

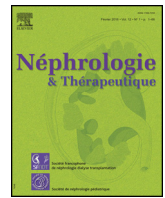


Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Article original

Perspectives pour une évolution du programme de don croisé de reins en France

Perspectives for future development of the kidney paired donation programme in France

Julien Combe^a, Victor Hiller^b, Olivier Tercieux^c, Benoît Audry^d, Jules Baudet^a,
Géraldine Malaquin^d, François Kerbaul^d, Corinne Antoine^d, Marie-Alice Macher^d,
Christian Jacquelinet^d, Olivier Bastien^d, Myriam Pastural^{d,*}

^a École polytechnique, route de Saclay, 91120 Palaiseau, France

^b Université Paris 2 Panthéon-Assas, LEMMA, 4, rue Blaise-Desgoffe, 75006 Paris, France

^c Paris School of Economics and CNRS, 48, boulevard Jourdan, 75014 Paris, France

^d Agence de la biomédecine, 1, avenue du Stade-de-France, 93212 Saint-Denis, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 9 janvier 2022

Accepté le 1^{er} février 2022

Mots-clés :

Chaîne de donneur vivant

Don croisé

Loi de bioéthique

Programme d'échange croisé

Transplantation rénale à donneur vivant

RÉSUMÉ

Près d'un tiers des candidats au don de rein présente une incompatibilité (HLA et/ou ABO) avec le receveur pour lequel il s'engage. Le don croisé permet d'échanger des donneurs potentiels et donne l'accès à une greffe rénale compatible. La loi de bioéthique de 2011 a autorisé le don croisé en France avec une réciprocité entre 2 paires « donneur-receveur » incompatibles. Un faible nombre de greffes a été réalisé du fait d'une autorisation trop limitée en comparaison à d'autres pratiques européennes. Cette étude présente les perspectives de la nouvelle loi de bioéthique, promulguée en 2021, qui élargit les pratiques autorisées pour le don croisé en France. Les deux évolutions simulées sont l'augmentation du nombre de paires engagées dans un échange croisé à 6 (contre 2 paires actuellement) et le recours à un donneur décédé en substitution à l'un des donneurs vivants. Différents scénarii sont simulés à partir des données de l'Agence de la biomédecine ; les paires incompatibles inscrites dans le programme de don croisé en France entre décembre 2013 et février 2018 (78 paires incompatibles), les greffes incompatibles réalisées au cours de la même période (476 paires incompatibles) et les caractéristiques des donneurs décédés ainsi que les propositions faites sur cette période. L'augmentation du nombre de paires a un effet limité sur le nombre de greffes, qui passe de 18 (23 % des receveurs) dans le système actuel à 25 (32 % des receveurs) lorsque 6 paires peuvent être engagées dans un échange croisé. Le recours à un donneur décédé augmente significativement le nombre de greffes, qui passe à 41 (52 % des receveurs). Cette étude permet d'évaluer l'augmentation des possibilités de greffes rénales par don croisé suite à la nouvelle loi de bioéthique. Un groupe de travail et une campagne d'information des professionnels et des patients seront nécessaires pour sa mise en œuvre, dont les résultats seront d'autant plus importants que la participation sera élevée.

© 2022 Société francophone de néphrologie, dialyse et transplantation. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Almost one third of kidney donation candidates are incompatible (HLA and/or ABO) with their directed recipient. Kidney paired donation allows potential donors to be exchanged and gives access to a compatible kidney transplant. The Bioethics Law of 2011 authorised kidney paired donation in France with reciprocity between 2 incompatible "donor-recipient" pairs. A limited number of transplants have been performed due to a too restricted authorization compared to other European practices. This study

Keywords:

Bioethics law

Kidney exchange programme

Kidney paired donation

Living donor chain

Living donor kidney transplantation

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : myriam.pastural@biomedecine.fr (M. Pastural).

<https://doi.org/10.1016/j.nephro.2022.02.001>

1769-7255/© 2022 Société francophone de néphrologie, dialyse et transplantation. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

presents the perspectives of the new Bioethics Law, enacted in 2021, which increases the authorised practices for kidney paired donation in France. The two simulated evolutions are the increase of the number of pairs involved in a kidney paired donation to 6 (against 2 currently) and the use of a deceased donor as a substitution to one of living donor. Different scenarios are simulated using data from the *Agence de la Biomédecine*; incompatible pairs registered in the kidney paired donation programme in France between December 2013 and February 2018 (78 incompatible pairs), incompatible transplants performed during the same period (476 incompatible pairs) and characteristics of deceased donors as well as proposals made over this period. Increasing the number of pairs has a limited effect on the number of transplants, which increases from 18 (23% of recipients) in the current system to 25 (32% of recipients) when 6 pairs can be involved. The use of a deceased donor significantly increases the number of transplants to 41 (52% of recipients). This study makes it possible to evaluate the increase in possibilities of kidney transplants by kidney paired donation following the new bioethics law. A working group and an information campaign for professionals and patients will be necessary for its implementation.

