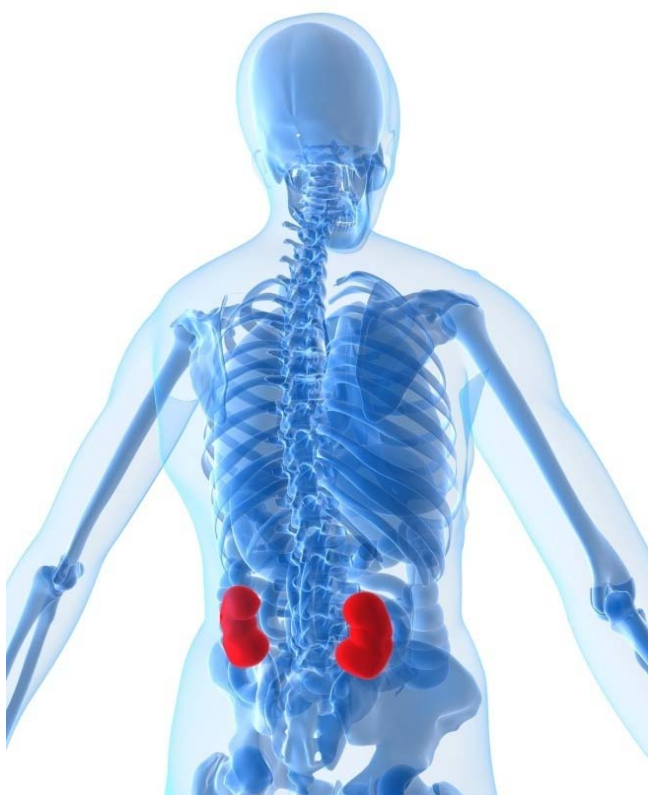


SYNTHÈSE

MACHINE À PERFUSION DES REINS PROVENANT DE DONNEURS DÉCÉDÉS – UNE ÉVALUATION RAPIDE





Le Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé

Le Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé est un parastatal, créé par la loi-programme (1) du 24 décembre 2002 (articles 259 à 281), sous tutelle du Ministre de la Santé publique et des Affaires sociales. Il est chargé de réaliser des études éclairant la décision politique dans le domaine des soins de santé et de l'assurance maladie.

Conseil d'Administration

	Membres effectifs	Membres suppléants
Président	Pierre Gillet	
Fonctionnaire dirigeant de l'INAMI (vice président)	Jo De Cock	Benoît Collin
Président du SPF Santé publique (vice président)	Dirk Cuypers	Christiaan Decoster
Président du SPF Sécurité sociale (vice président)	Frank Van Massenhove	Jan Bertels
Administrateur général de l'AFMPS	Xavier De Cuyper	Greet Musch
Représentants du ministre de la Santé publique	Bernard Lange	Brieuc Van Damme
	Bernard Vercruysse	Annick Poncé
Représentants du ministre des Affaires sociales	Lambert Stamatakis	Vinciane Quoidbach
	Ri De Ridder	Koen Vandewoude
Représentants du Conseil des ministres	Jean-Noël Godin	Philippe Henry de Generet
	Daniël Devos	Wilfried Den Tandt
Agence intermutualiste	Michiel Callens	Frank De Smet
	Patrick Verertbruggen	Yolande Husden
	Xavier Brenez	Geert Messiaen
Organisations professionnelles représentatives des médecins	Marc Moens	Roland Lemye
	Jean-Pierre Baeyens	Rita Cuypers
Organisations professionnelles représentatives des infirmiers	Michel Foulon	Ludo Meyers
	Myriam Hubinon	Olivier Thonon
Fédérations hospitalières	Johan Pauwels	Katrien Kesteloort
	Jean-Claude Praet	Pierre Smiets
Partenaires sociaux	Rita Thys	Leo Neels
	Paul Palsterman	Celien Van Moerkerke
Chambre des Représentants	Lieve Wierinck	



Contrôle

Commissaire du Gouvernement

Yves Roger

Direction

Directeur Général

Raf Mertens

Directeur Général Adjoint

Christian Léonard

Directeur du programme d'études

Kristel De Gauquier

Contact

Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE)

Doorbuilding (10^e étage)

