Néphrologie & Thérapeutique

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

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Article Type:	Article original/Original article
Section/Category:	Article courant
Keywords:	Don croisé; Programme d'échange croisé; chaine de donneur vivant; transplantation rénale à donneur vivant; Loi de Bioéthique
Corresponding Author:	Myriam PASTURAL Agence de la biomédecine: Agence de la biomedecine FRANCE
First Author:	Julien Combe
Order of Authors:	Julien Combe
	Victor Hiller
	Olivier Tercieux
	Benoit Audry
	Jules Baudet
	Géraldine Malaquin
	François Kerbaul
	Corinne Antoine
	Marie-Alice Macher
	Christian Jacquelinet
	Olivier Bastien
	Myriam PASTURAL
Abstract:	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 scénarios 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 greffe 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).

Powered by Editorial Manager® and ProduXion Manager® from Aries Systems Corporation

	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.

Powered by Editorial Manager® and ProduXion Manager® from Aries Systems Corporation

Page de titre auteurs coordonnees/File for title page and author names and addresses

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

J. Combe[a], V. Hiller[b], O. Tercieux[c], B. Audry[d], J. Baudet[a], C. Jacquelinet[d], G. Malaquin[d], François Kerbaul[d], O. Bastien[d], C. Antoine[d], M-A. Macher[d], M. Pastural[d]

[a]Ecole Polytechnique, Route de Saclay, 91120 Palaiseau
[b]Université Paris 2 Panthéon-Assas, LEMMA, 4 rue Blaise Desgoffe 75006 Paris
[c]Paris School Of Economics and CNRS, 48 Boulevard Jourdan 75014 Paris
[d]Agence de la biomédecine, 1 avenue du Stade de France, 93212 Saint-Denis

Corps de texte bibliographie et legendes/File for manuscript text and references and figure legends
Click here to view linked References
Click here to access/download;Corps de texte bibliographie et legendes/File for manuscript text and references and figure

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

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 scénarios 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 greffe 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.

1. Abréviations

DD : donneur décédé
DV : donneur vivant
EC : échange croisé
CIDD : chaîne de greffes incluant un donneur décédé
HI / I / NI : hyper-immunisé (TGI ≥ 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

2. 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 1er janvier 2021, à 8912

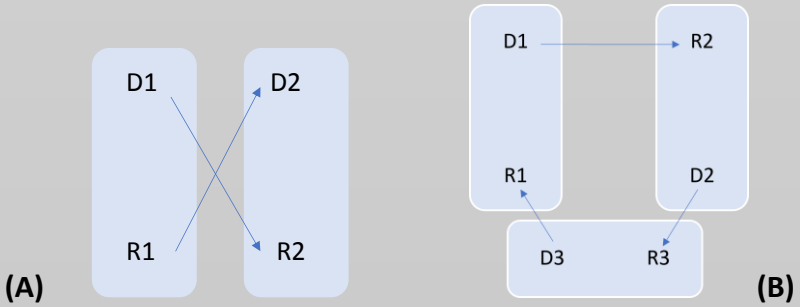
malades en liste d'attente active [1]. Une stratégie pour faire face à cette pénurie est le développement des greffes à partir de donneur vivant (DV). Cette activité reste peu développée en France comparée à d'autres pays européens tels que les Pays-Bas ou le Royaume-Uni. La pratique de la greffe à partir 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 en 2011. Ce programme permet d'associer des paires – constituées d'un receveur et d'un donneur incompatible 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 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 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 pratique avec des échanges impliquant plus de paires (cf. Figures (A) et (B) de l'Encadré 1) et des chaînes de dons initiées par un donneur altruiste (cf. Figure(C) de l'Encadré 1). 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

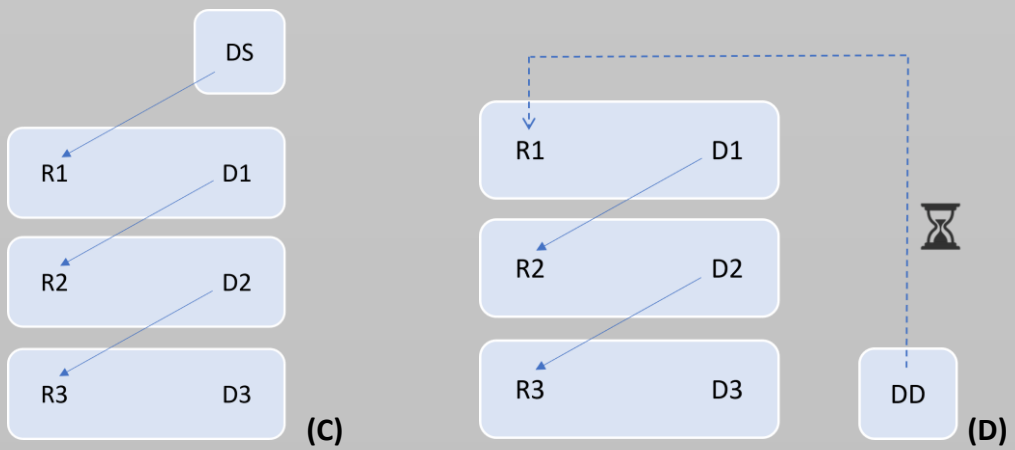
Encadré 1. Echanges croisés et chaînes de greffes