© 2022 Société francophone de néphrologie, dialyse et transplantation. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Abréviations

DD	donneur décédé
DV	donneur vivant
EC	échange croisé
CIDD	chaîne de greffes incluant un donneur décédé
HI/I/NI	hyperimmunisé (TGI \geq 0,85)/immunisé/non immunisé (TGI = 0)
Paire EC	paire (constituée d'un receveur et d'un donneur incompatible) ayant participé au programme de don croisé
Paire DVI	paire (constituée d'un receveur et d'un donneur incompatible) dont le receveur a reçu une greffe incompatible de la part de son donneur

1. Introduction

La France, comme l'ensemble des pays du monde, souffre d'une pénurie de greffons rénaux de sorte que le nombre de malades en attente d'une greffe de rein ne cesse de croître. Il s'élevait, au 1^{er} janvier 2021, à 8912 malades en liste d'attente active [1]. Une stratégie pour faire face à cette pénurie est le développement des greffes à partir de donneur vivant (DV). Cette activité reste peu développée en France comparée à d'autres pays européens tels que les Pays-Bas ou le Royaume-Uni. La pratique de la greffe à partir de DV se heurte à une forte proportion, plus d'un tiers, d'incompatibilités entre un candidat en attente de greffe et un donneur vivant potentiel. En France, comme la plupart des autres pays européens, un programme de don croisé a été autorisé par la loi de bioéthique de 2011. Ce programme permet d'associer des paires – constituées d'un receveur et d'un donneur incompatibles entre eux dans le système HLA et/ou dans le système érythrocytaire ABO – afin qu'elles puissent échanger leurs donneurs et ainsi bénéficier d'une greffe compatible. L'alternative consiste à recevoir une greffe incompatible après un traitement de désensibilisation. Néanmoins, ces greffes DV incompatibles lorsqu'elles sont possibles, outre leur coût financier, présentent de moins bons résultats en termes de survie du greffon et du patient en comparaison aux greffes DV compatibles, et ce, en particulier en cas d'incompatibilité(s) HLA [2,3].

Le programme de don croisé est à ce jour peu attractif en France. Un total cumulé de 78 paires a participé au programme entre

décembre 2013 et février 2018, et sur cette période, seulement 12 greffes ont été réalisées. La France fait partie des pays d'Europe dont le programme de don croisé est le moins performant [4]. Les programmes de don croisé les plus performants autorisent d'autres types de pratiques avec des échanges impliquant plus de paires (Fig. 1A et B) et des chaînes de dons initiées par un donneur altruiste (Fig. 1C). La révision de la loi de bioéthique promulguée en août 2021 va permettre l'élargissement des pratiques en France. La nouvelle loi autorise qu'un maximum de 6 paires incompatibles puisse participer simultanément à un EC, mais aussi la possibilité de recourir à un rein d'un donneur décédé pour augmenter les possibilités d'appariement.

Un cycle d'appariement (ou « *match-run* ») est la procédure qui permet de croiser les paires incompatibles inscrites par les équipes, selon un algorithme élaboré par l'Agence de la biomédecine et les équipes de greffe rénale.

Dans cet article, nous proposons une évaluation de l'impact que pourra avoir l'introduction de ces nouvelles pratiques en France sur le programme de don croisé. Cette évaluation est le fruit d'un travail mené depuis 2017 et s'appuie sur les données de l'Agence de la biomédecine.

2. Matériel et méthode

2.1. Matériel

Les données utilisées concernent les paires ayant participé au programme de don croisé (dites paires EC pour Échange croisé) entre décembre 2013 et février 2018.

Pour ces paires, nous utilisons les dates des *match-runs* auxquelles elles ont participé, le taux de greffons incompatibles (TGI) et le statut d'immunisation des receveurs. Sur les 78 paires EC :

- 44 receveurs sont de groupe sanguin O ;
- 24 sont de groupe A ;
- 8 sont de groupe B ;
- 2 sont de groupe AB.

En termes d'immunisation :

- 21 sont hyperimmunisés (HI) ;
- 39 sont immunisés (I) ;
- 18 sont non immunisés (NI).

Afin de simuler l'impact d'une augmentation du nombre de paires EC, nous considérons des paires qui auraient pu participer,

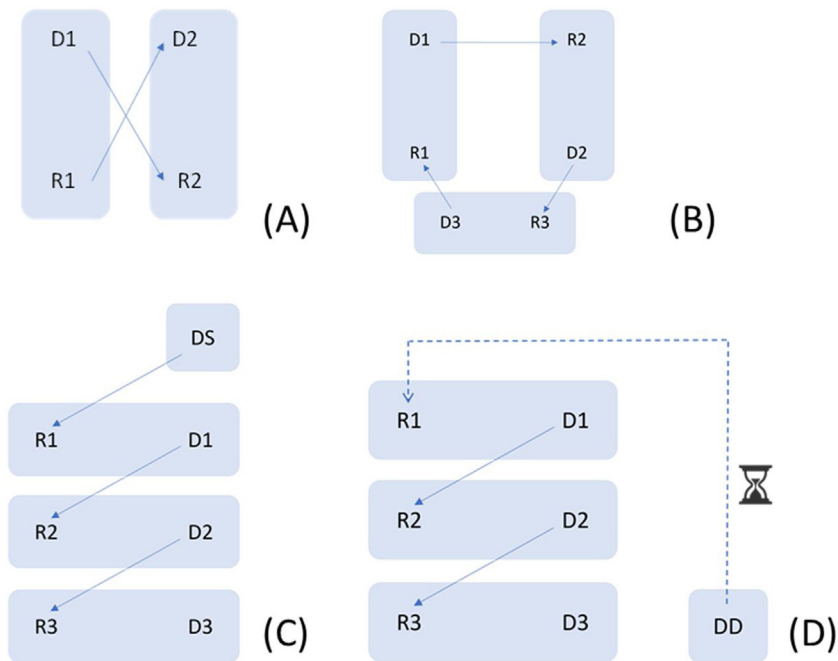


Fig. 1. Chaque rectangle correspond à une paire incompatible inscrite dans le programme d'échange et lorsqu'une flèche part d'un donneur D_i vers un receveur R_j , cela signifie que D_i est compatible avec R_j . Echanges croisés (EC). A. EC de taille 2. B. EC de taille 3. Chaînes de greffes. C. La chaîne débute par un donneur seul (DS) qui donne son rein à un receveur d'une paire inscrite dans le programme d'échange (R1). DS est en général un DV altruiste, autorisé dans certains pays mais pas en France. D. La chaîne débute par le donneur d'une paire inscrite dans le programme (D1). Le receveur qui lui est associée (R1) obtient une priorité importante pour recevoir, plus tard, le rein d'un donneur décédé (DD).