Boulevard du Jardin Botanique, 55

B-1000 Bruxelles

Belgique

T +32 [0]2 287 33 88

F +32 [0]2 287 33 85

info@kce.fgov.be

<http://www.kce.fgov.be>

SYNTHÈSE

MACHINE À PERFUSION DES REINS PROVENANT DE DONNEURS DÉCÉDÉS – UNE ÉVALUATION RAPIDE

LORENA SAN MIGUEL, DOMINIQUE ROBERFROID, SABINE STORDEUR, NATHALIE SWARTENBROEKX



Titre :	Machine à perfusion des reins provenant de donneurs décédés – une évaluation rapide – Synthèse
Auteurs :	Lorena San Miguel (KCE), Dominique Roberfroid (KCE), Sabine Stordeur (KCE), Nathalie Swartenbroekx (KCE)
Relecture :	Jo Robays (KCE), Nancy Thiry (KCE)
Experts externes :	Tom Darius (Cliniques universitaires Saint-Luc), Patrick Evrard (Cliniques universitaires UCL de Mont-Godinne), Josée Monard (Université Liège), Michel Mourad (Cliniques universitaires Saint-Luc), Jacques Pirenne (UZ Leuven), Marc Van der Vennet (Universitair Ziekenhuis Gent), Dominique Van Deynse (Cliniques Universitaires Saint-Luc)
Validateurs externes :	Benoît Barrou (Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière (Paris)), Dimitri Mikhalski (Hôpital Erasme), Dirk Ysebaert (Universitair Ziekenhuis Antwerpen)
Remerciements :	Corinne Antoine (Agence de la Biomédecine, France), Isabelle Bongiovanni (Haute Autorité de Santé, France), Christine Gehringer (Deutschen Stiftung Organtransplantation - DSO, Deutschland), Victoria Gómez (Hospital Ramón y Cajal, España), Henk Groen (University Medical Center Groningen - UMCG, Nederland), Ian Hamerton (NHS Blood and Transplant, UK), Olivier Huot (Agence de la Biomédecine, France), Hélène Logerot (Agence de la Biomédecine, France), Cyril Moers (University Medical Center Groningen- UMCG, Nederland), Kirsten Ooms-de Vries (Nederlandse Transplantatie Stichting, Nederland), Keith Rigg (Nottingham University Hospitals, UK), Cléa Sambuc (Haute Autorité de Santé, France), Jacqueline Smits (Eurotransplant International Foundation, Nederland), María Valentín (Organización Nacional de Transplantes - ONT, España), Christopher Watson (Addenbrooke's Hospital, UK)
Autres intérêts déclarés :	Titulaire d'une propriété intellectuelle (brevet, promoteur d'un produit, copyrights, marques déposées, etc.) : Benoît Barrou Honoraires ou autres compensations pour la rédaction d'une publication ou la collaboration à un tel travail : Benoît Barrou Bourse, honoraire ou fonds en tant que membre d'un staff ou autre forme de compensation pour la conduite d'une recherche : Benoît Barrou, Jacques Pirenne Rémunération pour une communication, subside de formation, prise en charge de frais de voyage ou paiement pour participation à un symposium : Benoît Barrou Présidence ou fonction de responsable au sein d'une institution, d'une association, d'un département ou d'une autre entité pour lequel les résultats de ce rapport pourraient avoir un impact : Patrick Evrard, Dirk Ysebaert Participation à une étude scientifique ou expérimentale en qualité d'initiateur, de chercheur principal ('principal investigator') ou de chercheur : Jacques Pirenne



En outre, il convient de noter que tous les experts et les validateurs consultés dans ce rapport ont été choisis en raison de leur expertise dans le domaine de transplantations rénales. Par conséquent, ils peuvent avoir des intérêts potentiels de différentes natures liés au sujet principal du rapport.

Layout :

Ine Verhulst

Disclaimer :

- **Les experts externes ont été consultés sur une version (préliminaire) du rapport scientifique. Leurs remarques ont été discutées au cours des réunions. Ils ne sont pas co-auteurs du rapport scientifique et n'étaient pas nécessairement d'accord avec son contenu.**
- **Une version (finale) a ensuite été soumise aux validateurs. La validation du rapport résulte d'un consensus ou d'un vote majoritaire entre les validateurs. Les validateurs ne sont pas co-auteurs du rapport scientifique et ils n'étaient pas nécessairement tous les trois d'accord avec son contenu.**
- **Finalement, ce rapport a été approuvé à l'unanimité par le Conseil d'administration.**
- **Le KCE reste seul responsable des erreurs ou omissions qui pourraient subsister de même que des recommandations faites aux autorités publiques.**

Date de publication :

10 février 2014 (3rd print ; 2nd print : 13 janvier 2014 ; 1st print : 13 janvier 2014)

Domaine :

Health Technology Assessment (HTA)

MeSH :

Kidney Transplantation ; Organ Preservation ; Equipment and Supplies ; Costs and Cost Analysis

Keywords:

Machine perfusion ; Machine irrigation

Classification NLM :

WO 665

Langue :

Français

Format :

Adobe® PDF™ (A4)

Dépot légal :

D/2014/10.273/07

Copyright :

Les rapports KCE sont publiés sous Licence Creative Commons « by/nc/nd »

<http://kce.fgov.be/fr/content/a-propos-du-copyright-des-rapports-kce>.



Comment citer ce rapport ?

San Miguel L., Roberfroid D., Stordeur S., Swartenbroekx N. Machine à perfusion des reins provenant de donneurs décédés – une évaluation rapide – Synthèse. Health Technology Assessment (HTA). Bruxelles: Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE). 2014. KCE Reports 217Bs. D/2014/10.273/07.

Ce document est disponible en téléchargement sur le site Web du Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé.



■ PRÉFACE

“La greffe de rein est un traitement de premier choix”, écrivions-nous dans notre rapport 2010 sur l'organisation de la dialyse chronique pour les patients en insuffisance rénale chronique terminale (rapport KCE 124). Mais nous ajoutions immédiatement: “Tous les patients ne sont pas éligibles pour une greffe rénale, et les patients qui le sont doivent attendre qu'un rein compatible soit disponible”. On a donc cherché ces dernières années à élargir le nombre de donneurs décédés. En plus des donneurs “standard”, en situation de mort cérébrale, on utilise de plus en plus de reins de donneurs décédés après un arrêt cardiaque, de donneurs plus âgés ou également de donneurs qui souffrent de certaines comorbidités. Mais la qualité des reins de ce type de donneurs est moins bonne : ils ont souvent besoin de plus de temps pour redevenir fonctionnels, ou ne le redeviennent parfois jamais.

Dans la chaîne des causes de ce taux de réussite plus faible, la détérioration des reins pendant le transport est un maillon important. En conséquence, on observe un regain d'intérêt pour une technique, connue en fait depuis longtemps, à savoir “l'irrigation” du rein pendant le transport, remplaçant la simple conservation dans la glace. Technique onéreuse, certes, mais prometteuse pour accroître le nombre de reins fonctionnels.