Echanges croisés. La Figure **(A)** représente un EC de taille 2 (impliquant deux paires) et la Figure **(B)** un EC de taille 3 (impliquant 3 paires). Chaque rectangle correspond à une paire incompatible inscrite dans le programme d'échange et lorsqu'une flèche part d'un donneur Di vers un receveur Rj cela signifie que Rj est compatible avec Di.



Jusqu'à présent seuls les EC de taille 2 étaient autorisés en France. La révision de la loi de bioéthique 2021 autorise des EC de taille 6 au maximum.

Chaînes de greffes. Les Figures **(C)** et **(D)** représentent des chaînes de greffes. Dans le cas de la Figure **(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). Ce type de chaîne est autorisé dans plusieurs pays dans lesquels le DS est en général un DV altruiste. Dans le cas de la Figure (D), la chaîne débute par le donneur d'une paire inscrite dans le programme (D1). En échange, le receveur qui lui est associée (R1) obtient une priorité importante pour recevoir, plus tard, le rein d'un donneur décédé (DD).



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.

3. Matériel et méthode

3.1. Données utilisées

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 TGI (Taux de Greffons Incompatibles) et le statut d'immunisation des receveurs. Sur les 78 paires EC, 44 receveurs sont de groupe sanguin O, 24 de groupe A, 8 de groupe B, et 2 de groupe AB. En termes d'immunisation, 21 sont Hyperimmunisés (HI), 39 sont immunisés (I) et 18 sont non immunisés (NI).

Pour simuler l'impact d'une augmentation du nombre de paires EC, nous considérons des paires qui auraient pu participer 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'arrivées 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 Chaine Incluant un DD soit CIDD.

3.2. 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 (cf Annexe A).

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).

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) [5, 6, 7]. 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 (cf. Figure (D) de l'Encadré 1). L'objectif est que ce receveur reçoive rapidement un greffon de qualité acceptable. Dans l'Encadré 2 nous clarifions la priorité que nous envisageons pour les receveurs dont le donneur a initié une chaîne et ce que nous entendons par un greffon de qualité acceptable.

Malgré la priorité accordée à ces receveurs, leur temps d'attente avant que ne se présente un greffon peut s'avérer long. Pour 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, (cf. Encadré 2.), 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 débuter une chaîne de greffes (cf Annexe B). Nous considérons, comme scénario principal, un seuil $\bar{n}$= 1 (au moins une proposition de DD de qualité acceptable par mois en moyenne) puis les variations suivantes : $\bar{n}$= 2, $\bar{n}$= 3 et $\bar{n}$= 4 (au moins 2, 3 et 4 propositions de DD de qualité acceptable par mois en moyenne).

Nous notons *C* le nombre de CIDD autorisé par match-run et considérons deux possibilités : les CIDD sont interdites (*C*=0) ou une seule CIDD est autorisée par match-run (*C*=1). Etant données les valeurs choisies pour *P*, *C* et $\bar{n}$, 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 [10].

Encadré 2. Priorité accordée aux receveurs dont le donneur a initié une chaîne et qualité des greffons qui leur sont proposés

En ce qui concerne le niveau de priorité la règle retenue est :

1. Le greffon local n'est pas concerné. Seul le second greffon peut être proposé.
2. La priorité accordée se situe après celle accordée aux immunisés bénéficiant d'une priorité nationale (IPN) dans la liste d'attente.
3. La priorité est associée à des critères de sélection des DD liés à l'appariement en âge et à un nombre d'incompatibilité HLA limité selon l'âge du receveur. Ces critères sont explicités dans le tableau ci-dessous.

âge du receveur	type de donneur	écart d'âge receveur-donneur	Incompatibilités HLA receveur-donneur
> 70	SCD & ECD	5 ans de moins ou plus âgé	-
(60, 70]	SCD & ECD	< 10 ans	≤ 3 MM HLA DR, DQβ
(50, 60]	SCD	< 15 ans	≤ 3 MM HLA DR, DQβ
≤ 50	SCD	< 20 ans	≤ 3 MM HLA DR, DQβ dont ≤ 1 MM HLA DQβ