mais qui ont bénéficié d'une greffe à partir d'un DV dit incompatible (ABO ou HLA-incompatible) au cours de la même période ; ces paires seront dites DVI pour DV incompatible. Pour chaque simulation, nous tirons aléatoirement un ensemble de paires DVI ainsi que des dates d'arrivée pour ces paires.

Pour simuler l'impact de l'autorisation de recours à un donneur décédé (DD), nous utilisons des informations sur la compatibilité (présence d'antigènes interdits, âge, incompatibilités HLA) entre les receveurs des paires EC et DVI et les greffons provenant de DD. En cas de recours à un DD, nous parlerons de chaîne incluant un DD (CIDD).

3. Méthode d'analyse : simulation de l'impact de l'introduction de nouvelles pratiques

Dans une première série de simulations, nous considérons la composition des *match-runs* au plus près de ce qu'elle a effectivement été entre décembre 2013 et février 2018. Dans une seconde série de simulations, nous simulons une augmentation de la participation au programme en supposant qu'une partie des paires DVI y participent.

Une fois le niveau de participation au programme fixé, nous faisons varier, pour chaque simulation, les pratiques autorisées au sein du programme d'échange (Annexe A [5-7]).

Tableau 1
Qualité des greffons proposés aux receveurs dont le donneur a initié une chaîne.

Âge du receveur	Type de donneur	Écart d'âge entre receveur et donneur	Incompatibilités HLA entre receveur et donneur
> 70	SCD et ECD	< 5 ans	-
(60, 70]	SCD et ECD	< 10 ans	≤ 3 MM HLA DR, DQB
(50, 60]	SCD	< 15 ans	≤ 3 MM HLA DR, DQB
≤ 50	SCD	< 20 ans	≤ 3 MM HLA DR, DQB dont ≤ 1 MM HLA DQB

SCD : donneurs à critères standard ; ECD : donneurs à critères élargis ; MM : mismatch.

3.1. Nombre de paires autorisées au sein d'un EC

Le nombre maximal de paires pouvant participer à un EC est noté P et varie de 2 (pratique actuelle) à 6 (nombre maximal envisagé dans la nouvelle loi de bioéthique).

3.2. Autorisation des CIDD

Une chaîne de greffes est une suite de paires EC tel que le donneur de la première paire donne au receveur de la deuxième paire, le donneur de la deuxième paire donne au receveur de la troisième paire et ainsi de suite jusqu'à la dernière paire dont le donneur ne donne à aucun receveur au sein du programme.

Concernant le receveur de la première paire de la chaîne, dans la quasi-totalité des pays où ces chaînes sont autorisées, ce receveur reçoit un rein d'un DV altruiste ou d'un donneur bridge (donneur vivant d'une paire ayant terminé une chaîne lors d'un *match-run* précédent) [8-10]. Dans le programme français, il est envisagé que, lorsque le DV d'une paire EC initie une chaîne, le receveur qui lui est associé obtienne une priorité élevée sur la liste d'attente d'un greffon de DD (Fig. 1D). L'objectif est que ce receveur reçoive rapidement un greffon de qualité acceptable. La priorité accordée concerne le rein non local et se situe après celle accordée aux immunisés bénéficiant d'une priorité nationale. De

plus, on associe des critères de sélection des DD en termes d'appariement en âge et HLA selon l'âge du receveur (Tableau 1).

Malgré la priorité accordée à ces receveurs, leur temps d'attente avant que ne se présente un greffon peut s'avérer long. Afin de mesurer ce temps d'attente, nous avons calculé, pour chaque receveur des paires EC et DVI, le nombre mensuel moyen de DD que ce receveur aurait reçu avec la priorité qui lui est accordée, en considérant tous les greffons proposés à la liste d'attente nationale entre janvier 2017 et septembre 2019. Dans nos simulations, nous considérons que seuls les donneurs associés à des patients dont le nombre de DD potentiel est suffisamment élevé peuvent débiter une chaîne de greffes (Annexe B [5-7]). Nous considérons, comme scénario principal, un seuil $n = 1$ (au moins une proposition de DD de qualité acceptable par mois en moyenne), puis les variations suivantes : $n = 2$, $n = 3$ et $n = 4$ (au moins 2, 3 et 4 propositions de DD de qualité acceptable par mois en moyenne).

Nous notons C le nombre de CIDD autorisées par *match-run* et considérons deux possibilités : les CIDD sont interdites ($C = 0$) ou une seule CIDD est autorisée par *match-run* ($C = 1$). Étant données les valeurs choisies pour P , C et n , nous cherchons la combinaison d'EC et CIDD qui maximise le nombre de greffes. En cas de solutions multiples, nous favorisons la solution greffant le plus de receveurs HI [11].

