atteints d'insuffisance rénale chronique terminale. Saint-Denis La Plaine: ABM; 2009.
http://www.invs.sante.fr/publications/2010/qualite_gref_fe_rein/rapport_qualite_greffe_rein.pdf
276. Briançon S, Speyer E, Jacquelinet C, Beauger D, Baudelot C, Caille Y, *et al.* Méthodologie générale de l'étude Quavi-REIN, volet dialyse et greffe 2011, France. BEH 2014;37-38:611-5.
277. Speyer E, Briançon S, Jacquelinet C, Beauger D, Baudelot C, Caille Y, *et al.* Caractéristiques sociodémographiques et médicales des participants à l'étude Quavi-Rein, volet dialyse et greffe 2011, France. BEH 2014;37-38:616-22.
278. Speyer E, Briançon S, Jacquelinet C, Beauger D, Baudelot C, Caille Y, *et al.* Qualité de vie des personnes en insuffisance rénale chronique terminale en France en 2011. BEH 2014;37-38:623-30.
279. Beauger D, Gentile S, Groupe Quavi-Rein. Evolution de la qualité de vie des patients atteints d'insuffisance rénale chronique terminale entre 2005-2007 et 2011 : résultats des enquêtes de surveillance épidémiologique en France. BEH 2014;37-38:631-40.
280. Renaloo, Centre d'étude et de recherche sur la Philantropie, Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie et de la direction générale de la santé. Enquête qualitative sur l'activité professionnelle et les ressources des personnes traitées par dialyse ou transplantation rénale en France. Paris: Renaloo; 2015.
<http://www.renaloo.com/images/stories/documents/enquetes-travail/rapport%20enquete%20qualitative%20travail%20ressources%20et%20IRT.pdf>
281. Howard RJ, Patton PR, Reed AI, Hemming AW, Van der Werf WJ, Pfaff WW, *et al.* The changing causes of graft loss and death after kidney transplantation. Transplantation 2002;73(12):1923-8.
282. Kauffman HM, McBride MA, Cors CS, Roza AM, Wynn JJ. Early mortality rates in older kidney recipients with comorbid risk factors. Transplantation 2007;83(4):404-10.
283. Farrugia D, Cheshire J, Begaj I, Khosla S, Ray D, Sharif A. Death within the first year after kidney transplantation - an observational cohort study. Transpl Int 2014;27(3):262-70.
284. Yang Q, Zhao S, Chen W, Mao H, Huang F, Zheng Z, *et al.* Influence of dialysis modality on renal transplant complications and outcomes. Clin Nephrol 2009;72(1):62-8.
285. Molnar MZ, Mehrotra R, Duong U, Bunnapradist S, Lukowsky LR, Krishnan M, *et al.* Dialysis modality and outcomes in kidney transplant recipients. Clin J Am Soc Nephrol 2012;7(2):332-41.
286. Nankivell BJ, Kuypers DR. Diagnosis and prevention of chronic kidney allograft loss. Lancet 2011;378(9800):1428-37.
287. Wong G, Turner RM, Chapman JR, Howell M, Lim WH, Webster AC, *et al.* Time on dialysis and cancer risk after kidney transplantation. Transplantation 2013;95(1):114-21.
288. EDTA-ERA Registry Committee, Brunner FP, Landais P, Selwood NH. Malignancies after renal transplantation: the EDTA-ERA registry experience. European Dialysis and Transplantation Association-European Renal Association. Nephrol Dial Transplant 1995;10 (Suppl 1):74-80.
289. Breyer BN, Whitson JM, Freise CE, Meng MV. Prostate cancer screening and treatment in the transplant population: current status and recommendations. J Urol 2009;181(5):2018-25; discussion 25-6.
290. Kleinclauss F, Gigante M, Neuzillet Y, Mouzin M, Terrier N, Salomon L, *et al.* Prostate cancer in renal transplant recipients. Nephrol Dial Transplant 2008;23(7):2374-80.
291. Woodle ES, Gupta M, Buell JF, Neff GW, Gross TG, First MR, *et al.* Prostate cancer prior to solid organ transplantation: the Israel Penn International Transplant Tumor Registry experience. Transplant Proc 2005;37(2):958-9.
292. Elkentaoui H, Robert G, Pasticier G, Bernhard JC, Couzi L, Merville P, *et al.* Therapeutic management of de novo urological malignancy in renal transplant recipients: the experience of the French Department of Urology and Kidney Transplantation from Bordeaux. Urology 2010;75(1):126-32.

293. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, Dotta F, Haller H, Hernandez D, *et al.* New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003. *Transplantation* 2003;75(10 Suppl):SS3-24.
294. Kuo HT, Sampaio MS, Vincenti F, Bunnapradist S. Associations of pretransplant diabetes mellitus, new-onset diabetes after transplant, and acute rejection with transplant outcomes: an analysis of the Organ Procurement and Transplant Network/United Network for Organ Sharing (OPTN/UNOS) database. *Am J Kidney Dis* 2010;56(6):1127-39.
295. Caillard S, Eprinchard L, Perrin P, Braun L, Heibel F, Moreau F, *et al.* Incidence and risk factors of glucose metabolism disorders in kidney transplant recipients: role of systematic screening by oral glucose tolerance test. *Transplantation* 2011;91(7):757-64.
296. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003;3(2):178-85.
297. European-New-Onset Diabetes after Transplantation Working Group, Hecking M, Werzowa J, Haidinger M, Hörl WH, Pascual J, *et al.* Novel views on new-onset diabetes after transplantation: development, prevention and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(3):550-66.
298. Agence de la biomédecine, Direction générale médicale et scientifique, Pôle sécurité-qualité, Lucas-Samuel S, Galdbart JO, Roche M, *et al.* Rapport annuel de synthèse de biovigilance 2014. Saint-Denis La Plaine: ABM; 2014.
http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_biovigilance_2014.pdf
299. Association française d'Urologie. Transplantation rénale. Fiche information patient. Paris: AFU; 2010.
<http://urofrance.org/nc/urologie-grandpublic/fiches-patient/resultats-de-la-recherche/html/transplantation-renale.html>
300. European Association of Urology, Association française d'Urologie. Synthèse des guidelines de l'EAU - face aux particularités françaises. Paris: Uro Diffusion; 2012.
<http://urofrance.org/fileadmin/medias/recommandations/synthese-guidelines-eau-fr-2012.pdf>
301. European Association of Urology, Karam G, Kälble T, Alcaraz A, Aki F, Budde K, *et al.* Guidelines on renal transplantation. Arnheim: EAU; 2013.
302. Gill JS, Schaeffner E, Chadban S, Dong J, Rose C, Johnston O, *et al.* Quantification of the early risk of death in elderly kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2013;13(2):427-32.
303. Oniscu GC, Brown H, Forsythe JL. How great is the survival advantage of transplantation over dialysis in elderly patients? *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(4):945-51.
304. Heldal K, Hartmann A, Grootendorst DC, de Jager DJ, Leivestad T, Foss A, *et al.* Benefit of kidney transplantation beyond 70 years of age. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(5):1680-7.
305. Chantrel F, de Cornelissen F, Deloumeaux J, Lange C, Lassalle M. Survie et mortalité des patients en IRCT. *Nephrol Ther* 2013;9 Suppl 1:S127-37.
306. Huang E, Poommipanit N, Sampaio MS, Kuo HT, Reddy P, Gritsch HA, *et al.* Intermediate-term outcomes associated with kidney transplantation in recipients 80 years and older: an analysis of the OPTN/UNOS database. *Transplantation* 2010;90(9):974-9.
307. Dieplinger G, Everly MJ. Understanding trends and predictors of outcome in elderly renal transplant recipients: an analysis of the UNOS registry. *Clin Transpl* 2013:1-11.
308. Doyle SE, Matas AJ, Gillingham K, Rosenberg ME. Predicting clinical outcome in the elderly renal transplant recipient. *Kidney Int* 2000;57(5):2144-50.
309. Cardinal H, Hébert MJ, Rahme E, Houde I, Baran D, Masse M, *et al.* Modifiable factors predicting patient survival in elderly kidney transplant recipients. *Kidney Int* 2005;68(1):345-51.
310. Fabrizi V, Winkelmayr WC, Klausner R, Kletzmayer J, Säemann MD, Steininger R, *et al.* Patient and graft survival in older kidney transplant recipients: does age matter? *J Am Soc Nephrol* 2004;15(4):1052-60.
311. Oniscu GC, Brown H, Forsythe JL. How old is old for transplantation? *Am J Transplant* 2004;4(12):2067-74.
312. Heldal K, Leivestad T, Hartmann A, Svendsen MV, Lien BH, Midtvedt K. Kidney transplantation in the elderly--the Norwegian experience. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(3):1026-31.
313. Meier-Kriesche HU, Srinivas TR, Kaplan B. Interaction between acute rejection and recipient age on long-term renal allograft survival. *Transplant Proc* 2001;33(7-8):3425-6.
314. Heldal K, Hartmann A, Leivestad T, Svendsen MV, Foss A, Lien B, *et al.* Clinical outcomes in elderly kidney transplant recipients are related to acute

rejection episodes rather than pretransplant comorbidity. *Transplantation* 2009;87(7):1045-51.

315. Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Hanson JA, Kaplan B. Exponentially increased risk of infectious death in older renal transplant recipients. *Kidney Int* 2001;59(4):1539-43.

316. Bittar J, Arenas P, Chiurciu C, de la Fuente J, de Arteaga J, Douthat W, *et al.* Renal transplantation in high cardiovascular risk patients. *Transplant Rev (Orlando)* 2009;23(4):224-34.

317. Grams ME, McAdams Demarco MA, Kucirka LM, Segev DL. Recipient age and time spent hospitalized in the year before and after kidney transplantation. *Transplantation* 2012;94(7):750-6.

318. Glanton CW, Kao TC, Cruess D, Agodoa LY, Abbott KC. Impact of renal transplantation on survival in end-stage renal disease patients with elevated body mass index. *Kidney Int* 2003;63(2):647-53.

319. Krishnan N, Higgins R, Short A, Zehnder D, Pitcher D, Hudson A, *et al.* Kidney Transplantation Significantly Improves Patient and Graft Survival Irrespective of BMI: A Cohort Study. *Am J Transplant* 2015;15(9):2378-86.

320. Nicoletto BB, Fonseca NK, Manfro RC, Goncalves LF, Leitao CB, Souza GC. Effects of obesity on kidney transplantation outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation* 2014;98(2):167-76.

321. Hill CJ, Courtney AE, Cardwell CR, Maxwell AP, Lucarelli G, Veroux M, *et al.* Recipient obesity and outcomes after kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. (1460-2385 (Electronic)).

322. Comité de transplantation de l'Association française d'Urologie, Thuret R, Tillou X, Doerfler A, Sallusto F, Branchereau J, *et al.* Transplantation rénale et receveurs obèses : revue du comité de transplantation de l'Association française d'urologie. *Prog Urol* 2012;22(12):678-87.

323. Hoogeveen EK, Aalten J, Rothman KJ, Roodnat JI, Mallat MJ, Borm G, *et al.* Effect of obesity on the outcome of kidney transplantation: a 20-year follow-up. *Transplantation* 2011;91(8):869-74.

324. Meier-Kriesche HU, Arndorfer JA, Kaplan B. The impact of body mass index on renal transplant outcomes: a significant independent risk factor for graft failure and patient death. *Transplantation* 2002;73(1):70-4.

325. Kovesdy CP, Czira ME, Rudas A, Ujszaszi A, Rosivall L, Novak M, *et al.* Body mass index, waist circumference and mortality in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2010;10(12):2644-51.

326. Johnson DW, Isbel NM, Brown AM, Kay TD, Franzen K, Hawley CM, *et al.* The effect of obesity on renal transplant outcomes. *Transplantation* 2002;74(5):675-81.

327. Gore JL, Pham PT, Danovitch GM, Wilkinson AH, Rosenthal JT, Lipshutz GS, *et al.* Obesity and outcome following renal transplantation. *Am J Transplant* 2006;6(2):357-63.

328. Bennett WM, McEvoy KM, Henell KR, Pidikiti S, Douzjian V, Batiuk T. Kidney transplantation in the morbidly obese: complicated but still better than dialysis. *Clin Transplant* 2011;25(3):401-5.

329. Streja E, Molnar MZ, Kovesdy CP, Bunnapradist S, Jing J, Nissenson AR, *et al.* Associations of pretransplant weight and muscle mass with mortality in renal transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(6):1463-73.

330. Freeman CM, Woodle ES, Shi J, Alexander JW, Leggett PL, Shah SA, *et al.* Addressing morbid obesity as a barrier to renal transplantation with laparoscopic sleeve gastrectomy. *Am J Transplant* 2015;15(5):1360-8.

331. Brunkhorst R, Lufft V, Dannenberg B, Kliem V, Tusch G, Pichlmayr R. Improved survival in patients with type 1 diabetes mellitus after renal transplantation compared with hemodialysis: a case-control study. *Transplantation* 2003;76(1):115-9.

332. Sørensen VR, Mathiesen ER, Heaf J, Feldt-Rasmussen B. Improved survival rate in patients with diabetes and end-stage renal disease in Denmark. *Diabetologia* 2007;50(5):922-9.

333. Rosolowsky ET, Skupien J, Smiles AM, Niewczas M, Roshan B, Stanton R, *et al.* Risk for ESRD in type 1 diabetes remains high despite renoprotection. *J Am Soc Nephrol* 2011;22(3):545-53.

334. Schroijen MA, van de Luitgaarden MW, Noordzij M, Ravani P, Jarraya F, Collart F, *et al.* Survival in dialysis patients is different between patients with diabetes as primary renal disease and patients with diabetes as a co-morbid condition. *Diabetologia* 2013;56(9):1949-57.

335. Taber DJ, Meadows HB, Pilch NA, Chavin KD, Baliga PK, Egede LE. Pre-existing diabetes significantly increases the risk of graft failure and mortality following renal transplantation. *Clin Transplant* 2013;27(2):274-82.

336. Keddiss MT, El Ters M, Rodrigo E, Dean P, Wohlfahrtova M, Kudva YC, *et al.* Enhanced posttransplant management of patients with diabetes improves patient outcomes. *Kidney Int* 2014;86(3):610-8.

337. Wiseman AC, Huang E, Kamgar M, Bunnapradist S. The impact of pre-transplant dialysis on simultaneous pancreas-kidney versus living donor kidney transplant outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(4):1047-58.
338. Lindahl JP, Hatmann A, Horneland R, Holdaas H, Reisaeter AV, Midtvedt K, *et al.* Improved patient survival with simultaneous pancreas and kidney transplantation in recipients with diabetic end-stage renal disease. *Diabetologia* 2013;56(6):1364-71.
339. Waki K, Terasaki PI, Kadowaki T. Long-term pancreas allograft survival in simultaneous pancreas-kidney transplantation by era: UNOS registry analysis. *Diabetes Care* 2010;33(8):1789-91.
340. Gruessner AC. 2011 update on pancreas transplantation: comprehensive trend analysis of 25,000 cases followed up over the course of twenty-four years at the International Pancreas Transplant Registry (IPTR). *Rev Diabet Stud* 2011;8(1):6-16.
341. GRAGIL Network, Lablanche S, Borot S, Wojtuszczyz A, Bayle F, Tetaz R, *et al.* Five-Year Metabolic, Functional, and Safety Results of Patients With Type 1 Diabetes Transplanted With Allogenic Islets Within the Swiss-French GRAGIL Network. *Diabetes Care* 2015.
342. Rao PS, Schaubel DE, Wei G, Fenton SS. Evaluating the survival benefit of kidney retransplantation. *Transplantation* 2006;82(5):669-74.
343. Miles CD, Schaubel DE, Jia X, Ojo AO, Port FK, Rao PS. Mortality experience in recipients undergoing repeat transplantation with expanded criteria donor and non-ECD deceased-donor kidneys. *Am J Transplant* 2007;7(5):1140-7.
344. Loupy A, Anglicheau D, Suberbielle C, Méjean A, Martinez F, Zuber J, *et al.* Long-term outcome of third kidney transplants. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(9):2693-700.
345. Arnol M, Prather JC, Mittalhenkle A, Barry JM, Norman DJ. Long-term kidney regraft survival from deceased donors: risk factors and outcomes in a single center. *Transplantation* 2008;86(8):1084-9.
346. Heaphy EL, Poggio ED, Flechner SM, Goldfarb DA, Askar M, Fatica R, *et al.* Risk factors for retransplant kidney recipients: relisting and outcomes from patients' primary transplant. *Am J Transplant* 2014;14(6):1356-67.
347. Kousoulas L, Vondran FW, Szyca P, Klempnauer J, Schrem H, Lehner F. Risk-adjusted analysis of relevant outcome drivers for patients after more than two kidney transplants. *J Transplant* 2015;2015:712049.
348. Redfield RR, Gupta M, Rodriguez E, Wood A, Abt PL, Levine MH. Graft and patient survival outcomes of a third kidney transplant. *Transplantation* 2015;99(2):416-23.
349. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Bunnapradist S, Dulai G. Meta-analysis: Effect of hepatitis C virus infection on mortality in dialysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(11-12):1271-7.
350. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Bunnapradist S, Dulai G. Hepatitis C virus antibody status and survival after renal transplantation: meta-analysis of observational studies. *Am J Transplant* 2005;5(6):1452-61.
351. Ingsathit A, Kamanamool N, Thakkinstian A, Sumethkul V. Survival advantage of kidney transplantation over dialysis in patients with hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation* 2013;95(7):943-8.
352. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Bunnapradist S, Kanwal F, Dulai G. Post-transplant diabetes mellitus and HCV seropositive status after renal transplantation: meta-analysis of clinical studies. *Am J Transplant* 2005;5(10):2433-40.
353. Hoffmann CJ, Subramanian AK, Cameron AM, Engels EA. Incidence and risk factors for hepatocellular carcinoma after solid organ transplantation. *Transplantation* 2008;86(6):784-90.
354. Baid-Agrawal S, Pascual M, Moradpour D, Somasundaram R, Muche M. Hepatitis C virus infection and kidney transplantation in 2014: what's new? *Am J Transplant* 2014;14(10):2206-20.
355. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Kanwal F, Dulai G. HBsAg seropositive status and survival after renal transplantation: meta-analysis of observational studies. *Am J Transplant* 2005;5(12):2913-21.
356. Reddy PN, Sampaio MS, Kuo HT, Martin P, Bunnapradist S. Impact of pre-existing hepatitis B infection on the outcomes of kidney transplant recipients in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(6):1481-7.
357. Stock PG, Barin B, Murphy B, Hanto D, Diego JM, Light J, *et al.* Outcomes of kidney transplantation in HIV-infected recipients. *N Engl J Med* 2010;363(21):2004-14.
358. Touzot M, Pillebout E, Matignon M, Tricot L, Viard JP, Rondeau E, *et al.* Renal transplantation in HIV-infected patients: the Paris experience. *Am J Transplant* 2010;10(10):2263-9.
359. Gathogo E, Jose S, Jones R, Levy JB, Mackie NE, Booth J, *et al.* End-stage kidney disease and