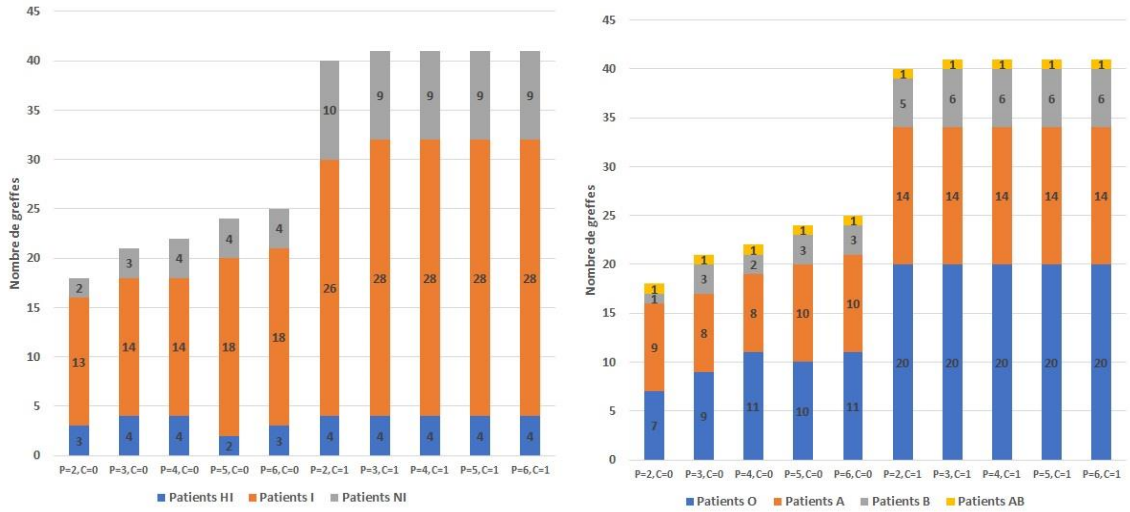
Note. Les SCD et ECD sont, respectivement, des donneurs à critères standards et critères élargis. MM : mismatch (=incompatibilités) ; DQβ défini en sous-type

4. Résultats

Pour chacun des scénarios 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 Figure 1 décrit le nombre de greffes obtenues au sein du programme d'échange pour $\bar{n}$= 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) dans la Figure 1a et selon le groupe sanguin du receveur (O,A,B,AB) dans la Figure 1b.



(a) Par immunisation du receveur (b) par groupe sanguin du receveur

Figure 1 : 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).

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 seul les échanges entre 2 paires sont autorisés (*P*=2) et 41 (52% des receveurs) lorsque les échanges entre 3 paires ou plus sont autorisées (*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 que, au cours de certains match-runs, aucune paire ne remplit les critères qui lui permettrait d'initier une chaîne (cf. Encadré 2). 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 surcroit 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 (Figure 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).

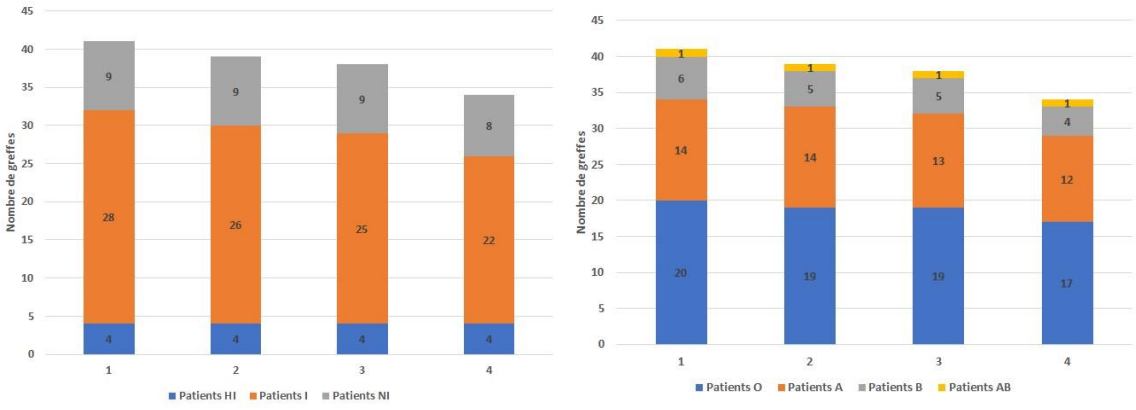
Intéressons-nous maintenant à l'effet de l'augmentation de la taille des EC et de l'autorisation des CIDD sur le temps d'attente des receveurs participant au programme. Comme l'illustre la Figure 2, l'augmentation de la taille des EC n'a quasiment aucun effet sur la probabilité de greffes à 3 ou 6 mois, 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%).



Figure 2 : 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).

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

Les résultats précédents sont obtenus en considérant que, lorsque les CIDD sont autorisées, un donneur est qualifié pour débuter une chaîne si son receveur peut recevoir une proposition de greffe satisfaisante par mois ($\bar{n}$= 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 débuter une chaîne (augmentation de $\bar{n}$). La Figure 3 compare le scénario de base que nous venons d'étudier : 1 offre par mois au minimum avec les alternatives suivantes : 2, 3 ou 4 offres par mois au minimum.