La Ministre de la Santé publique a dès lors demandé au KCE d'examiner dans quelle mesure cette technologie tenait ses promesses, et, dans l'affirmative, si elle était défendable au regard de l'efficacité. Nous nous sommes bien évidemment inspirés de ce qui se passait à l'étranger, que ce soit dans le cadre d'Eurotransplant ou en dehors. Mais nous ne pouvions certainement pas perdre de vue le contexte belge, avec son nombre limité de centres de transplantation, ses distances relativement courtes et une situation de quasi-monopole du fournisseur.

Comme souvent avec les technologies encore peu répandues, l'apport de la littérature scientifique reste plutôt maigre. Nous espérons cependant avoir pu apporter un peu plus de clarté quant à la place à accorder à cette technologie. Nous tenons à remercier les experts cliniques et chercheurs dans le domaine de la transplantation rénale qui nous ont fait bénéficier de leur connaissance au cours de cette étude.

Christian LÉONARD
Directeur Général Adjoint

Raf MERTENS
Directeur Général



■ RÉSUMÉ

CONTEXTE ET OBJECTIFS

Notre étude visait à évaluer de façon critique les données scientifiques disponibles sur l'efficacité et sur le rapport coût-efficacité de la machine à perfusion comparée au stockage sur glace pour la conservation avant transplantation des reins de donneurs décédés.

MÉTHODOLOGIE

Une recherche systématique de la littérature scientifique publiée jusqu'à juin 2013 sur l'efficacité et le rapport coût-efficacité de la machine à perfusion comparée au stockage sur glace a été réalisée en consultant les bases de données électroniques, incluant Medline, Embase et la Cochrane Library. L'évaluation clinique est basée sur une méta-analyse des études randomisées contrôlées (RCT). La revue économique inclut des évaluations économiques complètes. Les bibliographies des articles trouvés via notre recherche initiale ont également été examinées afin de pouvoir identifier d'autres études pertinentes. Aucune limite, en termes de langue ou de date, n'a été imposée.

RÉSULTATS

La machine à perfusion permet une réduction relative du risque de retard de reprise de la fonction rénale (défini comme la nécessité d'au moins une dialyse au cours de la première semaine suivant la greffe) de 22% (95%CI: 8% à 34%; $p=0.005$) pour tous les types de donneurs. Elle n'a aucun effet sur la non-fonction primaire (échec de la transplantation entraînant soit un retour à la dialyse, soit la nécessité d'une nouvelle transplantation). Elle pourrait augmenter substantiellement la survie du greffon à un et trois ans après la transplantation, à l'exception de reins provenant de donneurs décédés après arrêt cardiaque, mais les preuves scientifiques sont de qualité modérée.



Les analyses économiques correspondent aux résultats de l'analyse clinique: chez les donneurs après mort cérébrale, et en particulier chez les donneurs à critères élargis (donneurs plus âgés et/ou présentant des comorbidités), la machine à perfusion peut être dominante (à la fois plus efficace et moins coûteuse). Cependant, les résultats sont imprécis pour les reins de donneurs décédés après arrêt cardiaque.

CONCLUSIONS

Bien que les preuves disponibles à ce jour présentent des limitations, et doivent donc être interprétées avec prudence, notre revue a montré que la machine à perfusion pourrait représenter une alternative intéressante au stockage sur glace dans la pratique clinique.



■ SYNTHÈSE

1. CONTEXTE ET OBJECTIFS

L'insuffisance rénale terminale (End stage renal disease - ESRD) est un état grave mettant en jeu le pronostic vital du patient dont les reins ne peuvent plus fonctionner correctement.¹ Le diabète et l'hypertension, maladies chroniques très répandues dans nos sociétés vieillissantes, sont parmi les principales causes de cette maladie.²

Les patients souffrant d'ESRD nécessitent une thérapie active de remplacement rénal par un recours à la dialyse ou à la transplantation. Bien que cette dernière option soit mondialement reconnue comme étant le meilleur traitement pour la plupart des patients, la pénurie de donneurs de reins constitue un défi et dans la plupart des pays de l'UE les listes d'attente ne cessent de s'allonger. Il est donc nécessaire de prendre en compte et d'optimiser toutes les sources potentielles de dons de reins.

Les reins peuvent provenir de donneurs décédés ou vivants. La principale population de donneurs de reins, aussi appelée les donneurs avec critères standards, consiste en donneurs décédés, relativement jeunes (moins de 60 ans), en état de mort cérébrale mais dont le cœur bat. Cependant, le volume de cette population de donneurs dit "optimaux" est insuffisant pour répondre à la demande actuelle et semble même présenter une tendance à la baisse (www.eurotransplant.org), ce qui explique un intérêt accru pour les sources de reins alternatives dites "sous-optimales".

En particulier deux types de donneurs décédés ont été écartés dans le passé en raison des résultats cliniques peu concluants qu'ils offraient comparés aux donneurs avec critères standards. Il s'agit des donneurs décédés après arrêt cardiaque (DCD) et des donneurs répondant à des critères élargis (ECD) (voir le tableau 1 pour les définitions). Ces deux catégories sont de plus en plus utilisées de par le monde.