- kidney transplantation in HIV-positive patients: an observational cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014;67(2):177-80.
360. Ponticelli C, Glasscock RJ. Posttransplant recurrence of primary glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(12):2363-72.
361. Ponticelli C, Moroni G, Glasscock RJ. Recurrence of secondary glomerular disease after renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(5):1214-21.
362. Bjørneklett R, Vikse BE, Smerud HK, Bostad L, Leivestad T, Hartmann A, *et al.* Pre-transplant course and risk of kidney transplant failure in IgA nephropathy patients. *Clin Transplant* 2011;25(3):E356-65.
363. Contreras G, Mattiazzi A, Guerra G, Ortega LM, Tozman EC, Li H, *et al.* Recurrence of lupus nephritis after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(7):1200-7.
364. Thervet E, Auizerate J, Noel LH, Brocheriou I, Martinez F, Mamzer MF, *et al.* Histologic recurrence of Henoch-Schonlein Purpura nephropathy after renal transplantation on routine allograft biopsy. *Transplantation* 2011;92(8):907-12.
365. Kanaan N, Mourad G, Thervet E, Peeters P, Hourmant M, Vanrenterghem Y, *et al.* Recurrence and graft loss after kidney transplantation for henoch-schonlein purpura nephritis: a multicenter analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(7):1768-72.
366. Kofman T, Grimbert P, Canoui-Poitrine F, Zuber J, Garrigue V, Mousson C, *et al.* Renal transplantation in patients with AA amyloidosis nephropathy: results from a French multicenter study. *Am J Transplant* 2011;11(11):2423-31.
367. Bridoux F, Ronco P, Gillmore J, Femand JP. Renal transplantation in light chain amyloidosis: coming out of the cupboard. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(6):1766-8.
368. Nyumura I, Honda K, Tanabe K, Teraoka S, Iwamoto Y. Early histologic lesions and risk factors for recurrence of diabetic kidney disease after kidney transplantation. *Transplantation* 2012;94(6):612-9.
369. Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ, Atkins RC, Chadban SJ. Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. *N Engl J Med* 2002;347(2):103-9.
370. Auizerate J, Maignon M, Kamar N, Thervet E, Randoux C, Moulin B, *et al.* Renal transplantation in patients with sarcoidosis: a French multicenter study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(11):2101-8.
371. Toma H, Tanabe K, Tokumoto T, Kobayashi C, Yagisawa T. Pregnancy in women receiving renal dialysis or transplantation in Japan: a nationwide survey. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(6):1511-6.
372. Kessler M, Büchler M, Durand D, Kolko-Labadens A, Lefrancois G, Menoyo V, *et al.* Quand faut-il inscrire un patient sur la liste d'attente de transplantation rénale? *Nephrol Ther* 2008;4(3):155-9.
373. Décret n° 2015-881 du 17 juillet 2015 relatif à des expérimentations tendant à améliorer la prise en charge des personnes atteintes d'insuffisance rénale chronique *Journal Officiel* 2015;19 juillet(0165).
374. Bunnapradist S, Danovitch GM. Evaluation of adult kidney transplant candidates. *Am J Kidney Dis* 2007;50(5):890-8.
375. Dudley C, Harden P. Renal Association Clinical Practice Guideline on the assessment of the potential kidney transplant recipient. *Nephron Clin Pract* 2011;118 (Suppl 1):c209-24.
376. Smart NA, Dieberg G, Ladhani M, Titus T. Early referral to specialist nephrology services for preventing the progression to end-stage kidney disease. *The Cochrane Database of Systematic Review* 2014;6:Cd007333.
377. Chan MR, Dall AT, Fletcher KE, Lu N, Trivedi H. Outcomes in patients with chronic kidney disease referred late to nephrologists: a meta-analysis. *Am J Med* 2007;120(12):1063-70.
378. Navaneethan SD, Aloudat S, Singh S. A systematic review of patient and health system characteristics associated with late referral in chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 2008;9:3.
379. Kasiske BL, Cangro CB, Hariharan S, Hricik DE, Kerman RH, Roth D, *et al.* The evaluation of renal transplantation candidates: clinical practice guidelines. *Am J Transplant* 2001;1 (Suppl 2):3-95.
380. Knoll GA. Is kidney transplantation for everyone? The example of the older dialysis patient. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(12):2040-4.
381. Kessler M, Frimat L, Panescu V, Briancon S. Impact of nephrology referral on early and midterm outcomes in ESRD: EPidemiologie de l'Insuffisance RENale chronique terminale en Lorraine (EPIREL): results of a 2-year, prospective, community-based study. *Am J Kidney Dis* 2003;42(3):474-85.
382. Hommel K, Madsen M, Kamper AL. The importance of early referral for the treatment of chronic kidney disease: a Danish nationwide cohort study. *BMC Nephrol* 2012;13:108.