(a) Par immunisation du receveur (b) par groupe sanguin du receveur

Figure 3 : Nombre de greffes pour différents $\bar{n}$ lorsque *P*=6, *C*=1

Le fait de passer à $\bar{n}$= 2 réduit très peu l'efficacité des CIDD (diminution du nombre total de 2 greffes). Par contre, 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 autorisées 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 débutent 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 autorisées.

4.3. Augmentation de la participation

La Figure 4 décrit le 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).

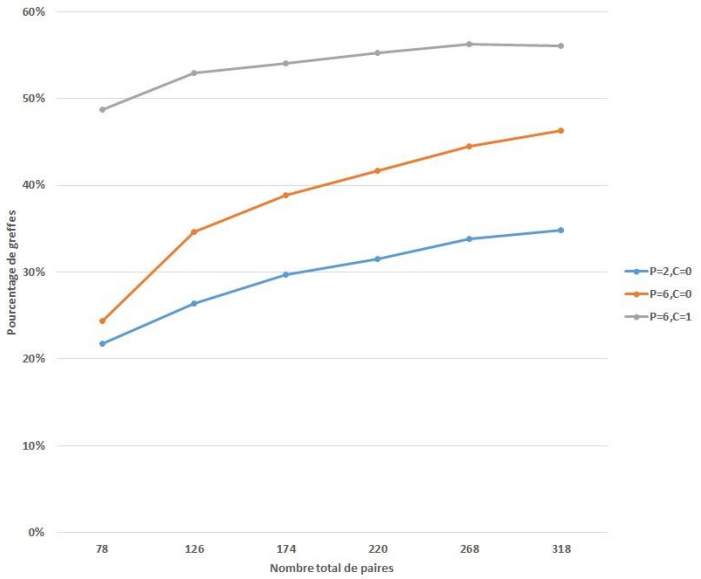


Figure 4 : Pourcentage de greffes quand le nombre de paires dans le programme augmente

Quelles que soient les pratiques autorisées, la performance du programme (évaluée par le pourcentage de receveurs greffés) augmente avec la participation[1]. 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 autorisées 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).

[1] Bien qu'ayant un total de 476 paires incompatibles dans nos données, pour des raisons de temps de calcul, nous n'en avons ajouté qu'au maximum 240 pour atteindre une taille totale maximale de 318 paires.

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 greffe pour ces receveurs provient de DD. A contrario, l'entièreté 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. A 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 [6,7]. Roth *et coll.* [8] 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. Cependant, dans l'immense majorité des pays qui autorisent ces chaînes, elles sont initiées par des DV altruistes. En 2016, Melcher *et coll.* [9] suggèrent que, à la place d'un DV altruiste, un DD puisse initier une chaîne. Cette idée, également discutée par l'OPTN Comittee [10], est finalement mise en pratique pour la première fois en Italie en mars 2018 [11]. Deux ans plus tard, un total de 8 chaînes ont été initiées par des DD en Italie, permettant à 24 receveurs d'être greffés [12]. Des simulations menées sur données américaines par Wang *et coll.* [13] concluent également que les CIDD pourraient avoir des effets très bénéfiques.

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. A l'inverse, nous proposons qu'un DV puisse débuter une chaîne au sein du programme avant que le receveur qui lui est associé ne soit greffé (cf. Figure (D) de l'Encadré 1). 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 débuter une chaîne au sein du programme. Dans une note publiée avant la promulgation de la loi [14], nous avions réalisé des premières simulations afin d'explorer les scénarios possibles, notamment en termes de sélection des patients pouvant démarrer une chaine 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 [15].

5.3. Difficultés logistiques et questions éthiques

La Loi de bioéthique de 2011 imposait une simultanéité des opérations chirurgicale afin de limiter le risque de rétractation d'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 24h 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 don croisé 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 24h 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 [11, 13 , 16]. 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 0MM 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

[11,12] et ce qui est décrit comme pratique possible par l'OPTN [10]. 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 scénarios suivant une méthodologie robuste, montre un impact majeur du recours à un donneur décédé en terme de proportion de paires greffées.
Une large campagne de communication auprès des professionnels et des usagers sera nécessaire pour exposer la nouvelle Loi, définir sa mise en œuvre et relancer l'activité du don du vivant en France dont le don croisé.

Références

[1] Agence de la Biomédecine. Le rapport médical et scientifique du prélèvement et de la greffe en France, 2019. Lien URL

[2] Kwaku Marfo, Amy Lu, Min Ling, and Enver Akalin. Desensitization protocols and their outcome. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 6(4) :922–936, 2011.