**Tableau 1 – Définitions des différents types de donneurs**

Type de donneur	Définition
Donneurs en état de mort cérébrale (Donors after Brain Death - DBD)	Donneurs présentant une cessation irréversible des fonctions cérébrales mais dont le cœur continue à battre ³
Donneurs décédés après arrêt cardiaque (Donors after Cardiac Death - DCD)	Donneurs présentant une cessation irréversible des fonctions circulatoires et respiratoires (cœur non battant) ³
Donneurs à critères élargis (Expanded Criteria Donors - ECD)	Donneurs âgés de 60 ans ou plus, ou entre 50 et 59 ans, avec au moins deux des conditions suivantes : des antécédents d'hypertension, une créatinine sérique > 1,5 mg/dl ou un décès dû à un accident vasculaire cérébral. ⁴

Sur la période allant de 2003 à 2009², la prévalence de l'insuffisance rénale terminale en Belgique a cru à un taux annuel moyen d'environ 5%, passant de 9 483 patients en 2003 à 12 424 patients en 2009 (1 155 par million d'habitants), tandis que l'incidence globale augmentait de 22 % avec une croissance moyenne annuelle de 3,4%, atteignant 2 128 nouveaux patients en 2009 (198 par million d'habitants). Plus spécifiquement, en transplantation rénale, le recours à des donneurs après décès cardiaque a connu une croissance de 59 %, passant de 58 greffes réalisées à partir de ce type de donneurs en 2010 à 92 greffes en 2012. Vingt-huit pourcents de tous les donneurs impliqués dans une transplantation rénale en Belgique en 2012 ont été classés dans la catégorie des donneurs à critères élargis (www.eurotransplant.org). Une augmentation qui devrait vraisemblablement continuer dans les années à venir.

En dépit des perspectives d'une plus grande disponibilité en reins transplantables, ou au moins de maintien de l'offre sous-optimale actuelle, les donneurs décédés après arrêt cardiaque et les donneurs à critères élargis sont encore considérés comme «à risque» car associés à des complications cliniques^{5, 6} plus fréquentes, telles que:

- un retard de la reprise de la fonction rénale (delayed graft function - DGF): le plus souvent caractérisé par la nécessité d'au moins une dialyse au cours de la première semaine après la transplantation,
- un non-fonctionnement primaire (primary non-function - PNF): le greffon ne fonctionne jamais après la greffe, entraînant soit le retour à une dialyse, soit la nécessité d'une re-transplantation.

La machine à perfusion représente une alternative prometteuse par rapport à la conservation sur glace; elle pourrait aider à améliorer les résultats cliniques en réduisant les complications énumérées précédemment (retard de la reprise de la fonction rénale, non-fonctionnement primaire), ou en augmentant la survie du greffon.

Notre équipe de projet a effectué une recherche systématique (jusqu'à Juin 2013) de la littérature scientifique publiée, en consultant les bases de données dont Medline, Embase et la Cochrane Library, afin de répondre aux questions suivantes:

- Quelle est l'efficience/efficacité de la machine à perfusion comparée à celle de la conservation sur glace, dans le cadre d'une transplantation rénale ?
 - o Quelle est la valeur clinique ajoutée de la machine à perfusion dans la préservation des reins provenant de groupes de donneurs spécifiques?
- Quel est le rapport coût-efficacité de la machine à perfusion comparé à celui de la conservation sur glace?
 - o La machine à perfusion est-elle plus rentable en termes de préservation des reins provenant de groupes de donneurs spécifiques?
- Comment la machine à perfusion est-elle actuellement utilisée et financée en Belgique et les pays voisins ?



2. COMMENT FONCTIONNE LA MACHINE À PERFUSION DANS LE CADRE DE LA TRANSPLANTATION RÉNALE ?

En transplantation rénale, de longues périodes d'ischémie froide sont fortement associées à un retard dans la reprise du fonctionnement de la greffe, qui, à son tour, est un facteur de risque d'une moins bonne survie de la greffe.⁷ La machine à perfusion a été conçue pour atténuer ces effets négatifs en délivrant des éléments nutritifs et des substrats énergétiques, tout en éliminant les déchets toxiques lors de la phase de conservation. Elle le fait par un pompage en continu de solutions de conservation à basse température à travers les reins, via l'artère rénale.

Cependant, le stockage sur glace (dans une glacière) reste une pratique courante en Europe, principalement en raison de sa simplicité et des coûts réduits en équipement et accessoires jetables.

2.1. La machine à perfusion

Bien qu'au moins deux nouvelles machines font actuellement leur entrée sur le marché européen, les données sont disponibles uniquement pour deux modèles différents de machine à perfusion (LifePort[®] Kidney Transporter de chez Organ Recovery Systems Inc., et RM3[®], de chez Waters Corporation Medical Systems Inc.). Toutefois, seul le premier modèle est transportable, offrant une plus grande flexibilité, en en faisant ainsi l'option privilégiée des centres recourant actuellement à la technologie de la machine à perfusion. Étant transportable, il facilite la perfusion des reins depuis leur prélèvement jusqu'à leur transplantation. La machine LifePort[®] permet la perfusion d'un seul rein à la fois. De ce fait, deux machines sont nécessaires au moment du prélèvement.

L'acquisition de ces machines à perfusion induit un investissement d'environ €14 400 par machine (basé sur les prix d'achat repris dans la littérature et confirmés par le fabricant de la LifePort[®]). La machine dispose d'une durée de vie minimale de cinq ans, et son acquisition exige le paiement d'une prime d'assurance annuelle (couverture intégrale) de l'ordre de €1 960 par centre de transplantation, indépendamment du nombre de machines acquises par ce centre (selon le fabricant de la LifePort[®]).

2.2. Accessoires jetables

Chaque fois qu'un rein est perfusé à l'aide de LifePort[®], l'utilisation d'un "kit de perfusion" est requise. Ce kit de perfusion comprend les accessoires nécessaires pour permettre la perfusion du rein, du prélèvement à sa transplantation finale.

Une photographie de l'unité machine LifePort[®] et de ses accessoires est fournie en Figure 1.