4. Résultats

Pour chacun des scénarii envisagés, nous reportons le nombre de receveurs ayant pu obtenir une greffe en le décomposant en fonction du statut d'immunisation des receveurs (HI, I, NI) et du type de donneur (DD, DV). Dans le cas des CIDD, ce nombre inclut les receveurs des paires de début de chaîne qui vont recevoir un rein d'un DD. Nous reportons également une mesure du temps d'attente des receveurs au sein du programme. Cette mesure correspond à la proportion de receveurs qui reçoivent une greffe dans un délai inférieur à 3 mois (ou 6 mois).

4.1. Effet de l'augmentation de la taille des EC et de l'autorisation des CIDD

La Fig. 2 décrit le nombre de greffes obtenues au sein du programme d'échange pour $n = 1$, lorsque l'on augmente la taille

des EC ($P = 2,3,4,5,6$) en l'absence de CIDD ($C = 0$) et lorsque l'on autorise une CIDD (de longueur maximale de 6) par *match-run* ($C = 1$). Ce nombre de greffes est décomposé selon le statut d'immunisation du receveur (HI, I, NI) sur la Fig. 2A et selon le groupe sanguin du receveur (O, A, B, AB) sur la Fig. 2B.

En l'absence de chaîne ($C = 0$), le nombre total de greffes passe de 18 (23 % des receveurs inscrits) dans le système actuel ($P = 2$) à 25 (32 % des receveurs) pour les échanges entre 6 paires ($P = 6$). L'autorisation d'une CIDD par *match-run* ($C = 1$) permet d'augmenter le nombre de greffes à 40 (51 % des receveurs), alors même que seuls les échanges entre 2 paires sont autorisés ($P = 2$) et 41 (52 % des receveurs) lorsque les échanges entre 3 paires ou plus sont autorisés ($C = 1$; $P = 3,4,5,6$).

Le nombre de greffes à partir de DD correspond au nombre de chaînes effectivement initiées puisque seuls les receveurs des paires de début de chaîne peuvent recevoir un greffon de DD. Lorsqu'une chaîne par *match-run* est autorisée, au plus 10 chaînes sont initiées (sur un total de 15 *match-runs*). Cela s'explique par le fait qu'au cours de certains *match-runs*, aucune paire ne remplit les critères qui lui permettrait d'initier une chaîne (Tableau 1). Au total, l'autorisation des CIDD permet de doubler le nombre de greffes provenant de DV par rapport à la situation actuelle. L'ensemble des 9 greffes supplémentaires pour les receveurs de groupe O proviennent de receveurs de paires initiant une chaîne, et donc qui reçoivent un DD. Le surcroît de greffes pour les receveurs de groupes A et B provient quant à lui de DV. Néanmoins, ces greffes supplémentaires sont rendues possibles par les CIDD et ne l'auraient pas été en ayant uniquement recours à une augmentation de la taille des EC. En ce qui concerne la répartition des gains par statut d'immunisation des receveurs (Fig. 1A), ce sont les receveurs I et NI qui profitent le plus de l'autorisation des CIDD. Les receveurs HI n'en profitent que marginalement (l'autorisation des chaînes permet de greffer 4 receveurs HI contre 3 dans le système actuel).

Intéressons-nous maintenant à l'effet de l'augmentation de la taille des EC et de l'autorisation des CIDD sur le temps d'attente des receveurs participant au programme. Comme l'illustre la Fig. 3, l'augmentation de la taille des EC n'a quasiment aucun effet sur la probabilité de greffes à 3 ou 6 mois, alors que cette probabilité bondit lorsque les CIDD sont introduites (le pourcentage de receveurs greffés en moins de 3 mois passe alors de 17 à 36 %).

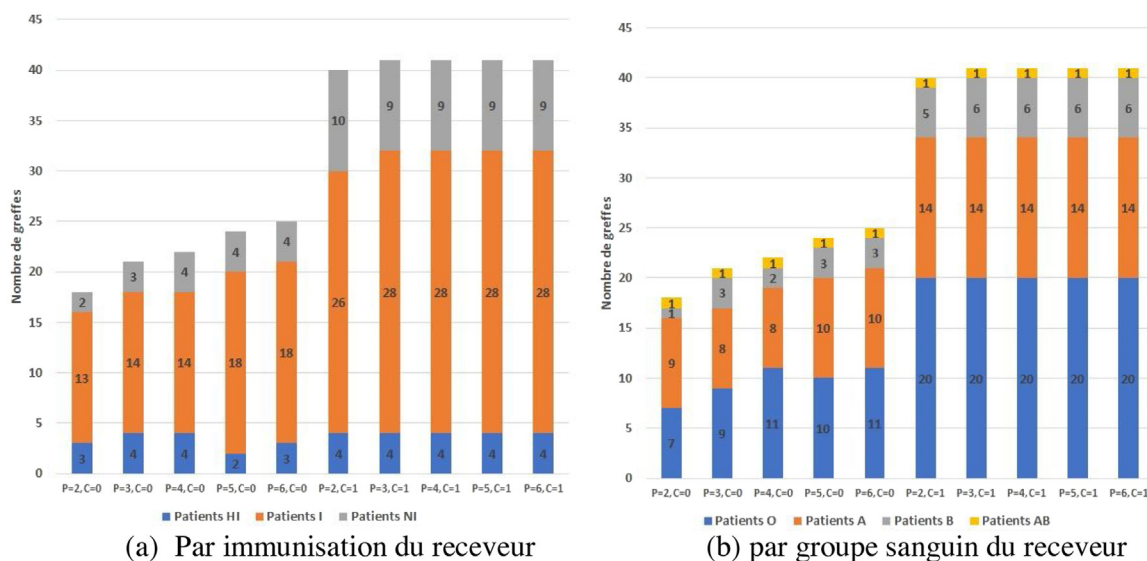


Fig. 2. Nombre de greffes en fonction du nombre maximal de paires (P) par EC et de l'autorisation, ou non, d'une CIDD ($C = 0,1$).