[3] Florian G Scurt, Lara Ewert, Peter R Mertens, Hermann Haller, Bernhard MW Schmidt, and Christos Chatzikyrkou. Clinical outcomes after abo-incompatible renal transplantation : a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 393(10185) :2059–2072, 2019.

[4] Péter Biró, Bernadette Haase-Kromwijk, Tommy Andersson, Eyjólfur Ingi Ásgeirsson, Tatiana Baltesová, Ioannis Boletis, Catarina Bolotinha, Gregor Bond, Georg Böhmig, Lisa Burnapp, et al. Building kidney exchange programmes in europe—an overview of exchange practice and activities. *Transplantation*, 103(7) :1514, 2019.

[5] Paul E Morrissey, Catherine Dube, Reginald Gohh, Angelito Yango, Amitabh Gautam, and Anthony P Monaco. Good samaritan kidney donation. *Transplantation*, 80(10) :1369–1373, 2005

[6] Robert A Montgomery, Sommer E Gentry, William H Marks, Daniel S Warren, Janet Hiller, Julie Houp, Andrea A Zachary, J Keith Melancon, Warren R Maley, Hamid Rabb, et al. Domino paired kidney donation : a strategy to make best use of live non-directed donation. *The Lancet*, 368(9533) :419–421, 2006.

[7] Itai Ashlagi, Duncan S Gilchrist, Alvin E Roth, and Michael A Rees. Nonsimultaneous chains and dominos in kidney-paired donation—revisited. *American Journal of transplantation*, 11(5) :984–994, 2011.

[8] Alvin E Roth, Tayfun Sönmez, M Utku Ünver, Francis L Delmonico, and Susan L Saidman. Utilizing list exchange and nondirected donation through 'chain' paired kidney donations. *American Journal of transplantation*, 6(11) :2694–2705, 2006.

[9] Marc L Melcher, John P Roberts, Alan B Leichtman, Alvin E Roth, and Michael A Rees. Utilization of deceased donor kidneys to initiate living donor chains. *American Journal of Transplantation*, 16(5) :1367–

1370, 2016.

[10] OPTN. Kidney transplantation committee, 2017. Lien URL

[11] Lucrezia Furian, Cristina Cornelio, Cristina Silvestre, Flavia Neri, Francesca Rossi, Paolo Rigotti, Emanuele Cozzi, and Antonio Nicoló. Deceased donor–initiated chains : First report of a successful deliberate case and its ethical implications. *Transplantation*, 103(10) :2196–2200, 2019.

[12] Lucrezia Furian, Antonio Nicoló, Caterina Di Bella, Massimo Cardillo, Emanuele Cozzi, and Paolo Rigotti. Kidney exchange strategies: new aspects and applications with a focus on deceased donor-initiated chains. *Transplant International*, 33(10) :1177–1184, 2020.

[13] Wen Wang, Michael A Rees, Alan B Leichtman, Peter X-K Song, Mathieu Bray, Valarie B Ashby, Tempie Shearon, Andrew Whiteman, and John D Kalbfleisch. Deceased donors as nondirected donors in kidney paired donation. *American Journal of Transplantation*, 21(1) :103–113, 2021.

[14] Julien Combe, Victor Hiller, Olivier Tercieux, Benoît Audry, Yinghua He, Christian Jacquelinet, and Marie-Alice Macher. Perspectives sur le programme de dons croisés de reins en France. *Notes IPP*, (41), 2019.

[15] Mohammad Akbarpour, Julien Combe, Yinghua He, Victor Hiller, Olivier Tercieux, and Robert Shimer. Unpaired Kidney Exchange: Overcoming Double Coincidence of Wants Without Money. *NBER Working Paper*, (w27765), 2020.

[16] Anji E. Wall, Jeffrey L. Veale, and Marc L. Melcher. Advanced donation programs and deceased donor-initiated chains—2 innovations in kidney paired donation. *Transplantation*, 101(12): 2818-2824, 2017.

[17] Vicky Mak-Hau. On the kidney exchange problem : cardinality constrained cycle and chain problems on directed graphs : a survey of integer programming approaches. *Journal of combinatorial optimization*, 33(1) :35–59, 2017.

[18] Miguel Constantino, Xenia Klimentova, Ana Viana, and Abdur Rais. New insights on integer-programming models for the kidney exchange problem. *European Journal of Operational Research*, 231(1) :57–68, 2013.

[19] Clair E Miller, Albert W Tucker, and Richard A Zemlin. Integer programming formulation of traveling salesman problems. *Journal of the ACM (JACM)*, 7(4) :326–329, 1960.

Fichier media divers/supplementary material
Click here to access/download;Fichier media divers/supplementary material;ANNEXE_perspectives.docx

ANNEXE

A. Description méthodologique des simulations

Nous considérons deux types de simulations : 1. des simulations *contrefactuelles* pour lesquelles nous fixons la composition des match-runs au plus près de ce qu'elle a effectivement été entre décembre 2013 et février 2018 ; et 2. nous simulons une augmentation de la participation au programme en supposant qu'une partie des paires DVI y participent.