Figure 1 – Machine LifePort® et ses accessoires (fournis par le fabricant de la LifePort® – Organ Recovery Systems)





3. QUELLE EST L'EFFICACITÉ DE LA MACHINE À PERFUSION, DANS LE CADRE D'UNE TRANSPLANTATION RÉNALE ?

Notre analyse, qui comprenait une méta-analyse *de novo* des données actuellement disponibles, a montré que globalement, la machine à perfusion permet une réduction relative du risque de retard de la reprise de la fonction rénale de 22% (95%CI: 8% à 34%; $p=0.005$), sans indications de variation de ce résultat entre les différents types de donneurs. Le nombre nécessaire à traiter (NNT) pour éviter un épisode est de 9.1 (95%CI: 5.3 à 33.3) (données scientifiques de bonne qualité).

Même si le retard de la reprise de la fonction rénale ne représente qu'un résultat à court terme, les coûts plus élevés et la baisse de la qualité de vie des patients nécessitant une dialyse comparés à ceux transplantés avec une greffe fonctionnelle⁸, en font un facteur pertinent à prendre en considération.

Si un nombre suffisant de séances de dialyses ou d'hospitalisations pouvaient être évitées en recourant à la machine à perfusion, l'investissement nécessaire à son utilisation serait alors compensé. Cependant, les preuves de l'impact de la machine à perfusion comparé au stockage sur glace- en termes de nombre de séances de dialyse ou de journées d'hospitalisation qui pourraient être évitées - restent rares.⁹⁻¹¹

En ce qui concerne le non-fonctionnement primaire, une complication moins fréquente mais cliniquement plus cruciale, on dispose de données scientifiques de qualité modérée à faible montrant que la machine à perfusion n'a aucun effet chez les donneurs en état de mort cérébrale et chez les donneurs décédés après arrêt cardiaque, alors qu'il existe des preuves scientifiques de faible qualité que la machine pourrait limiter une telle complication chez les donneurs à critères élargis. Ceci ne repose que sur une seule étude et sur de petits nombres.¹² En raison de cette hétérogénéité, aucune mise en commun des résultats entre les groupes de donneurs n'a été réalisée.

En ce qui concerne la survie du greffon, il existe des données scientifiques de qualité modérée montrant que la machine à perfusion pourrait diminuer l'échec de la greffe un an après la transplantation, dans le cadre d'un don survenu après une mort cérébrale, et en particulier chez les donneurs à critères élargis chez lesquels une réduction relative du risque de 64% (95%CI: 25% à 82%; $p=0.006$) a été observée. Le NNT était de 7.7 (95%CI: 4.8 à 25.0). Aucun effet similaire n'a été observé chez les donneurs décédés après arrêt cardiaque. Il existe des données scientifiques de faible qualité que cet effet soit maintenu jusqu'à trois ans après la transplantation (une seule étude).¹³



4. QUEL EST LE RAPPORT COÛT/EFFICACITÉ DE LA MACHINE À PERFUSION EN TRANSPLANTATION RÉNALE ?

Il apparaît à la lecture globale des évaluations économiques que la machine à perfusion est coût-efficace dans le cadre de la préservation de reins provenant de donneurs décédés, en comparaison à la conservation sur glace. Une exception demeure toutefois dans le cas des donneurs décédés après arrêt cardiaque où les résultats sont identiques à ceux de notre analyse clinique, c'est-à-dire incertains.

Toutefois, les données disponibles comportent d'importantes faiblesses. Plus spécifiquement, ces données reposent en majorité sur une seule source clinique: l'essai intitulé European Machine Perfusion Trial (EMPT).⁹

De plus, l'analyse de sensibilité menée par Groen et al.¹⁴ a montré que dans l'ensemble les résultats étaient très sensibles aux changements de prix des accessoires jetables de la machine. Enfin, la courte durée sur laquelle portent certaines des évaluations économiques effectuées - trois études¹⁵⁻¹⁷ sur huit reposant sur un an ou moins d'observation— ce qui constitue un laps de temps insuffisant pour capturer les conséquences à long terme des machines à perfusion, constitue une autre faiblesse.

5. COMMENT LA MACHINE À PERFUSION EST-ELLE UTILISÉE ET FINANCÉE EN BELGIQUE ET DANS LES PAYS VOISINS?

L'utilisation de ces machines à perfusion dans le cadre de transplantations rénales a, jusqu'ici, été limitée en Europe, avec des barrières à la fois organisationnelles et financières entravant une plus large adoption. A ce jour, le principal obstacle à l'utilisation de la machine à perfusion dans la plupart des pays de l'UE est l'absence de couverture assurance-maladie, qui impose aux services de transplantations d'absorber la totalité des coûts liés à leur utilisation. Cela donne lieu à une image encore fragmentée de l'utilisation de ces machines en Europe, avec un petit nombre de centres les utilisant dans des situations très spécifiques et d'autres n'ayant aucune expérience de leur utilisation. C'est le cas dans la plupart des pays de l'UE à l'exception de la France, où il a été décidé en 2012 d'introduire une couverture publique pour l'utilisation de ces machines, particulièrement pour la perfusion des reins provenant de donneurs «à risque» (donneurs décédés après arrêt cardiaque et donneurs à critères élargis), dans le but d'augmenter la qualité et le nombre de transplantations rénales.