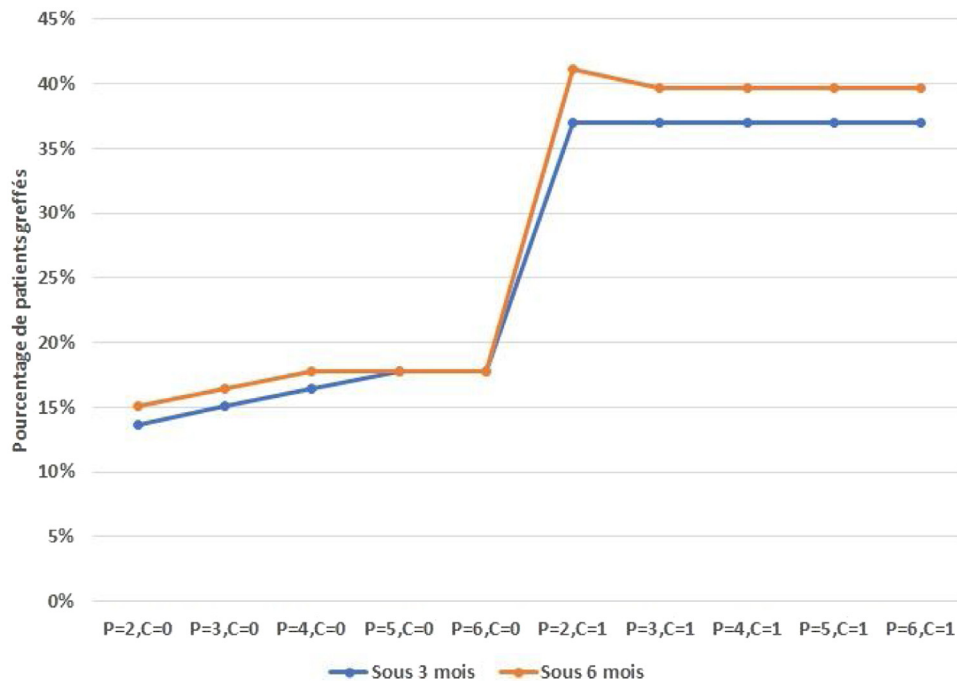


Fig. 3. Pourcentage de receveurs greffés sous 3 mois (en bleu) et sous 6 mois (en orange) en fonction du nombre maximal de paires par EC (P) et de l'autorisation, ou non, d'une CIDD (C = 0,1).

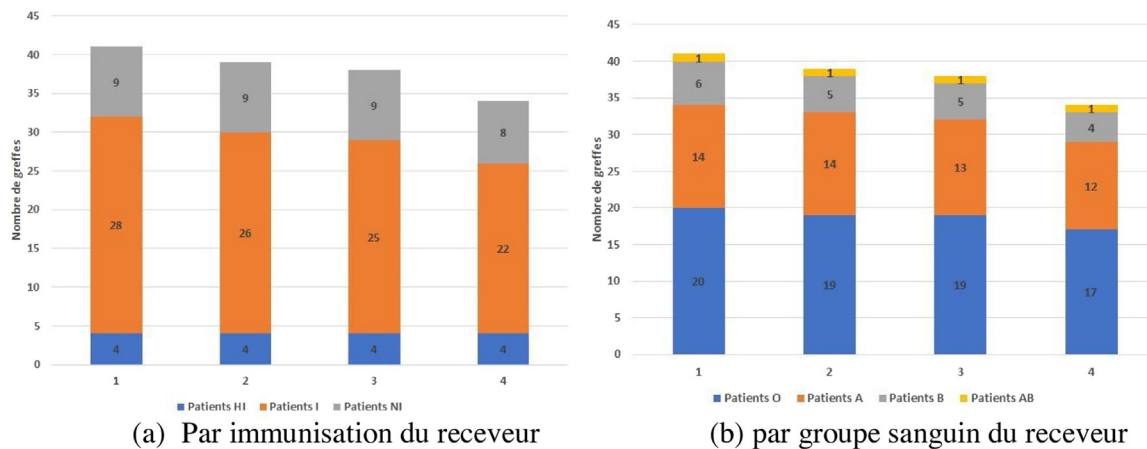


Fig. 4. Nombre de greffes pour différents n, lorsque P = 6, C = 1.

4.2. Effet des restrictions imposées sur les paires autorisées à débiter une chaîne

Les résultats précédents sont obtenus en considérant que lorsque les CIDD sont autorisées, un donneur est qualifié pour débiter une chaîne si son receveur peut recevoir une proposition de greffe satisfaisante par mois ($n = 1$). Considérons l'effet d'une augmentation du nombre de propositions nécessaires par mois au receveur pour que la paire à laquelle il appartient puisse débiter une chaîne (augmentation de n). La Fig. 4 compare le scénario de base que nous venons d'étudier, soit 1 offre par mois au minimum avec les alternatives suivantes : 2, 3 ou 4 offres par mois au minimum.

Le fait de passer à $n = 1$ réduit très peu l'efficacité des CIDD (diminution du nombre total de 2 greffes). En revanche, le passage à une limite d'un minimum de 4 propositions par mois fait perdre 7 greffes par rapport au scénario de base. Notons que, même dans

ce dernier cas, l'autorisation des CIDD permettrait de greffer 34 receveurs, soit le double du système actuel, et 9 receveurs de plus que dans le cas où les EC entre 6 paires sont autorisés mais les chaînes ne le sont pas.