Analyse contrefactuelle. L'objectif est de répliquer le plus fidèlement possible le déroulement des 15 premiers match-runs du programme. En particulier, nous considérons que chaque paire arrive dans le programme à la date du premier match-run auquel elle a effectivement participé. Si, en réalité, une paire a quitté le programme au match-run numéro i sans que le patient n'ait obtenu de greffe, nous considérons dans nos simulations que cette paire quitte le programme à ce même moment[1].

Augmentation de la participation. Nous considérons à nouveau la période décembre 2013 - février 2018[2]. En plus des 78 paires EC – pour lesquelles les dates d'arrivée et de départ du programme sont générées de la même manière que dans l'analyse contrefactuelle – nous incluons dans le programme x% des paires DVI en faisant varier x de 0 à 50 avec un pas de 10. Cela correspond à une participation qui varie entre 78 et 318 paires. Pour ce faire, nous procédons comme suit :

1) Nous divisons la période considérée en trimestres. Pour chaque trimestre nous tirons aléatoirement x% des paires DVI dont le patient a été greffé pendant ce trimestre. Pour chaque paire p tirée aléatoirement, nous notons T_p la date de greffe du patient de cette paire et m_p le dernier match-run avant la date T_p.
2) Pour chaque paire p, nous tirons une date t_p, selon une loi uniforme sur l'intervalle de temps $[m_p - 810\ jours\ , m_p]$. Nous considérons que cette paire arrive dans le programme au premier match-run qui suit la date t_p[3].
3) Pour chacune de ces paires, si le patient de la paire p n'a pas reçu de greffe au sein du programme d'échange au moment du match-run m_p, nous considérons que cette paire sort du programme à la date du match-run m_p.

Ainsi, pour chaque simulation, nous tirons aléatoirement un ensemble de paires DVI ainsi que des dates d'arrivées pour ces paires. Les résultats reportés dans la Section 4.3 sont des moyennes sur 200 tirages aléatoires.

Résumé de notre méthode de simulation. Pour mener à bien nos simulations, nous procédons de la façon suivante :

1) Nous fixons le type d'analyse à mener : analyse contrefactuelle ou simulation d'une augmentation de la participation. Dans ce dernier cas nous fixons un x entre 0% et 50%.
2) L'ensemble des paires entrantes et sortantes pour chacun des 15 match-runs est généré selon la méthode

[1] Nous supposons que les paires dont les patients ont été greffés lors d'un EC au cours du match-run i dans la réalité mais qui n'ont pas été greffés au cours de ce match-run dans nos simulations restent présents au match-run $i + 1$.
[2] Néanmoins, nous supposons que les 15 match-runs qui se sont déroulés sur cette période sont uniformément répartis dans le temps. Cette hypothèse nous permet de répartir l'augmentation de la participation plus uniformément entre les différents match-runs.
[3] Le choix de 810 jours maximum avant la date de greffe implique, qu'en moyenne, une paire arrive 405 jours avant la date où elle sort dans le cas où son patient n'aurait pas été greffé dans le programme. Ce choix se justifie par le fait que, dans les données, parmi les paires ayant quitté le programme sans recevoir de greffe, le nombre de jours moyens de participation est de 405 jours.

détaillée précédemment.

3) Nous fixons les paramètres :
   - taille maximale $P \in \{2,3,4,5,6\}$ des EC
   - nombre maximal de CIDD autorisé par match-run $C \in \{0,1\}$
   - nombre minimal moyen mensuel d'offres $\bar{n} \in \{1,2,3,4\}$

4) Etant donné $\bar{n}$, nous identifions la liste de paires dont les donneurs peuvent débuter une chaîne.
5) Etant données cette liste et la valeur des paramètres P et C, à chaque match-run, nous cherchons la combinaison d'EC et CIDD qui maximise le nombre de greffes (voir Annexe B).

B. Détails du programme d'optimisation EC-CIDD

Pour mener à bien nos simulations, à chaque match-run, nous devons trouver la combinaison d'EC et de CIDD qui maximise le nombre de greffes étant donnés P, L, C et les caractéristiques des paires présentes. Nous utilisons l'algorithme de programmation linéaire mixte d'entiers EE-MTZ présenté dans [17] à cette fin.

[17] compare EE-MTZ aux autres algorithmes de référence à travers diverses simulations et conclut que EE-MTZ surpasse les autres dans la plupart des configurations notamment en termes de temps de calcul mais également en mémoire utilisée.

Commented [MOU1]: Dans quelles dimensions ? peut-être peut on être un peu plus précis ?