383. Udayaraj UP, Haynes R, Winearls CG. Late presentation of patients with end-stage renal disease for renal replacement therapy--is it always avoidable? *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(11):3646-51.
384. Cass A, Cunningham J, Arnold PC, Snelling P, Wang Z, Hoy W. Delayed referral to a nephrologist: outcomes among patients who survive at least one year on dialysis. *Med J Aust* 2002;177(3):135-8.
385. Cass A, Cunningham J, Snelling P, Ayanian JZ. Late referral to a nephrologist reduces access to renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2003;42(5):1043-9.
386. Goransson LG, Bergrem H. Consequences of late referral of patients with end-stage renal disease. *J Intern Med* 2001;250(2):154-9.
387. Winkelmayr WC, Glynn RJ, Levin R, Mittleman MA, Pliskin JS, Avorn J. Late nephrologist referral and access to renal transplantation. *Transplantation* 2002;73(12):1918-23.
388. Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes: a paired donor kidney analysis. *Transplantation* 2002;74(10):1377-81.
389. Goldfarb-Rumyantzev A, Hurdle JF, Scandling J, Wang Z, Baird B, Barenbaum L, *et al.* Duration of end-stage renal disease and kidney transplant outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(1):167-75.
390. Schold JD, Sehgal AR, Srinivas TR, Poggio ED, Navaneethan SD, Kaplan B. Marked variation of the association of ESRD duration before and after wait listing on kidney transplant outcomes. *Am J Transplant* 2010;10(9):2008-16.
391. Helanterä I, Salmela K, Kyllönen L, Koskinen P, Grönhagen-Riska C, Finne P. Pretransplant dialysis duration and risk of death after kidney transplantation in the current era. *Transplantation* 2014;98(4):458-64.
392. Chalem Y, Ryckelynck JP, Tuppin P, Verger C, Chauvé S, Glotz D. Access to, and outcome of, renal transplantation according to treatment modality of end-stage renal disease in France. *Kidney Int* 2005;67(6):2448-53.
393. Scottish Renal Registry, Traynor JP, Thomson PC, Simpson K, Ayansina DT, Prescott GJ, *et al.* Comparison of patient survival in non-diabetic transplant-listed patients initially treated with haemodialysis or peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(1):245-52.
394. Hartmann EL, Wu C. The evolving challenge of evaluating older renal transplant candidates. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010;17(4):358-67.
395. High Risk Renal Transplant Consensus Group. Defining high risk in adult kidney transplantation. *Prog Transplant* 2009;19(3):252-8.
396. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic kidney disease: early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care. London: NICE; 2014.
<http://www.nice.org.uk/guidance/CG182/chapter/introduction>
397. American Society of Nephrology Quality and Patient Safety Task Force, Williams AW, Dwyer AC, Eddy AA, Fink JC, Jaber BL, *et al.* Critical and honest conversations: the evidence behind the "Choosing Wisely" campaign recommendations by the American Society of Nephrology. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7(10):1664-72.
398. Crail S, Walker R, Brown M. Renal supportive and palliative care: position statement. *Nephrology* 2013;18(6):393-400.
399. Tong A, Hanson CS, Chapman JR, Halleck F, Budde K, Papachristou C, *et al.* The preferences and perspectives of nephrologists on patients' access to kidney transplantation: a systematic review. *Transplantation* 2014;98(7):682-91.
400. Couchoud C, Labeeuw M, Moranne O, Allot V, Esnault V, Frimat L, *et al.* A clinical score to predict 6-month prognosis in elderly patients starting dialysis for end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(5):1553-61.
401. Anderson K, Cass A, Cunningham J, Snelling P, Devitt J, Preece C. The use of psychosocial criteria in Australian patient selection guidelines for kidney transplantation. *Soc Sci Med* 2007;64(10):2107-14.
402. University of Washington Medical Center Transplant Services. Selection criteria. Kidney transplant recipient. Seattle: University of Washington; 2013.
<http://www.nwrenalnetwork.org/T/UWTransplant.pdf>
403. Virginia Mason Team Medicine. VNMC kidney transplant recipient selection criteria and evaluation process. Seattle: Virginia Mason Team Medicine; 2014.
<http://www.nwrenalnetwork.org/T/VMKTransplant.pdf>
404. Virginia Mason Team Medicine. VNMC simultaneous pancreas kidney transplant recipient selection criteria and evaluation process. Seattle: VMTM; 2014.
<http://www.nwrenalnetwork.org/T/VMPKTransplant.pdf>

405. Northwest Renal Network. Kidney transplant candidate criteria. Legacy good samaritan transplant services. Portland: NRN; 2013.
<http://www.nwrenalnetwork.org/T/LegacyTransplCriteria.pdf>
406. Oregon Health and Science University. Kidney transplantation patient selection criteria. Portland: NRN; 2013.
<http://www.nwrenalnetwork.org/T/OHSUTransplant.pdf>
407. Northwest Renal Network. Criteria for kidney transplantation at VA transplant centers. Portland: NRN; 2006.
<http://www.nwrenalnetwork.org/T/VAPortland.pdf>
408. Sacred Heart Medical Center, Kidney Transplant Program. Selection criteria for kidney transplantation. Spokane: SHMC; 2011.
<http://www.nwrenalnetwork.org/T/SacredHeartTransplant.pdf>
409. Seattle Children's Hospital. Renal: criteria for renal transplantation. Seattle: Seattle Children's Hospital; 2009.
<http://www.nwrenalnetwork.org/t/childrenstransplant.pdf>
410. Canadian Society of Nephrology, Levin A, Hemmelgarn B, Culleton B, Tobe S, McFarlane P, *et al.* 2008 guidelines for the management of chronic kidney disease. Montreal: CSN; 2008.
411. Canadian Society of Nephrology, Levin A, Hemmelgarn B, Culleton B, Tobe S, McFarlane P, *et al.* Guidelines for the management of chronic kidney disease. *Cmaj* 2008;179(11):1154-62.
412. Dusseux E, Albano L, Fafin C, Hourmant MH, Guérin O, Couchoud C, *et al.* A simple clinical tool to inform the decision-making process on whether to refer elderly incident dialysis patients for kidney transplant evaluation *Kidney Int* 2015;88(1):121-9.
413. Brown TS, Elster EA, Stevens K, Graybill JC, Gillern S, Phinney S, *et al.* Bayesian modeling of pretransplant variables accurately predicts kidney graft survival. *Am J Nephrol* 2012;36(6):561-9.
414. Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA, Peng Y, Weinhandl ED. A simple tool to predict outcomes after kidney transplant. *Am J Kidney Dis* 2010;56(5):947-60.
415. McAdams-DeMarco MA, Law A, Salter ML, Chow E, Grams M, Walston J, *et al.* Frailty and early hospital readmission after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2013;13(8):2091-5.
416. Bayat S, Cuggia M, Kessler M, Brianchon S, P. LB, Frimat L. Modelling access to renal transplantation waiting list in a French healthcare network using a Bayesian method. *Stud Health Technol Inform* 2008;136:605-10.
417. Bayat S, Cuggia M, Rossille D, Kessler M, Frimat L. Comparison of Bayesian network and decision tree methods for predicting access to the renal transplant waiting list. *Stud Health Technol Inform* 2009;150:600-4.
418. Jassal SV, Schaubel DE, Fenton SS. Predicting mortality after kidney transplantation: a clinical tool. *Transpl Int* 2005;18(11):1248-57.
419. Fried L, Bernardini J, Piraino B. Charlson comorbidity index as a predictor of outcomes in incident peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001;37(2):337-42.
420. Tarrass F. Comorbidité, score de Charlson et prédicteurs de survie en hémodialyse. *Rev Port Nefrol Hipert* 2006;20(3):209-18.
421. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Quan H, Ghali WA. Adapting the Charlson Comorbidity Index for use in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis* 2003;42(1):125-32.
422. Jassal SV, Schaubel DE, Fenton SS. Baseline comorbidity in kidney transplant recipients: a comparison of comorbidity indices. *Am J Kidney Dis* 2005;46(1):136-42.
423. Kutner NG, Zhang R, Bowles T, Painter P. Pretransplant physical functioning and kidney patients' risk for posttransplantation hospitalization/death: evidence from a national cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1(4):837-43.
424. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of illness in the aged. The index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. *Jama* 1963;185:914-9.
425. Cesari M. Role of gait speed in the assessment of older patients. *Jama* 2011;305(1):93-4.
426. Cesari M, Kritchevsky SB, Penninx BW, Nicklas BJ, Simonsick EM, Newman AB, *et al.* Prognostic value of usual gait speed in well-functioning older people--results from the Health, Aging and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc* 2005;53(10):1675-80.
427. Derouesné C, Poitreneau J, Hugonot L, Kalafat M, Dubois B, Laurent B. Le Mini-Mental State Examination (MMSE): un outil pratique pour l'évaluation de l'état cognitif des patients par le clinicien. Version française consensuelle. Groupe de Recherche sur les Evaluations Cognitives (GRECO). *Presse Med* 1999;28(21):1141-8.