Enfin, lorsque l'on s'intéresse au pourcentage de receveurs greffés au bout de 3 mois (ou 6 mois), le fait d'être plus sélectif sur les receveurs des paires qui débiter les chaînes n'a qu'un impact très limité. Même en se restreignant aux receveurs pouvant recevoir 4 propositions par mois, le pourcentage de receveurs greffés en 3 mois est de 31 % contre 17 % lorsque les EC entre 6 paires (mais pas les CIDD) sont autorisés.

4.3. Augmentation de la participation

Quelles que soient les pratiques autorisées, la performance du programme (évaluée par le pourcentage de receveurs greffés)

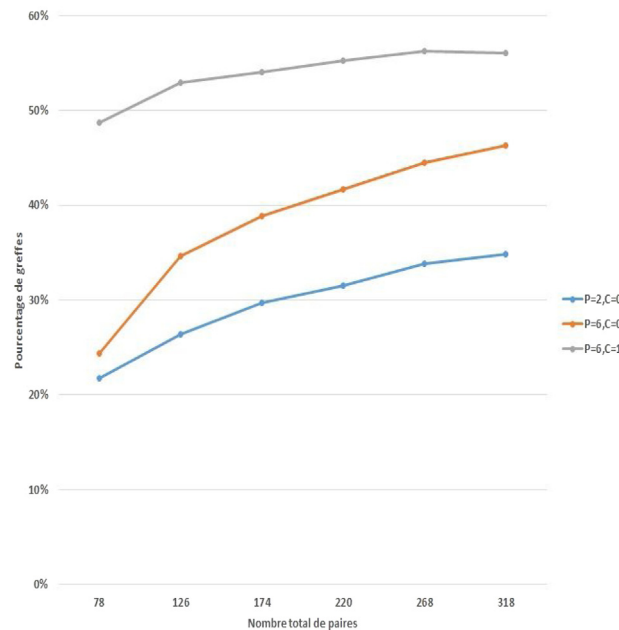


Fig. 5. Pourcentage de receveurs greffés lorsque le nombre de paires participant au programme augmente et que l'on considère des EC entre 2 paires au plus ($P = 2 ; C = 0$), 6 paires au plus ($P = 6 ; C = 0$) et l'autorisation d'une CIDD par *match-run* ($P = 6 ; C = 1$).

augmente avec la participation (Fig. 5). Le système actuel ($P = 2 ; C = 0$) permet d'atteindre un pourcentage de greffes de 35 % lorsque la participation est maximale contre 23 % pour la participation actuelle. Lorsque sont autorisés les EC de taille 6, mais pas les chaînes ($P = 6 ; C = 0$), l'augmentation est majeure puisque le pourcentage de greffes passe à 47 %. Lorsqu'une CIDD est autorisée par *match-run* ($P = 6 ; C = 1$), le pourcentage de greffes passe à 56 %. Ainsi, lorsque la participation augmente, l'écart de performance entre un programme où les chaînes sont interdites et un programme où elles sont autorisées se réduit. Lorsque 78 paires participent, l'autorisation d'une CIDD par *match-run* permet de doubler le nombre de greffes par rapport au scénario $P = 6, C = 0$. Lorsque 318 paires participent, l'autorisation des chaînes permet d'augmenter le pourcentage de receveurs greffés de 22 % (ce qui correspond à 68 greffes supplémentaires).

En ce qui concerne le nombre de greffes à partir de DD, notons que le nombre maximal de 15 greffes est presque toujours atteint. Ainsi, lorsque la participation est élevée, il est presque toujours possible d'initier une chaîne. Sur les 31 greffes supplémentaires permises par l'autorisation des chaînes – en comparaison avec la situation ($P = 6 ; C = 0$) – une moitié provient donc de DD et l'autre moitié de DV. La quasi-totalité des chaînes sont initiées par des paires dont le receveur est de type O. En comparaison de la situation ($P = 6 ; C = 0$), la totalité de l'augmentation du nombre de greffes pour ces receveurs provient de DD. A contrario, l'entière de l'augmentation du nombre de greffes pour les receveurs d'autres groupes sanguins se fait grâce à des DV.

5. Discussion

5.1. Résumé et discussion des résultats

Les résultats du programme d'échange français sont aujourd'hui très insuffisants. Deux facteurs sont en général avancés pour expliquer cette situation :

- les pratiques autorisées sont très limitées (EC impliquant uniquement deux paires) ;

- et la participation au programme est très faible (78 paires sur plus de 4 ans).

Nos simulations confirment l'importance de ces deux facteurs. D'une part, notre analyse met en lumière un impact massif de l'introduction, même à faible fréquence, des CIDD sur l'accès à la greffe des receveurs inscrits dans le programme. À titre d'illustration, cette introduction fait passer la proportion de receveurs greffés en moins de 3 mois de moins de 15 % à l'heure actuelle à plus de 30 % pour 10 chaînes initiées. D'autre part, les simulations dans lesquelles nous augmentons la participation au programme nous permettent de conclure à un effet positif d'une telle augmentation sur le pourcentage de receveurs greffés. Néanmoins, il faut insister sur le fait que ces deux facteurs (pratiques autorisées et participation) ne sont pas pleinement indépendants. Un accès plus rapide à la greffe au sein du programme, que permettrait l'introduction des CIDD, est susceptible d'inciter plus de paires à participer au programme. Ainsi, il est très probable que nos simulations, qui comparent les différentes pratiques en fixant un niveau de participation, sous-estiment l'impact positif de la pratique la plus efficace : l'introduction de CIDD.