5.1. Formules organisationnelles alternatives à prendre en considération dans l'introduction de la machine à perfusion en Belgique

5.1.1. La formule «prêt tout compris»

Les défis financiers et logistiques actuels liés à l'acquisition de machines à perfusion, ainsi qu'à leur transport et leur entretien, ont amené les fabricants de LifePort® (ORS) à offrir un service de "prêt tout compris". Dans cette formule, un des perfusionnistes du fabricant apporte les machines (ainsi que les accessoires nécessaires) sur le site où se trouve le donneur, assiste à la mise en place des reins dans les machines, transporte ensuite les organes au centre destinataire - une fois celui-ci confirmé par Eurotransplant – pour finalement reprendre les machines qui seront nettoyées et conservées au terme de la (ou des) transplantation(s).

Le coût actuel (en 2013) de ce service de prêt s'élève à environ € 3 000 par rein perfusé. Ainsi, si le nombre de transplantations se stabilisait plus ou moins, on pourrait prévoir, d'après les chiffres Eurotransplant, une population-cible d'environ 480 transplantations par année, ce qui se traduirait par un coût annuel tout compris de € 1 440 000. Si l'utilisation et le remboursement de la machine perfusion se limitaient à des reins provenant de populations de donneurs sous-optimaux (c'est-à-dire d'un don après mort cardiaque et à partir de donneurs à critères élargis), l'investissement annuel serait alors plutôt de l'ordre de € 680 000 (environ 19% de toutes les greffes à partir de donneurs décédés proviennent de dons après la mort cardiaque, et 28% des donneurs pour une transplantation sont des donneurs à critères élargis, selon les chiffres Eurotransplant pour 2012).

Il est important de noter que, à l'heure actuelle et dans le cadre de cette formule, les hôpitaux ne paient les frais du LifePort® (ORS) que si le rein est finalement transplanté.

Les principaux avantages liés à cette formule sont:

- le savoir-faire du constructeur est mis à la disposition du chirurgien, évitant ainsi les contraintes d'apprentissage spécifiques à la machine,
- l'absence de liens d'exclusivité contractuelle pouvant entraver le recours à une concurrence future,

- l'absence de contraintes de maintenance au niveau de l'hôpital et de risque d'indisponibilité d'une machine à perfusion,
- l'accord de partage des risques dans lequel le fabricant ne facturerait que dans le cas de reins perfusés et transplantés – limitant ainsi les dépenses pour les services de santé.

Inconvénients potentiels :

- Manque de transparence des prix fixés.

5.1.2. La formule «Achat»

La formule «achat» exigerait de chacun des sept centres de transplantation belges qu'ils fassent l'acquisition d'un minimum de deux machines (un par rein), ou trois machines, selon le modèle français, permettant de palier à tout problème technique ou de transport.

Basé sur les prix 2013 et le nombre de transplantations en 2012, le coût annuel moyen des investissements requis dans ce cas de figure, sur un horizon temporel de 5 ans, a été estimé entre € 1 280 000 et € 1 300 000 respectivement pour deux et trois machines en cas d'utilisation de la machine dans toutes les greffes de donneurs décédés, ou entre € 630 000 et € 650 000 si on considère uniquement les populations de donneurs «sous-optimales». L'horizon temporel choisi reflète une approche conservatrice basée sur l'hypothèse d'une durée de vie minimale de la machine de cinq années.

Un inconvénient important de cette formule serait qu'une fois que les machines sont achetées, et en tenant compte du fait qu'il n'existe actuellement sur le marché qu'un seul modèle de machine transportable (Lifeport®), les unités de transplantation seraient alors liées à l'achat des accessoires du fabricant de cette machine sur l'ensemble de la durée de vie de cette dernière, même si d'autres machines venaient à occuper le marché durant cette période.

Les centres de transplantation seraient alors responsables du transport des machines jusqu'au centre du donneur, puis de leur retour au centre de transplantation, ainsi que de l'entretien de la machine.



5.1.3. La formule « Dépôt Central »

Une troisième alternative serait de reproduire en Belgique le système de prêt actuellement proposé par les fabricants de la LifePort[®], en recourant aux locaux d'un centre de transplantation déjà installé, qui pourrait alors agir comme un dépôt central pour l'ensemble du territoire belge, comme c'est déjà le cas dans la région de Lyon, en France. Le principal avantage d'une telle formule serait que, compte tenu des chiffres relativement faibles de recours à la machine à perfusion et de la taille limitée du territoire à couvrir, les besoins en unités de machines sont susceptibles d'être plus faibles que dans la formule précédente. Ainsi, de petites économies au niveau de l'équipement pourraient être en théorie faites par rapport à la formule d'achat.

Cependant, le principal inconvénient de cette formule serait qu'elle nécessiterait un investissement lié à l'organisation et aux ressources humaines nécessaires à la coordination du transport, du stockage, du nettoyage et de l'utilisation de ces machines sur l'ensemble du territoire belge.

En outre, tout comme pour le modèle d'achat, une fois les machines achetées, un lien commercial demeurerait entre l'unité de transplantation et le fabricant de LifePort[®] puisque les accessoires devraient être achetés auprès de ce dernier. Néanmoins, étant donné des coûts d'investissement initiaux inférieurs, ce lien serait moins contraignant que dans le scénario d'achat.