428. Kalafat M, Hugonot-Diener L, Poitrenaud J. Standardisation et étalonnage français du "Mini Mental State" (MMS) version GRECO. *Rev Neuropsychol* 2003;13(2):209-36.
429. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, *et al.* The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005;53(4):695-9.
430. Rakowski DA, Caillard S, Agodoa LY, Abbott KC. Dementia as a predictor of mortality in dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1(5):1000-5.
431. Wong G, Howard K, Chapman JR, Chadban S, Cross N, Tong A, *et al.* Comparative survival and economic benefits of deceased donor kidney transplantation and dialysis in people with varying ages and co-morbidities. *PLoS One* 2012;7(1):e29591.
432. Haute Autorité de Santé, Agence de la biomédecine. Evaluation médico-économique des stratégies de prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale en France [synthèse et conclusions]. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2014. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-11/synthese_ircet_vf.pdf
433. World Health Organization. BMI classification. Geneva: WHO; 2015. http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html
434. American Society of Transplantation, Kasiske BL, Cangro CB, Hariharan S, Hricik DE, Kerman RH, *et al.* The evaluation of renal transplantation candidates: clinical practice guidelines. *Am J Transplant* 2001;1 Suppl 2:3-95.
435. Haut conseil de la santé publique. Vaccinations des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations. Paris: HCSP; 2012. <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=322>
436. Mollieux S, Pierre S, Bléry C, Marret E, Beloeil H. Examens préinterventionnels systématiques. *Ann Fr Anesth Reanim* 2012;31:752-63.
437. Pernod G, Biron-Andreani C, Morange PE, Boehlen F, Constans J, Drouet L, *et al.* Recommandations pour la recherche de facteurs biologiques de risque dans le cadre de la maladie thromboembolique veineuse : applications cliniques. *Sang Thrombose Vaisseaux* 2009;21:5-11.
438. Alhenc-Gelas M, Aillaud MF, Delahousse B, Freyburger G, Le Querrec A, Reber G. La recherche des facteurs biologiques de risque établis de maladie thromboembolique veineuse : état des connaissances et conséquences pour la pratique en biologie clinique. *Sang Thrombose Vaisseaux* 2009;21:12-39.
439. European Society of Cardiology, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, *et al.* 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;35(37):2541-619.
440. Lentine KL, Costa SP, Weir MR, Robb JF, Fleisher LA, Kasiske BL, *et al.* Cardiac disease evaluation and management among kidney and liver transplantation candidates: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation: endorsed by the American Society of Transplant Surgeons, American Society of Transplantation, and National Kidney Foundation. *Circulation* 2012;126(5):617-63.
441. European Society of Cardiology, European Society of Anaesthesiology, Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery, Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, *et al.* Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27(2):92-137.
442. Kidney Health Australia, Caring for Australasians with Renal Impairment, Pilmore H. Cardiovascular Disease : KHA; CARI; 2011. http://www.cari.org.au/Transplantation/transplantation%20recipient%20assessment/Cardiac_Disease.pdf
443. Scandling JD. Kidney transplant candidate evaluation. *Semin Dial* 2005;18(6):487-94.
444. Petrović D, Mijailović Ž, Popovska B, Čanović P. Assessment of patient eligibility for kidney transplant procedure. *Med Glas (Zenica)* 2012;9(2):174-9.
445. Nafar M, Firoozan A, Poor-Reza-Gholi F, Ahmadpoor P, Samadian F, Samavat S, *et al.* Kidney donor and recipient perioperative evaluation. *Iran J Kidney Dis* 2014;8(1):13-24.
446. Kujovich JL. Thrombophilia and thrombotic problems in renal transplant patients. *Transplantation* 2004;77(7):959-64.
447. Kfoury E, Taher A, Saghie S, Otrock ZK, Mahfouz R. The impact of inherited thrombophilia on surgery: a factor to consider before transplantation? *Mol Biol Rep* 2009;36(5):1041-51.

448. Cabello Benavente R, Quicios Dorado C, Lopez Martin L, Simon Rodriguez C, Charry Gonima P, Gonzalez Enguita C. The candidate for renal transplantation work up: medical, urological and oncological evaluation. *Arch Esp Urol* 2011;64(5):441-60.
449. Pham PT, Pham PA, Pham PC, Parikh S, Danovitch G. Evaluation of adult kidney transplant candidates. *Semin Dial* 2010;23(6):595-605.
450. Kidney Health Australia, Caring for Australasians with Renal Impairment, Mulley W. Malignancy. Melbourne: KHA; CARI; 2011.
451. Ministère de la santé et des solidarités. Arrêté du 29 septembre 2006 relatif aux programmes de dépistage des cancers. *Journal Officiel* 2006;21 décembre.
452. Ministère de la santé de la jeunesse et des sports. Arrêté du 24 janvier 2008 portant introduction de la mammographie numérique dans le programme de dépistage organisé du cancer du sein. *Journal Officiel* 2008;5 février.
453. Ministère des affaires sociales de la santé et du droit des femmes. Arrêté du 23 septembre 2014 portant introduction du test immunologique dans le programme de dépistage organisé du cancer colorectal *Journal Officiel* 2014;4 octobre
454. Haute Autorité de Santé. Dépistage et prévention du cancer colorectal. Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS). Saint-Denis La Plaine: HAS ; 2013.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-08/referentieleps_format2clic_kc_colon-vfinale_2013-08-30_vf_mel_2013-08-30_12-18-6_653.pdf
455. Haute Autorité de Santé. Recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2010.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-11/fiche_de_synthese_recommandations_depistage_cancer_du_col_de_luterus.pdf
456. Association française d'Urologie, Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Eléments d'information des hommes envisageant la réalisation d'un dépistage individuel du cancer de la prostate - document à l'usage des professionnels de santé. Recommandations pour la pratique clinique. Paris: ANAES; 2004.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/information_kp_argumentaire.pdf
457. Haute autorité de Santé. Détection précoce du cancer de la prostate. Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS). Saint-Denis La Plaine: HAS; 2013.
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1623737/en/detection-precoce-du-cancer-de-la-prostate
458. Haute Autorité de Santé. Cancer du poumon : évaluation de la pertinence d'un dépistage des populations fortement exposées au tabac en France. Note de cadrage. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2014.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-12/note_de_cadrage_cancer_du_poumon.pdf
459. Wang LW, Fahim MA, Hayen A, Mitchell RL, Baines L, Lord S, *et al.* Cardiac testing for coronary artery disease in potential kidney transplant recipients. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011;(12):CD008691.
460. Kertai MD, Boersma E, Bax JJ, Heijnenbrok-Kal MH, Hunink MG, L'Talien G J, *et al.* A meta-analysis comparing the prognostic accuracy of six diagnostic tests for predicting perioperative cardiac risk in patients undergoing major vascular surgery. *Heart* 2003;89(11):1327-34.
461. Hart A, Weir MR, Kasiske BL. Cardiovascular risk assessment in kidney transplantation. *Kidney Int* 2015;87(3):527-34.
462. Sedlis SP, Jurkowitz CT, Hartigan PM, Goldfarb DS, Lorin JD, Dada M, *et al.* Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention for patients with stable coronary artery disease and chronic kidney disease. *Am J Cardiol* 2009;104(12):1647-53.
463. Gill JS, Ma I, Landsberg D, Johnson N, Levin A. Cardiovascular events and investigation in patients who are awaiting cadaveric kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(3):808-16.
464. Kahn MR, Fallahi A, Kim MC, Esquitin R, Robbins MJ. Coronary artery disease in a large renal transplant population: implications for management. *Am J Transplant* 2011;11(12):2665-74.
465. Kumar N, Baker CS, Chan K, Duncan N, Malik I, Frankel A, *et al.* Cardiac survival after pre-emptive coronary angiography in transplant patients and those awaiting transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(8):1912-9.
466. Flueckiger P, Pastan S, Goyal A, McClellan WW, Patzer RE. Associations of ECG interval prolongations with mortality among ESRD patients evaluated for renal transplantation. *Ann Transplant* 2014;19:257-68.
467. de Mattos AM, Siedlecki A, Gaston RS, Perry GJ, Julian BA, Kew CE, *et al.* Systolic dysfunction

portends increased mortality among those waiting for renal transplant. *J Am Soc Nephrol* 2008;19(6):1191-6.

468. Hage FG, Smalheiser S, Zoghbi GJ, Perry GJ, Deierhoi M, Warnock D, *et al.* Predictors of survival in patients with end-stage renal disease evaluated for kidney transplantation. *Am J Cardiol* 2007;100(6):1020-5.

469. Nguyen KN, Patel AM, Weng FL. Ionizing radiation exposure among kidney transplant recipients due to medical imaging during the pretransplant evaluation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8(5):833-9.

470. Adey DB. Ionizing radiation during pretransplant evaluation: time to reconsider the evaluation process. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8(5):711-3.

471. Renard-Penna R, Ayed A, Barrou B, Grenier P. Bilan prétransplantation rénale du receveur et du donneur. *J Radiol* 2011;92(4):358-66.

472. Karam G, Baranchereau J, Luyckx F, Tillou X. Aspects chirurgicaux de la transplantation rénale chez l'homme. *Encycl Méd Chir Techniques chirurgicales - Urologie* 2010;41-104-A.

473. Haute Autorité de Santé. Néphropathie chronique grave. Actes et prestations - Affections de longue durée Saint-Denis La Plaine : HAS; 2014.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ald19_lap_nephropathie_juin_07.pdf

474. Formica RN, Barrantes F, Asch WS, Bia MJ, Coca S, Kalyesubula R, *et al.* A one-day centralized work-up for kidney transplant recipient candidates: a quality improvement report. *Am J Kidney Dis* 2012;60(2):288-94.

475. Transplantation Society, Ekberg H, Qi Z. Practical protocols for living donor kidney transplantation. Sydney: TTS; 2010.
http://www.tts.org/images/stories/practical_protocols/Practical_Protocols_ENG.PDF

476. Danovitch GM, Hariharan S, Pirsch JD, Rush D, Roth D, Ramos E, *et al.* Management of the waiting list for cadaveric kidney transplants: report of a survey and recommendations by the Clinical Practice Guidelines Committee of the American Society of Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(2):528-35.