5.2. Discussion de la littérature et comparaison avec les pratiques existantes

Les chaînes de greffes sont depuis longtemps considérées comme un facteur important pour améliorer l'efficacité des programmes de don croisé [9,10]. Roth et al. évoquent la possibilité que ces chaînes puissent être initiées par un DV en échange d'une haute priorité sur la liste des DD pour le receveur qui lui est associé [12]. Cependant, dans l'immense majorité des pays qui autorisent ces chaînes, elles sont initiées par des DV altruistes. En 2016, Melcher et al. suggèrent qu'à la place d'un DV altruiste, un DD puisse initier une chaîne [13]. Cette idée, également discutée par l'OPTN Committee [11], est finalement mise en pratique pour la première fois en Italie en mars 2018 [14]. Deux ans plus tard, un total de 8 chaînes a été initiée par des DD en Italie, permettant à 24 receveurs d'être greffés [15]. Des simulations menées sur

données américaines par Wang et al. concluent également que les CIDD pourraient avoir des effets très bénéfiques [16].

La façon dont les CIDD sont mises en œuvre en Italie diffère de celle que nous proposons. En Italie, un receveur participant au programme d'échange reçoit un rein d'un DD et, ensuite, le donneur associé à ce receveur débute une chaîne au sein du programme. À l'inverse, nous proposons qu'un DV puisse débiter une chaîne au sein du programme avant que le receveur qui lui est associé ne soit greffé (Fig. 1D). Ce dernier reçoit une priorité importante sur la liste d'attente des DD de sorte qu'il puisse recevoir une proposition de greffon de qualité acceptable dans un délai court. Ce timing permet d'éviter des situations dans lesquelles un donneur refuse d'être prélevé alors même que le receveur qui lui est associé a reçu le rein d'un DD. De plus, il peut permettre d'atteindre un nombre de greffes plus important en choisissant la paire « optimale » dont le donneur va débiter une chaîne au sein du programme. Dans une note publiée avant la promulgation de la loi [17], nous avons réalisé des premières simulations afin d'explorer les scénarii possibles, notamment en termes de sélection des patients pouvant démarrer une chaîne de dons. Dans cet article, la sélection est affinée et des résultats supplémentaires sont présentés. Enfin, ce travail s'inscrit dans une réflexion plus globale sur les effets d'un relâchement de la contrainte de simultanéité des dons et greffes au sein des programmes d'échanges. Les chaînes de dons envisagées dans cette étude permettent un tel relâchement dans la mesure où elle offre la possibilité, pour le receveur de la paire initiant la chaîne, d'être greffé après que son donneur ait donné. Récemment, une partie des auteurs du présent article ont étudié l'impact d'une systématisation de cette pratique au sein d'un programme d'échange [18].

5.3. Difficultés logistiques et questions éthiques

La loi de bioéthique de 2011 imposait une simultanéité des opérations chirurgicales afin de limiter le risque de rétractation de l'un des donneurs. La révision de la loi de bioéthique en 2021 assouplit cette contrainte, mais l'ensemble des opérations de prélèvement devront se dérouler dans un délai maximal de 24 h et les opérations de greffe devront être réalisées consécutivement à chacun des prélèvements. Un appui logistique fort au sein des établissements participant au programme de dons croisés sera indispensable afin d'assurer un accès priorisé aux blocs opératoires, mais aussi un appui logistique au sein de l'Agence de la biomédecine afin d'assurer la coordination entre toutes les équipes impliquées dans un EC.

Les perspectives de chaînes de greffes envisagées dans cette étude se déroulent selon un schéma séquentiel où le receveur d'un greffon de donneur décédé est greffé en dernier et de manière différée à l'issue des greffes de DV, seules les greffes de DV conservent la contrainte de temps de 24 h pour les opérations de prélèvement. Dans cette étude, nous avons envisagé un délai de 3 à 6 mois pour que le receveur de la paire initiale, reçoive une proposition de DD de qualité acceptable.

Les différentes questions éthiques soulevées par les CIDD sont discutées dans les travaux de Furian et al., Wang et al. et Wall et al. [14,16,19]. La priorité accordée à un receveur pour recevoir un greffon d'un DD au motif qu'il a un DV pose question. Pour certains, une priorité équivalente à celle des hyperimmunisés ou OMM est acceptable pour assurer un délai d'accès à la greffe court (3 à 6 mois). Pour d'autres, un appariement adapté au couple donneur-receveur incompatible est souhaitable. Nous proposons pour cette analyse de simulation, une priorité dite « acceptable adaptée selon l'âge du receveur ». Au plan éthique, la qualité d'un greffon issu d'un donneur décédé comparée à celle d'un donneur vivant peut

être discutée ; le programme de don croisé est de permettre aux candidats en attente un accès précoce à une greffe rénale de bonne qualité soit par l'accès à une greffe de DV compatible, soit par l'accès à un greffon de donneur DD avec des critères de *matching*HLA définis selon l'âge du receveur. Les donneurs engagés dans un programme de don croisé ne peuvent être assimilés à des donneurs altruistes puisqu'il existe un bénéfice direct pour les receveurs avec lesquels ils sont associés.

Une autre problématique éthique tient au fait que des DD utilisés sont de groupe sanguin O, alors que les receveurs de groupe O inscrits sur la liste d'attente de greffe rénale ont le plus de difficulté d'accès à la greffe. Une possibilité pour limiter le recours aux DD de groupe O consisterait à exclure les paires dont le receveur est de type O de l'ensemble des paires autorisées à démarrer une chaîne. Notons cependant, qu'en l'absence de don croisé, le receveur reste inscrit sur la liste d'attente de DD de groupe O.