6. CONCLUSIONS

Le retard de la reprise de la fonction rénale, décrit comme nécessitant une dialyse pendant la première semaine post-opératoire, est une complication fréquente de la transplantation rénale, préjudiciable à la longévité de l'allogreffe⁷. En plus d'être un facteur de risque de défaillance du greffon, le retard de la reprise de la fonction rénale augmente également le nombre de séances de dialyse nécessaires, et prolonge l'hospitalisation après la transplantation, qui à son tour affecte le coût des soins de santé.^{18, 19}

Les taux de prévalence – déjà élevés et en augmentation – de la maladie rénale en phase terminale, associée à de longues listes d'attente pour une transplantation rénale, ont encouragé le recours à de nouveaux types de donneurs, à savoir des donneurs décédés après arrêt cardiaque et des donneurs à critères élargis (donneurs plus âgés et/ou présentant des comorbidités)⁵. Toutefois, les reins provenant de ces donneurs sont signalés comme présentant des taux d'incidence du retard de la reprise de la fonction rénale et de non-fonctionnement primaire considérablement plus élevés comparé à ceux provenant de donneurs répondant aux critères standards.²⁰ L'utilisation de la machine à perfusion au lieu du stockage sur glace est considérée comme une stratégie – parmi d'autres disponibles – visant à réduire le taux de retard de la reprise de la fonction rénale et de non-fonctionnement primaire. Notre revue des essais contrôlés randomisés publiés a montré que la machine à perfusion diminuait le risque relatif de retard de la reprise de la fonction d'environ 20% chez tous les types de donneurs, mais n'avait eu aucun effet sur le non-fonctionnement primaire, et pourrait potentiellement diminuer le risque d'échec de la greffe à un et trois ans après la transplantation pour les donneurs à critères élargis, mais pas pour les donneurs décédés après arrêt cardiaque.



Certains bénéfices de la machine à perfusion varient selon le type de donneur. Les donneurs décédés après arrêt cardiaque sont un groupe offrant un intérêt particulier car, bien que les reins de ces donneurs - contrairement aux vues traditionnelles - semblent donner de bons résultats,^{6, 21, 22} leur utilisation reste encore à optimiser.²⁰ Notre analyse a cependant montré que dans ce groupe spécifique, l'utilisation de la machine à perfusion affecte uniquement l'incidence du retard de la reprise de la fonction rénale, mais pas celle du non-fonctionnement primaire ou de la survie du greffon.

Chez les donneurs à critères élargis, autre source pertinente de donneurs compte tenu des tendances actuelles de vieillissement de la population, la machine à perfusion s'est avérée efficace dans la diminution non seulement de l'incidence de retard de la reprise de la fonction rénale et de non-fonctionnement primaire, mais aussi sur l'amélioration de la survie du greffon un à trois ans après la transplantation. Cependant, la plupart des données provenaient d'une analyse de sous-groupe d'un essai européen sur la machine à perfusion, avec des données peu nombreuses, affaiblissant la qualité des résultats. Chez les donneurs après mort cérébrale, on a pu observer, dans l'ensemble, une tendance à l'augmentation de la survie du greffon, mais les résultats étaient plus fragiles.

Les données économiques corroborent les résultats de l'analyse clinique, avec des études publiées chez des donneurs après mort cérébrale, et en particulier chez les donneurs à critères élargis, ce qui montre que la machine à perfusion peut être à la fois plus efficace et moins coûteuse, mais les résultats demeurent peu clairs chez les donneurs décédés après arrêt cardiaque.

Contrairement à ce que révèlent les données collectées, il est important de mentionner qu'actuellement la machine à perfusion est principalement utilisée dans le cadre de don après mort cardiaque, non seulement en Belgique, mais aussi dans d'autres pays européens comme la France, les Pays-Bas ou le Royaume-Uni. Cet intérêt est probablement justifié par les taux élevés de retard de la reprise de la fonction rénale observés dans ce groupe de donneurs.

Compte tenu de l'augmentation de donneurs décédés après arrêt cardiaque et de donneurs à critères élargis et compte tenu de la fréquence plus élevée de complications pour les reins prélevés chez ceux-ci, ces groupes sont sans doute les plus à même de bénéficier de la machine à perfusion, même si l'amélioration de la survie du greffon n'est pas étayée à ce jour pour les donneurs décédés après arrêt cardiaque. Par ailleurs, la dominance économique potentielle de la machine à perfusion reprise dans la revue de littérature doit être interprétée avec prudence, en raison des incertitudes entourant la survie du greffon, de la nécessité d'extrapoler ces données sur des périodes allant du court au long terme ainsi que de la sensibilité des résultats globaux sur les coûts des accessoires.



■ RECOMMANDATIONS^a

Ces recommandations doivent s'inscrire dans le cadre d'une approche globale du trajet de prise en charge des patients avec une insuffisance rénale.

A l'attention du Ministre des Affaires Sociales et de la Santé Publique:

- Il est raisonnable, sur base des données scientifiques actuelles, de prévoir une intervention de l'assurance-maladie pour l'utilisation de la machine à perfusion dans le cas de reins provenant de donneurs sous-optimaux (çàd les donneurs avec critères élargis et donneurs décédés après arrêt cardiaque).
 - Cette intervention devrait être conditionnée à la collecte par les 7 centres de transplantation belges de données standardisées sur les caractéristiques des donneurs et des receveurs, et sur les paramètres cliniques post-transplantation (durée d'hospitalisation, nombre de dialyses après la transplantation, proportion d'échec de la greffe et délai jusqu'à l'arrêt de fonctionnement du greffon). La collecte de ces données devrait commencer le plus tôt possible afin de permettre une comparaison des résultats avant et après remboursement.
- Si l'intervention de l'assurance-maladie est accordée, la formule "prêt tout compris", utilisée actuellement par 2 centres de transplantation en Belgique, constituerait l'option la plus intéressante, à condition que la situation actuellement quasi-monopolistique du fabricant soit cassée et que d'autres acteurs proposant un service semblable entrent sur le marché. Alternativement, un modèle similaire pourrait être géré par un partenaire, indépendant du fabricant, sur la base d'un pool de machines achetées.

Pour le Comité Rein-Pancréas de la Société Belge de Transplantation (BTS) :

- Nous recommandons l'organisation/facilitation de la collecte des données décrites ci-dessus à court terme.

Recommandations pour de futures recherches

- Les bénéfices cliniques potentiels des machines à perfusion devraient être examinés dans les transplantations d'organes multiples.
- Des innovations techniques pour améliorer les bénéfices cliniques de la machine à perfusion doivent encore être explorées et testées, par exemple la normothermie au lieu de l'hypothermie, et l'injection d'oxygène ou de médicaments dans la perfusion rénale.
- Compte tenu des changements rapides des techniques, de l'épidémiologie de l'insuffisance rénale et des caractéristiques des donneurs, une nouvelle synthèse de l'information scientifique est recommandée dans un délai de temps raisonnable (3 à 5 ans).

^a Le KCE reste seul responsable des recommandations.



■ RÉFÉRENCES

1. Greenberg A, Cheung A, Coffman T, Falk R, Jennette J, editors. Primer On Kidney Diseases. National Kidney Foundation 2005.
2. NBVN Ge. Rapport commun du GNFB et du NBVN pour le college de nephrologie et des centres de traitement de l'insuffisance renale chronique. 2008-2009.
3. World Health Organisation (WHO). Global Glossary of Terms and Definitions on Donation and Transplantation [Web page]. Geneva; 2009. Available from: <http://www.who.int/transplantation/activities/GlobalGlossaryonDonationTransplantation.pdf>
4. Policy 3.5.I. Expanded criteria donor definition and point system., 2002.
5. Moers C, Leuvenink HG, Ploeg RJ. Non-heart beating organ donation: overview and future perspectives. Transpl Int. 2007;20(7):567-75.
6. Kokkinos C, Antcliffe D, Nanidis T, Darzi AW, Tekkis P, Papalois V. Outcome of kidney transplantation from nonheart-beating versus heart-beating cadaveric donors. Transplantation. 2007;83(9):1193-9.
7. Siedlecki A, Irish W, Brennan DC. Delayed graft function in the kidney transplant. Am J Transplant. 2011;11(11):2279-96.
8. Cleemput I, Beguin C, de la Kethulle Y, Gerkens S, Jadoul M, Verpooten G, et al. Organisation and financing of chronic dialysis in Belgium. Health Technology Assessment (HTA). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2010 10/02/2010. KCE Reports 124C (D/2010/10.273/13) Available from: https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/d20101027313.pdf
9. Moers C, Smits JM, Maathuis MH, Treckmann J, van Gelder F, Napieralski BP, et al. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. N Engl J Med. 2009;360(1):7-19.
10. Halloran P, Aprile M. A randomized prospective trial of cold storage versus pulsatile perfusion for cadaver kidney preservation. Transplantation. 1987;43(6):827-32.



11. Alijani MR, Cutler JA, DelValle CJ, Morres DN, Fawzy A, Pechan BW, et al. Single-donor cold storage versus machine perfusion in cadaver kidney preservation. *Transplantation*. 1985;40(6):659-61.
12. Treckmann J, Moers C, Smits JM, Gallinat A, Maathuis MH, van Kasterop-Kutz M, et al. Machine perfusion versus cold storage for preservation of kidneys from expanded criteria donors after brain death. *Transpl Int*. 2011;24(6):548-54.
13. Moers C, Pirenne J, Paul A, Ploeg RJ. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2012;366(8):770-1.
14. Groen H, Moers C, Smits JM, Treckmann J, Monbaliu D, Rahmel A, et al. Cost-effectiveness of hypothermic machine preservation versus static cold storage in renal transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2012;12(7):1824-30.
15. Gomez V, Galeano C, Diez V, Bueno C, Diaz F, Burgos FJ. Economic impact of the introduction of machine perfusion preservation in a kidney transplantation program in the expanded donor era: Cost-effectiveness assessment. *Transplantation Proceedings*. 2012;44(9):2521-4.
16. Garfield SS, Poret AW, Evans RW. The Cost-Effectiveness of Organ Preservation Methods in Renal Transplantation: US Projections Based on the Machine Preservation Trial. *Transplantation Proceedings*. 2009;41(9):3531-6.
17. Costa V, Brophy J, McGregor M. Pulsatile machine perfusion compared to cold storage in kidney preservation. Report. Montreal: Technology Assessment Unit of the McGill University Health Centre (MUHC); 2007. Available from: http://www.mcgill.ca/files/tau/machine_perfusion_May_10.pdf
18. Rosenthal JT, Danovitch GM, Wilkinson A, Ettenger RB. The high cost of delayed graft function in cadaveric renal transplantation. *Transplantation*. 1991;51(5):1115-8.
19. Hagenmeyer EG, Haussler B, Hempel E, Grannas G, Kalo Z, Kilburg A, et al. Resource use and treatment costs after kidney transplantation: impact of demographic factors, comorbidities, and complications. *Transplantation*. 2004;77(10):1545-50.
20. Jochmans I, Darius T, Kuypers D, Monbaliu D, Goffin E, Mourad M, et al. Kidney donation after circulatory death in a country with a high number of brain dead donors: 10-year experience in Belgium. *Transpl Int*. 2012;25(8):857-66.
21. Weber M, Dindo D, Demartines N, Ambuhl PM, Clavien PA. Kidney transplantation from donors without a heartbeat. *N Engl J Med*. 2002;347(4):248-55.
22. Nicholson ML, Metcalfe MS, White SA, Waller JR, Doughman TM, Horsburgh T, et al. A comparison of the results of renal transplantation from non-heart-beating, conventional cadaveric, and living donors. *Kidney Int*. 2000;58(6):2585-91.