477. NHS Scotland. East of Scotland Renal Transplant Protocol. Edinburgh: NHS Scotland; 2013.

478. Edinburgh Renal Unit. Transplant Recipient Check-List and Summary. Dans: EdREN Transplant Handbook. Edinburgh: EdREN; 2009.

<http://www.edren.org/pages/handbooks/transplant-handbook/appendices.php>

479. Association française d'Urologie, Salomon L, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont G, *et al.* Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU : Cancer de la prostate. *Prog Urol* 2013;23 (Suppl 2):S69-101.

480. Kim EH, Andriole GL. Prostate-specific antigen-based screening: controversy and guidelines. *BMC Med* 2015;13:61.

481. Hall EC, Pfeiffer RM, Segev DL, Engels EA. Cumulative incidence of cancer after solid organ transplantation. *Cancer* 2013;119(12):2300-8.

482. Groupe de travail multidisciplinaire de l'Intergroupe francophone de cancérologie thoracique de la Société d'imagerie thoracique et du Groupe d'oncologie de langue française, Girard N, Gounant V, Mennecier B, Greillier L, Cortot AB, *et al.* Le dépistage individuel du cancer broncho-pulmonaire en pratique. Perspectives sur les propositions du groupe de travail pluridisciplinaire de l'Intergroupe francophone de cancérologie thoracique de la Société d'imagerie thoracique et du Groupe d'oncologie de langue française. *Rev Mal Respir* 2014;31(1):91-103.

483. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, *et al.* Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365(5):395-409.

484. Canuet M, Weitzenblum E, Kessler R. Insuffisance respiratoire chronique et son traitement instrumental (oxygénothérapie et ventilation mécanique). *Encyclop Méd Chir Pneumologie* 2012;6-040-L-40.

485. Société française d'anesthésie et de réanimation, Paugam-Burtz C. Complications respiratoires postopératoires. 51e Congrès national d'anesthésie et de réanimation. Médecins. Les essentiels. Paris: SFAR; 2009.

486. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, *et al.* The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350(10):1005-12.

487. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, *et al.* A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015;34(1):1-15.

488. Ministère des affaires sociales de la santé et des droits des femmes. Arrêté du 4 novembre 2014 fixant les modalités de sélection clinique des donneurs d'organes, de tissus et de cellules. Journal Officiel 2014;14 novembre.
489. Ministre du travail de l'emploi et de la santé. Arrêté du 23 décembre 2010 pris en application des articles R. 1211-14, R. 1211-15, R. 1211-16, R. 1211-21 et R. 1211-22 du code de la santé publique [En ligne] 2010.
http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=557DFE147CEF964E8D251FA3ABA484C2.tpdila08_v_3?cidTexte=JORFTEXT000023294975&dateTexte=20150403
490. Bouyssou A, Janier M, Dupin N, Alcaraz I, Vernay-Vaïsse C, Basselier B, *et al.* La syphilis en France : analyse des données de surveillance sur 10 ans, 2000-2009. BEH 2011;26-27-28:295-8.
491. Campbell S, Pilmore H, Gracey D, Mulley W, Russell C, McTaggart S. KHA-CARI guideline: recipient assessment for transplantation. Nephrology (Carlton) 2013;18(6):455-62.
492. European Association of Urology, Kälble T, Alcaraz A, Budde K, Humke U, Karam G, *et al.* Guidelines on renal transplantation ; 2009.
493. Kidney disease : improving global outcomes. KDIGO Clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. Kidney Int 2008;73(Suppl 109):S1-S99.
494. Renal Association. Assessment of the potential kidney transplant recipient. Clinical practice guidelines. London: UK Renal Association; 2011.
<http://www.renal.org/guidelines/modules/assessment-of-the-potential-kidney-transplant-recipient#sthash.rQIZ5W4q.dpbs>
495. Agence de la biomédecine, Association française d'étude du foie, Association de chirurgie hépatobiliaire et de transplantation hépatique, Association française d'urologie, Association française d'anesthésie et de réanimation, Société francophone de transplantation, *et al.* Prélèvement et greffe de donneur vivant (rein-foie). Recommandations formalisées d'experts - texte court. Saint-Denis La Plaine: ABM; 2009.
http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/2009_recos_formalisees_experts_pvlt_greffe_donneurs_vivants_texte_court.pdf
496. Bhagani S, Sweny P, Brook G. Guidelines for kidney transplantation in patients with HIV disease. HIV Med 2006;7(3):133-9.
497. Caring for Australasians with Renal Impairment, Toussaint N. The CARI guidelines. Renal transplantation. Nephrology (Carlton) 2008;13 (Suppl 2):S37-43.
498. Renal Association, British Committee for Standards in Haematology, British Transplantation Society, Taylor CM, Machin S, Wigmore SJ, *et al.* Clinical practice guidelines for the management of atypical haemolytic uraemic syndrome in the United Kingdom. Br J Haematol 2010;148(1):37-47.
499. Legendre CM, Licht C, Muus P, Greenbaum LA, Babu S, Bedrosian C, *et al.* Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. N Engl J Med 2013;368(23):2169-81.
500. Droupy S, Eschwège P, Hammoudi Y, Durrbach A, Charpentier B, Benoit G. Consequences of iliac arterial atheroma on renal transplantation. J Urol 2006;175(3 Pt 1):1036-9.
501. Kasiske BL, Klinger D. Cigarette smoking in renal transplant recipients. J Am Soc Nephrol 2000;11(4):753-9.
502. Nogueira JM, Haririan A, Jacobs SC, Cooper M, Weir MR. Cigarette smoking, kidney function, and mortality after live donor kidney transplant. Am J Kidney Dis 2010;55(5):907-15.
503. Gueye AS, Chelamcharla M, Baird BC, Nguyen C, Tang H, Barenbaum AL, *et al.* The association between recipient alcohol dependency and long-term graft and recipient survival. Nephrol Dial Transplant 2007;22(3):891-8.
504. European Renal Association, European Dialysis and Transplant Association, Dombros N, Dratwa M, Feriani M, Gokal R, *et al.* European best practice guidelines for peritoneal dialysis. 9 PD and transplantation. Nephrol Dial Transplant 2005;20 Suppl 9:ix34-ix5.
505. Haute Autorité de Santé. Indications et non-indications de la dialyse péritonéale chronique chez l'adulte. Recommandations professionnelles. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2007.
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_702927/indications-et-non-indications-de-la-dialyse-peritoneale-chronique-chez-ladulte
506. Kasiske BL, Snyder JJ, Matas AJ, Ellison MD, Gill JS, Kausz AT. Preemptive kidney transplantation: the advantage and the advantaged. J Am Soc Nephrol 2002;13(5):1358-64.
507. Akkina SK, Connaire JJ, Snyder JJ, Matas AJ, Kasiske BL. Earlier is not necessarily better in preemptive kidney transplantation. Am J Transplant 2008;8(10):2071-6.