Considérons un match-run donné. Nous disposons de la matrice de compatibilité relative aux paires présentes que nous notons $\mathcal{M} \in \{0,1\}^n$, où n correspond au nombre de paires présentes. $\mathcal{M}$ correspond à la matrice d'adjacence du graphe dirigé (P, A) où $P = \{1,2, \dots, n\}$ est l'ensemble des paires inscrites dans le programme et $A = \{(i,j) \in P^2 | \mathcal{M}_{(i,j)} = 1\}$ l'ensemble des arêtes du graphe de compatibilité. Dans ce qui suit, $e = |A|$ correspond au nombre d'arêtes dans le graphe.

Pour permettre à la dernière paire d'une chaîne de ne pas faire de don, dans notre algorithme, nous utilisons une variable auxiliaire τ qui est compatible avec toutes les paires de P. Par ailleurs, nous utilisons la notation $P^* \subset P$ pour décrire l'ensemble des paires éligibles à commencer une chaîne, avec $k = |P^*|$. Pour simuler les DD, nous construisons l'ensemble $N = \{n+1, n+2, \dots, n+k\}$ correspondant à des DS, i.e., des donneurs virtuels créés pour représenter la compatibilité des paires éligibles à commencer des chaînes avec un DD dans le futur, après avoir été placées sur la liste d'attente. Nous créons un DS pour chaque paire dans P^*. Nous écrivons (V, A') le graphe de compatibilité étendu aux DS avec $V = P \cup N$ et $A' = A \cup \{(i,j) | i \in N, j \in P^*\} \cup V \times \{\tau\}$.

Le problème que nous cherchons à résoudre consiste à trouver les cycles et les chaînes dans le graphe de compatibilité qui maximisent le nombre de greffes sous un ensemble de contraintes (limite sur les tailles des cycles et des chaînes, sur le nombre de chaînes autorisées…). Nous souhaitons de surcroît que la solution choisie soit celle qui maximise le nombre de patients HI greffés en cas de solutions multiples. Pour ce faire, nous introduisons des poids $w_{ij} \in \mathbb{R}$ pour chaque $(i,j) \in A'$ tels que $w_{ij} = 1 + \epsilon$ si le patient de la paire j est HI[4], 0 si $j = \tau$ et 1 sinon. Nous cherchons donc à maximiser la somme des poids des arêtes sélectionnées.

[17] utilise une approche dite *Extended-Edge* inspirée de [18]. Cela signifie que n copies des e variables binaires correspondant à chaque arrête sont faites pour représenter les cycles. Concrètement, pour rendre compte des arêtes (et donc des greffes) sélectionnées, nous introduisons les $n \times e$ variables binaires $u_{ij}^l \in \{0,1\}$ et $|A'|$ variables binaires y_{ij}. Ces variables sont telles que $u_{ij}^l = 1$ quand l'arête $(i,j) \in A$ est sélectionnée pour faire partie du cycle d'indice l et $y_{ij} = 1$ si $(i,j) \in A'$ est sélectionnée dans une chaîne. Des variables

[4] Où ϵ est choisi de telle sorte que $(n+k)\epsilon < 1$ i.e., il est toujours optimal de maximiser le nombre de greffes.

d'horodatage $t_i \in \mathbb{R}^+$ sont utilisées pour chaque paire $i \in V \cup \{\tau\}$ et utilisées pour assurer que la taille des chaînes soit inférieure à L.

L'implémentation de l'algorithme se fait en donnant la matrice de contraintes correspondant au modèle ci-dessous en entrée d'un solveur d'optimisation[5].

EE-MTZ adapté de [17]

$$\max z = \sum_{(i,j)\in A'} w_{ij} y_{ij} + \sum_{\ell \in \mathcal{L}} \sum_{(i,j)\in A} w_{ij} u_{ij}^{\ell}$$

$$\text{s.t.} \quad \sum_{j\in P:(i,j)\in A} u_{ij}^{\ell} = \sum_{j\in P:(j,i)\in A} u_{ji}^{\ell} \qquad \forall i \in P, \forall \ell \in \mathcal{L} \qquad (1)$$

$$\sum_{j\in P\cup\{\tau\}:(i,j)\in A'} y_{ij} = \sum_{j\in P:(j,i)\in A'} y_{ji} \qquad \forall i \in P \qquad (2)$$

$$\sum_{j\in P\cup\{\tau\}:(i,j)\in A'} y_{ij} \leq 1 \qquad \forall i \in N \qquad (3)$$

$$\sum_{j\in P\cup\{\tau\}:(i,j)\in A'} y_{ij} + \sum_{\ell \in \mathcal{L}} \sum_{j\in P:(i,j)\in A} u_{ij}^{\ell} \leq 1 \qquad \forall i \in P \qquad (4)$$

$$\sum_{(i,j)\in A} u_{ij}^{\ell} \leq K \qquad \forall \ell \in \mathcal{L} \qquad (5)$$