Un dernier point à considérer consiste à permettre au donneur de la paire qui termine la chaîne au sein de l'EC, de donner son rein à un receveur inscrit sur la liste d'attente de greffe rénale de DD. C'est ce qui se passe en Italie [14,15] et ce qui est décrit comme pratique possible par l'*Organ Procurement and Transplantation Network* (OPTN) [11]. Dans nos simulations, nous n'avons pas considéré cette possibilité (si nous l'avions fait, cela aurait conduit à une greffe DV supplémentaire pour chaque chaîne initiée). Cette possibilité peut s'avérer pertinente à considérer, notamment au bénéfice des receveurs de groupe sanguin O.

6. Conclusion

La révision de la loi de bioéthique en 2021 élargit les pratiques autorisées en France pour le don croisé en augmentant le nombre maximal de paires impliquées dans un don croisé à 6 contre 2 actuellement, et en permettant le recours à un donneur décédé afin d'augmenter les possibilités d'appariement entre les paires engagées.

La simulation des différents scénarii suivant une méthodologie robuste montre un impact majeur du recours à un donneur décédé en termes de proportion de paires greffées.

Une large campagne de communication auprès des professionnels et des usagers sera nécessaire afin d'exposer la nouvelle loi, définir sa mise en œuvre et relancer l'activité du don du vivant en France, dont le don croisé.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Supplément en ligne. Matériels complémentaires

Les matériels complémentaires (Annexes A et B) accompagnant la version en ligne de cet article sont disponibles sur <http://www.sciencedirect.com> et <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2022.02.001>.

Références

- [1] Agence de la Biomédecine. Le rapport médical et scientifique du prélèvement et de la greffe en France, 2019. 2020. <https://rams.agence-biomedecine.fr/sites/default/files/pdf/2020-09/RAMS%202019%20ORGANES%20Rein.pdf>
- [2] Marfo K, Lu A, Ling M, Akalin E. Desensitization protocols and their outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:922–36.
- [3] Scurt FG, Ewert L, Mertens PR, Haller H, Schmidt BMW, Chatzikyriou C. Clinical outcomes after abo-incompatible renal transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2019;393:2059–72.
- [4] Biró P, Haase-Kromwijk B, Andersson T, Åsgeirsson EI, Baltasová T, Boletis I, et al. Building kidney exchange programmes in Europe-an overview of exchange practice and activities. *Transplantation* 2019;103:1514.

- [5] Mak-Hau V. On the kidney exchange problem: cardinality constrained cycle and chain problems on directed graphs: a survey of integer programming approaches. *J Combinatorial Pptimization* 2017;33:35–59.
- [6] Constantino M, Klimentova X, Viana A, Rais A. New insights on integer-programming models for the kidney exchange problem. *Eur J Operational Res* 2013;231:57–68.
- [7] Miller CE, Tucker AW, Zemlin RA. Integer programming formulation of traveling salesman problems. *J ACM* 1960;7:326–9.
- [8] Morrissey PE, Dube C, Gohh R, Yango A, Gautam A, Monaco AP. Good samaritan kidney donation. *Transplantation* 2005;80:1369–73.
- [9] Montgomery RA, Gentry SE, Marks WH, Warren DS, Hiller J, Houp J, et al. Domino paired kidney donation: a strategy to make best use of live non-directed donation. *Lancet* 2006;368:419–21.
- [10] Ashlagi I, Gilchrist DS, Roth AE, Rees MA. Nonsimultaneous chains and dominos in kidney-paired donation–revisited. *Am J Transplant* 2011;11:984–94.
- [11] Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN). Kidney transplantation committee, 2017. https://optn.transplant.hrsa.gov/media/2219/kidney_pcconcepts_201707.pdf
- [12] Roth AE, Sönmez T, Utku Ünver M, Delmonico FL, Saidman SL. Utilizing list exchange and nondirected donation through “chain” paired kidney donations. *Am J Transplant* 2006;6:2694–705.
- [13] Melcher ML, Roberts JP, Leichtman AB, Roth AE, Rees MA. Utilization of deceased donor kidneys to initiate living donor chains. *Am J Transplant* 2016;16:1367–70.
- [14] Furian L, Cornelio C, Silvestre C, Neri F, Rossi F, Rigotti P, et al. Deceased donor-initiated chains: first report of a successful deliberate case and its ethical implications. *Transplantation* 2019;103:2196–200.
- [15] Furian L, Nicolás A, Di Bella C, Cardillo M, Cozzi E, Rigotti P. Kidney exchange strategies: new aspects and applications with a focus on deceased donor-initiated chains. *Transplant Int* 2020;33:1177–84.
- [16] Wang W, Rees MA, Leichtman AB, Song PXX, Bray M, Ashby VB, et al. Deceased donors as nondirected donors in kidney paired donation. *Am J Transplant* 2021;21:103–13.
- [17] Combe J, Hiller V, Tercieux O, Audry B, He Y, Jacquelinet C, et al. Perspectives sur le programme de dons croisés de reins en France. *Notes IPP* 2019;41.
- [18] Akbarpour M, Combe J, He Y, Hiller V, Tercieux O, Shimer R. Unpaired kidney exchange: overcoming double coincidence of wants without money. NBER Working Paper; 2020 [w27765].
- [19] Wall AE, Veale JL, Melcher ML. Advanced donation programs and deceased donor-initiated chains–2 innovations in kidney paired donation. *Transplantation* 2017;101:2818–24.