508. Kessler M, Ladriere M, Giral M, Souillou JP, Legendre C, Martinez F, *et al.* Does pre-emptive kidney transplantation with a deceased donor improve outcomes? Results from a french transplant network. *Transpl Int* 2011;24(3):266-75.
509. Riffaut N, Lobbedez T, Hazzan M, Bertrand D, Westeel PF, Launoy G, *et al.* Access to preemptive registration on the waiting list for renal transplantation: a hierarchical modeling approach. *Transplant Intern* 2015;28(9):1066-73.
510. Ministère de la santé et des solidarités, Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins, Sous-direction de la régulation de l'offre de soins. Circulaire n°DHOS/0/04/2007/68 du 14 février 2007 relative aux activités de greffes d'organes et de greffes de cellules hématopoïétiques. Paris: DHOS; 2007.
<http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2007/07-03/a0030060.htm>
511. Ministère de la santé et des sports. Arrêté du 3 avril 2009 relatif au contenu du document d'évaluation des activités de greffes d'organes et de greffes de cellules hématopoïétiques *Journal Officiel* 2009;21 avril
512. Ministère des affaires sociales de la santé et du droit des femmes. Arrêté du 20 février 2015 fixant les conditions dans lesquelles l'établissement de santé met à la disposition du public les résultats, publiés chaque année, des indicateurs de qualité et de sécurité des soins. *Journal Officiel* 2015;6 mars.
513. Haute Autorité de Santé. Grille de recueil des indicateurs de qualité de la prise en charge des patients hémodialysés chroniques campagne 2015. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2015.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-01/grille_dia_26-01-2015.pdf
514. Haute Autorité de Santé. Présentation du thème "Qualité de la prise en charge des patients hémodialysés chroniques". Saint-Denis La Plaine: HAS; 2015.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-01/dia_fiche_descriptive_2015_vf.pdf
515. Haute Autorité de Santé. Indicateurs pour l'amélioration de la qualité et la sécurité des soins. Prise en charge des patients hémodialysés chroniques. Résultats nationaux de la campagne 2013. Données 2012 Saint-Denis La Plaine: HAS; 2014.
<http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-07/rapport-dialyse.pdf>
516. van der Veer SN, Jager KJ, Nache AM, Richardson D, Hegarty J, Couchoud C, *et al.* Translating knowledge on best practice into improving quality of RRT care: a systematic review of implementation strategies. *Kidney Int* 2011;80(10):1021-34.
517. van der Veer SN, Tomson CR, Jager KJ, van Biesen W. Bridging the gap between what is known and what we do in renal medicine: improving implementability of the European Renal Best Practice guidelines. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(5):951-7.
518. Rutkowski M, Mann W, Derosé S, Selevan D, Pascual N, Diesto J, *et al.* Implementing KDOQI CKD definition and staging guidelines in Southern California Kaiser Permanente. *Am J Kidney Dis* 2009;53(3 Suppl 3):S86-99.
519. Renal Association. Planning, initiating and withdrawal of renal replacement therapy. Petersfield : RA; 2009.
520. Farrington K, Warwick G. Renal Association Clinical Practice Guideline on planning, initiating and withdrawal of renal replacement therapy. *Nephron Clin Pract* 2011;118 (Suppl 1):c189-208.
521. Centers for Medicare & Medicaid Services. ESRD Interpretive Guidance Update: Attached is an advance copy of the ESRD Interpretive Guidance. This Interpretive Guidance will also be published in an updated Appendix H of the State Operations Manual (SOM). Baltimore: CMMS; 2008.
<https://www.cms.gov/Medicare/Provider-Enrollment-and-Certification/SurveyCertificationGenInfo/downloads/S-Cletter09-01.pdf>
522. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic kidney disease quality standard. NICE quality standard 5. London: NICE; 2011.
<http://publications.nice.org.uk/chronic-kidney-disease-quality-standard-qs5>
523. National Health Services Scotland. Medical profiles indicators [En ligne] 2012.
http://www.indicators.scot.nhs.uk/Medical_Profiles/20120221_Medical_profiles_indicators.pdf
524. National Institute for Health and Care Excellence. Renal replacement therapy services. NICE quality standard 72. London: NICE; 2014.
<http://www.nice.org.uk/guidance/qs72/resources/guidance-renal-replacement-therapy-services-pdf>
525. NHS Kidney Care, NHS Blood and Transplant, Barclay M, Burnapp L. Transplant first: timely listing for kidney transplantation. London: NHS; 2013.
http://www.odt.nhs.uk/pdf/Transplant_First_Timely_Listing_for_Kidney_Transplantation_March_2013.pdf

526. Maynard-Smith L, Fernando B, Hopkins S, Harber M, Lipman M. Managing latent tuberculosis in UK renal transplant units: how does practice compare with published guidance? *Clin Med* 2014;14(1):26-9.
527. Pondrom S. The uninformed dialysis patient. *Am J Transplant* 2012;12(2):269-70.
528. University of Michigan Kidney Epidemiology and Cost Center. Analysis of changes to transplantation practices in the period surrounding the initiation of medicare conditions. Ann Arbor: UMKECC; 2011. <http://www.cms.gov/Medicare/Provider-Enrollment-and-Certification/CertificationandCompliance/Downloads/UMKECCResearch.pdf>
529. National Quality Forum. Patient education awareness - physician level. Dans: Measure submission and evaluation. Technical report. London: NQF; 2010. p. 76.
530. Agence de la biomédecine. Manuel d'autoévaluation des équipes de greffe chez l'adulte. Saint-Denis La Plaine: ABM; 2012. [http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/manuel_autoevaluation_equip es_greffe_2012.pdf](http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/manuel_autoevaluation_equip_es_greffe_2012.pdf)
531. Dunbavand A, Cohen S, Tuppin P. Les disparités régionales de la greffe rénale en France : quelles mesures pour améliorer l'équité ? *Med Sci* 2000;16(12):1367-70.
532. van der Veer SN, van Biesen W, Couchoud C, Tomson CR, Jager KJ. Measuring the quality of renal care: things to keep in mind when selecting and using quality indicators. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(8):1460-7.
533. Alexander GC, Sehgal AR. Variation in access to kidney transplantation across dialysis facilities: using process of care measures for quality improvement. *Am J Kidney Dis* 2002;40(4):824-31.
534. Haute Autorité de Santé, Direction de l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins. Manuel de certification des établissements de santé V2010. Saint-Denis La-Plaine: HAS; 2014. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-03/manuel_v2010_janvier2014.pdf
535. Haute Autorité de Santé. Liste des thématique - V2014. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2014. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-09/20130926_liste_20_thematiques_v2014.pdf
536. Agence de la biomédecine. Saisine "Modifications des règles de répartition des greffons". Délibération n°2008-CO-02. Conseil d'orientation séance du vendredi 25 janvier 2008. Saint-Denis La Plaine: ABM; 2008. http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/deliberation_25012008.pdf
537. Eurotransplant International Foundation, Rahmel A. Annual report 2013. Leiden: Central Office; 2013. <https://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=AR20135.pdf>
538. Scandiatransplant. Slideshow 2013. Scandiatransplant activities [En ligne]. Århus (Denmark): Scandiatransplant; 2013.
539. Bayat S, Frimat L, Thilly N, Loos C, Briançon S, Kessler M. Medical and non-medical determinants of access to renal transplant waiting list in a French community-based network of care. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(10):2900-7.
540. Tuppin P, Dunbavand A, Chalem Y, Clauquin J, Colpart JJ, Hiesse C. Disparités d'accès à la greffe rénale pour les malades résidant dans les départements et territoires d'Outre-Mer. *Néphrologie* 2004;25(1):23-8.

Participants

Les organismes professionnels et associations de patients et d'usagers suivants ont été sollicités pour proposer des experts conviés à titre individuel dans les groupes de travail et de lecture.

Institutions

Agence de la biomédecine (ABM)*

Sociétés savantes et organisations professionnelles

Association française des infirmières de dialyse, transplantation et néphrologie (AFIDTN)*

Association française d'urologie (AFU)*

Association pour l'information et la recherche sur les maladies rénales génétiques (AIRG)*

Collège de médecine générale (CMG)*

Collège français des anesthésistes-réanimateur (CFAR)

Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF)

Collège National pour la Qualité des Soins en Psychiatrie

Comité consultatif national d'éthique

Conseil national professionnel de cardiologie

Conseil national professionnel de gériatrie*

Fédération Française de pneumologie

Fédération française de psychiatrie*

Fédération Nationale des Collèges de Gynécologie Médicale*

Société de Néphrologie (SFN)*

Société de néphrologie pédiatrique*

Société française de cardiologie

Société française de gériatrie et gérontologie*

Société française de santé publique*

Société Française des Anesthésistes-Réanimateur (SFAR)*

Société francophone de dialyse (SFD)*

Société Francophone de Transplantation (SFT)*

Société francophone du diabète

Associations de patients ou d'usagers

Association Renaloo*

Association des malades d'un syndrome néphrotique

Fédération nationale d'aide aux insuffisants rénaux (FNAIR)*

Ligue Rein et Santé (LRS)*

(*) Cet organisme a proposé un ou plusieurs experts pour ce projet.