$$\sum_{j:(i,j)\in A} u_{ij}^{\ell} \leq \sum_{j:(\ell,j)\in A} u_{\ell j}^{\ell} \qquad \forall i > \ell, \forall \ell \in \mathcal{L} \qquad (6)$$

$$\sum_{j:(i,j)\in A} u_{ij}^{\ell} = 0 \qquad \forall i < \ell, \forall \ell \in \mathcal{L} \qquad (7)$$

$$u_{ij}^{\ell}, y_{ij} \in \{0,1\}, \qquad \forall (i,j) \in A, \forall \ell \in \mathcal{L} \qquad (8)$$

$$t_i - t_j + |P| y_{ji} + (|P|+2) y_{ij} \leq |P| + 1, \qquad \forall i \in V, j \in P \cup \{\tau\} \qquad (9)$$

$$t_i = 0, \qquad \forall i \in N \qquad (10)$$

$$t_i \geq 0, \qquad \forall i \in P \cup \{\tau\} \qquad (11)$$

$$t_\tau \leq L + 1 \qquad (12)$$

$$\sum_{i\in N} y_{ij} \leq M \qquad (13)$$

$$\sum_{i:(i,j)\in A'} \sum_{j:(i,j)\in A'} (y_{m,i} - y_{i,j}) \leq 0, \qquad \forall m \in N \qquad (14)$$

Les contraintes de ce modèle correspondent à:

- (1-2): si une paire reçoit un rein, alors elle doit nécessairement faire don d'un rein (la paire auxiliaire τ est éligible à recevoir un nombre illimité de greffes).
- (3): Les donneurs non-dirigés ne peuvent donner qu'une seule fois
- (4): chaque arête peut être sélectionnée au plus une fois, à travers un cycle ou une chaîne (i.e. un rein ne peut être greffé qu'à une seule personne)
- (5): la taille maximale des cycles est de K (ce que nous appelons P dans l'article)
- (6-7): contrainte technique permettant de se débarrasser de la symétrie et de faire

[5] Nous utilisons le solveur Gurobi au sein d'une implémentation en Matlab. Cependant, une fonction en langage open source R a été créée et est disponible sur demande.

en sorte que l'indice du cycle ℓ corresponde à l'indice le plus bas parmi ceux des paires incluses

- (8): les variables u_{ij}^{ℓ} et y_{ij} sont des variables muettes
- (13): au maximum M chaînes sont sélectionnées (ce que nous appelons C dans l'article)
- (14): empêche des chaînes de taille 1 d'être sélectionnée[6]

Les contraintes (9-12) sont des contraintes adaptées de la contrainte de Miller-Tucker-Zemlin (MTZ) (Cf. [19]) initialement introduites dans le cadre du problème du voyageur de commerce et permettant ici de réduire le temps de résolution de l'algorithme. En particulier, la contrainte (9) impose que, si un nœud j est visité juste après un noeud i, $t_j \geq t_i + 1$. La contrainte (12), elle, indique que l'horodatage du nœud auxiliaire (le dernier nœud de la chaîne) doit être inférieur à $L + 1$, ce qui implique que la chaine sélectionnée contient moins de L paires. Il est important de remarquer qu'ici les variables d'horodatages sont des variables de décision réelles dont la valeur est choisie par le solveur dans le but de maximiser la fonction obj

[6] Rappelons ici qu'une chaine dans le programme énoncé correspond à une chaine dans le programme réel incluant le DD. Comme le patient de la première paire donne avant de recevoir d'un DD, cela implique qu'une chaine doit être d'une taille au moins 2, c.a.d. la première paire initiant la chaine dans le programme réel et au moins une autre ensuite.

CRediT author statement pour l'article "Perspectives pour une réforme du programme Français de don croisé de reins »

J. Combe : Supervision, Conceptualization, Methodology, Software, Formal analysis, Writing - Original Draft, Writing - Review & Editing, Visualization
V. Hiller : Supervision, Conceptualization, Methodology, Software, Formal analysis, Writing - Original Draft, Writing - Review & Editing, Visualization
O. Tercieux : Supervision, Conceptualization, Methodology, Software, Formal analysis, Writing - Original Draft, Writing - Review & Editing, Visualization
B. Audry : Resources, data curation, investigation, Formal analysis
J. Baudet : Software, Formal analysis, Visualization, Writing - Review & Editing
C. Jacquelinet : Resources, Investigation, Formal analysis, Project administration
G. Malaquin : Investigation, Formal analysis
M-A. Macher Investigation, Writing - Review & Editing
C. Antoine Investigation, Formal analysis, Term
O. Bastien Investigation, Formal analysis, Writing - Review & Editing
F. Kerbaul Investigation, supervision
M. Pastural Formal analysis, Writing - Original Draft, Writing - Review & Editing, Visualization