► Groupe de travail

Pr Denis Glotz, Néphrologue - Transplantation, Paris - Président du groupe de travail

Pr Bruno Moulin, Néphrologue - Transplantation - Dialyse, Strasbourg - Président du groupe de travail

Dr Myriam Pastural-Thaumat, Néphrologue, Lyon - Chargée de projet

Mme Joëlle André-Vert, Saint-Denis - Chef de projet HAS

Dr Franck Bourdon, néphrologue, Lille

Dr Julien Branchereau, chirurgien urologue - transplantation, Nantes

Pr Matthias Buchler, néphrologue - immunologie clinique - transplantation, Tours

Mme Yvanie Caillé, représentante de patients, Paris

Pr François Chapuis, santé publique - éthique - recherche Clinique, Lyon

Dr Charles Chazot, néphrologue, Sainte-Foy-Lès-Lyon

Pr Anne Danion, psychiatre, Strasbourg
Dr Pierre-Yves Durand, néphrologue, Vannes
Dr Laurence Escaravage, anesthésiste-réanimateur, Clermont-Ferrand
Mme Catherine Fournier, infirmière coordinatrice, Paris
Dr Florentine Garaix, pédiatre - néphrologue, Marseille
Pr Maryvonne Hourmant, néphrologue - transplantation, Nantes
Pr Bruno Hurault-de-Ligny, néphrologue - transplantation, Caen

M. Alain Ingouf, représentant de patients, Tourlaville
Dr Christian Jacquelinet, représentant Agence de la Biomédecine, La Plaine-Saint-Denis
M. Gérard Labat, représentant de patients, Paris
Dr Marie-Alice Macher, représentante Agence de la Biomédecine, La Plaine-Saint-Denis
Dr Marie-France Mamzer, néphrologue - éthique, Paris
M. Alain Trouillet, représentant de patients, Le Mans
Dr Laurence Vrigneaud, néphrologue, Valenciennes

► Groupe de lecture

Pr Éric Alamartine, néphrologue - transplantation, Saint-Etienne
Dr François Babinet, néphrologue, Le Mans
Dr Stéphane Bahrami, médecin de santé publique, Garches
Dr Maxime Balois, médecin généraliste, Roncq
Mme Marie-Françoise Baraton, représentant de patients, Charentilly
Dr Pierre Bataille, néphrologue, Boulogne-sur-Mer
Dr Cyrille Bergerot, cardiologue, Bron
Dr Jean-Philippe Bertocchio, néphrologue, Paris
Dr Jean-Baptiste Beuscart, néphrologue - gériatrie, Lille
Dr Pascal Bindi, néphrologue, Verdun
Pr Serge Briançon, médecin de santé publique, Nancy
Pr Philippe Brunet, néphrologue, Marseille
Dr Agnès Caillette-Beaudoin, néphrologue, Vienne
Mme Alice Casagrande, Directrice formation et vie associative, Paris
Dr Elisabeth Cassuto, néphrologue - transplantation, Nice
Dr Cindy Castrale, néphrologue, Caen
Dr François Chantrel, néphrologue, Colmar
Dr Philippe Chauveau, néphrologue, Bordeaux
Dr Gaëlle Cheisson, anesthésiste - réanimateur, Le Kremlin-Bicêtre
Dr Cécile Courivaud, néphrologue, Besançon
Mme Eléonore Daux-Fernandez, psychologue, Lyon

Pr Marie Essig, néphrologue - transplantation, Limoges
Dr Isabelle Etienne, néphrologue - transplantation, Rouen
Pr Luc Frimat, néphrologue - transplantation, Vandœuvre lès Nancy
Mme Sophie Grangette, infirmière coordinatrice, Lyon
Dr Hélène Heckenroth, gynécologue - obstétricien, Marseille
Pr Anne Elisabeth Heng, néphrologue - transplantation, Clermont-Ferrand
Dr Christian Hiesse, néphrologue - transplantation, Suresnes
Dr Olivier Imhoff, néphrologue, Strasbourg
Mme Catherine Jagu, représentante de patients, Maintenon
Dr Bénédicte Janbon, néphrologue - transplantation, Grenoble
Dr Marie-Christine Kayal-Becq, anesthésiste - réanimateur, Paris
Pr Laurence Kessler, diabétologue, Strasbourg
Dr Marc Kribs, néphrologue, Haguenau
Pr Paul Landais, médecin de santé publique, Nîmes
Pr Maurice Laville, néphrologue, Lyon
Pr Eric Lechevallier, chirurgien urologue, Marseille
Pr Christophe Legendre, néphrologue transplantation, Paris
Dr Fannie Leroy, néphrologue, La Rochelle
M. Christian Magnin-Feysot, représentant de patients, Besançon

Dr Bruno Malzac, anesthésiste - réanimateur, Nice

Dr Lucile Mercadal, néphrologue, Paris

Dr Marie-France Mercier, anesthésiste - réanimateur, Marseille

Dr Sylvie Mercier, représentante de patients, Chambéry

Pr Pierre Merville, néphrologue - transplantation, Bordeaux

Dr Valérie Moal, néphrologue - transplantation, Marseille

Pr Emmanuel Morelon, néphrologue - transplantation, Lyon

Pr Georges Mourad, néphrologue - dialyse - transplantation, Montpellier

Pr Christiane Mousson, néphrologue - transplantation, Dijon

Pr Christian Noël, néphrologue - transplantation, Lille

Dr Robert Novo, pédiatre - néphrologie, Lille

Dr Victor Panescu, néphrologue, Nancy

Pr Marie-Noëlle Peraldi, néphrologue - transplantation, Paris

Dr François Philit, pneumologue, Bron

Mme Irène Pierorazio, infirmière coordinatrice, Valencienne

Mme Chantal Raimbault, psychologue, Tours

Pr Muriel Rainfray, gériatre, Bordeaux

Dr Sophie Reffet, diabétologue, Lyon

Pr Eric Rondeau, néphrologue - transplantation, Paris

Pr Lionel Rostaing, néphrologue - transplantation, Toulouse

Mme Ginette Rousseau, représentante de patients, Paris

Dr Laurent Salomon, chirurgien urologue, Créteil

Dr Isabelle Secret-Bobolakis, psychiatre, Marne la Vallée

Dr David Smadja, éthicien maître de conférences en science politique, Marne La Vallée

Dr Philippe Sporer, néphrologue, Périgueux

Dr Paul Stroumza, néphrologue, Marseille

Pr Jean-François Subra, néphrologue - transplantation, Angers

Dr Alain Tenaillon, représentant de patients, Paris

Pr Fabien Thaveau, chirurgien vasculaire, Strasbourg

Pr Antoine Thierry, néphrologue - transplantation, Poitiers

Dr Rodolphe Thuret, chirurgien urologue, Montpellier

Dr Michel Tolani, néphrologue, Compiègne

Dr Florence Vende, néphrologue, La Roche-sur-Yon

Pr Cécile Vigneau, néphrologue, Rennes

Mme Valérie Voigneau, infirmière coordinatrice, Tours

Remerciements

La HAS remercie l'ensemble des participants pour leur contribution à l'élaboration de la recommandation, ainsi que l'équipe de l'espace éthique de Lyon et David Smadja pour l'aide qu'ils ont apportée à l'analyse de la littérature éthique.

Fiche descriptive

Titre	Transplantation rénale : accès à la liste d'attente nationale
Méthode de travail	Recommandations pour la pratique clinique (RPC)
Objectif(s)	<ul style="list-style-type: none"> • Harmoniser les pratiques professionnelles d'inscription sur la liste d'attente de greffe rénale sur l'ensemble du territoire français • Réduire les disparités et les délais d'inscription
Patients ou usagers concernés	Adultes (> 18 ans) avec maladie rénale chronique de stade 4 évolutive ou de stade 5, déjà dialysés ou non.
Professionnel(s) concerné(s)	Néphrologues quel que soit leur mode d'exercice, chirurgiens transplantateurs urologues ou non, anesthésistes réanimateurs et tout autre professionnel sollicité dans le cadre de l'accès à l'inscription sur liste d'attente de greffe rénale.
Demandeur	Ministère des Affaires sociales et de la Santé (Direction générale de l'offre de soins et Direction de la sécurité sociale).
Promoteur	Haute Autorité de Santé (HAS), service des bonnes pratiques professionnelles.
Financement	Fonds publics
Pilotage du projet	Coordination : Mme Joëlle André-Vert, chef de projet, service des bonnes pratiques professionnelles de la HAS (chef de service : Dr Michel Laurence) Secrétariat : Mme Laetitia Gourbail
Recherche documentaire	De janvier 2003 à juin 2015 (cf. stratégie de recherche documentaire décrite en annexe 2) Réalisée par Mme Mireille Cecchin, avec l'aide de Mme Maud Lefèvre (chef du service Documentation – Veille : Mme Frédérique Pagès)
Auteurs de l'argumentaire	Dr Myriam Pastural-Thaumat, néphrologue, Lyon et Mme Joëlle André-Vert, chef de projet, Saint-Denis
Participants	Organismes professionnels et associations de patients et d'usagers, groupe de travail (coprésidents : Pr Denis Glotz, néphrologue, Paris et Pr Bruno Moulin, néphrologue, Strasbourg), groupe de lecture : cf. liste des participants.
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS, consultables sur www.has-sante.fr . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
Validation	Adoption par le Collège de la HAS en octobre 2015
Actualisation	L'actualisation de la recommandation sera envisagée en fonction des données publiées dans la littérature scientifique ou des modifications de pratique significatives survenues depuis sa publication.
Autres formats	Argumentaire scientifique et synthèse de la recommandation de bonne pratique, téléchargeables sur www.has-sante.fr .



les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr