

Etude des déterminants de santé associés à l'évolution de la créatininémie et/ou au risque d'échec de greffe chez des patients transplantés rénaux : une approche par modélisation conjointe

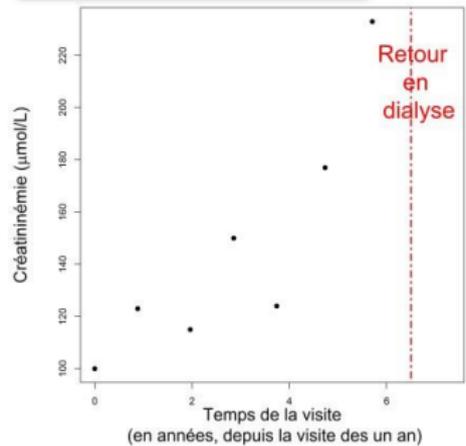
Marie-Cécile Fournier^{1,2}, Yohann Foucher^{1,2},
Magali Giral², Etienne Dantan¹

¹EA4275 SPHERE bioStatistics, Pharmacoepidemiology & Human sciEnces REsearch

²Institut de Transplantation, Urologie Néphrologie (ITUN) INSERM UMR1064

20 mai 2015

Evolution de créatininémie

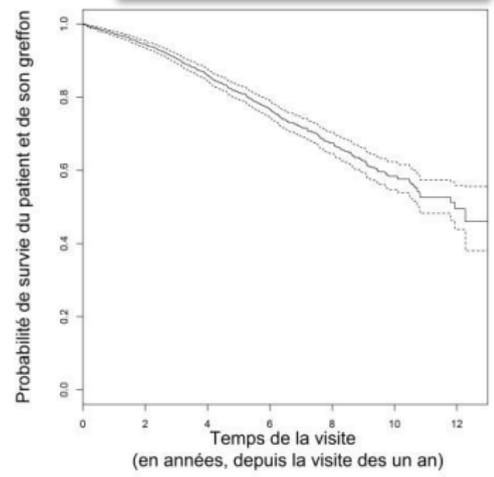


Données longitudinales

Objectif : identifier le rôle spécifique des facteurs

- Introduction
- Matériels
- Méthodes
- Résultats
- Discussion

Risque d'échec de greffe



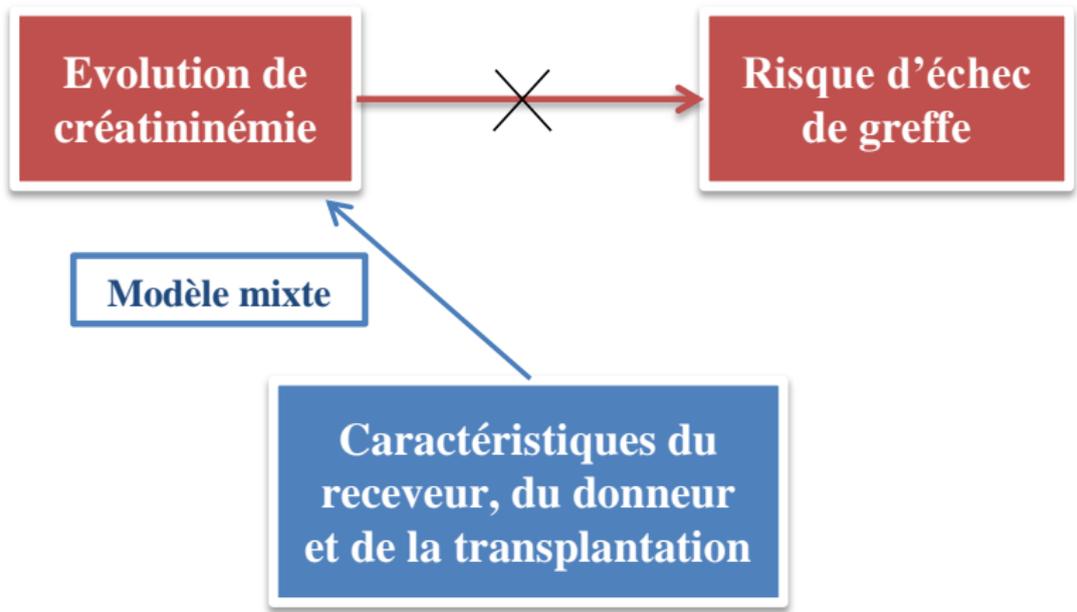
Temps d'évènement

- Introduction
- Matériels
- Méthodes
- Résultats
- Discussion



Objectif : identifier le rôle spécifique des facteurs

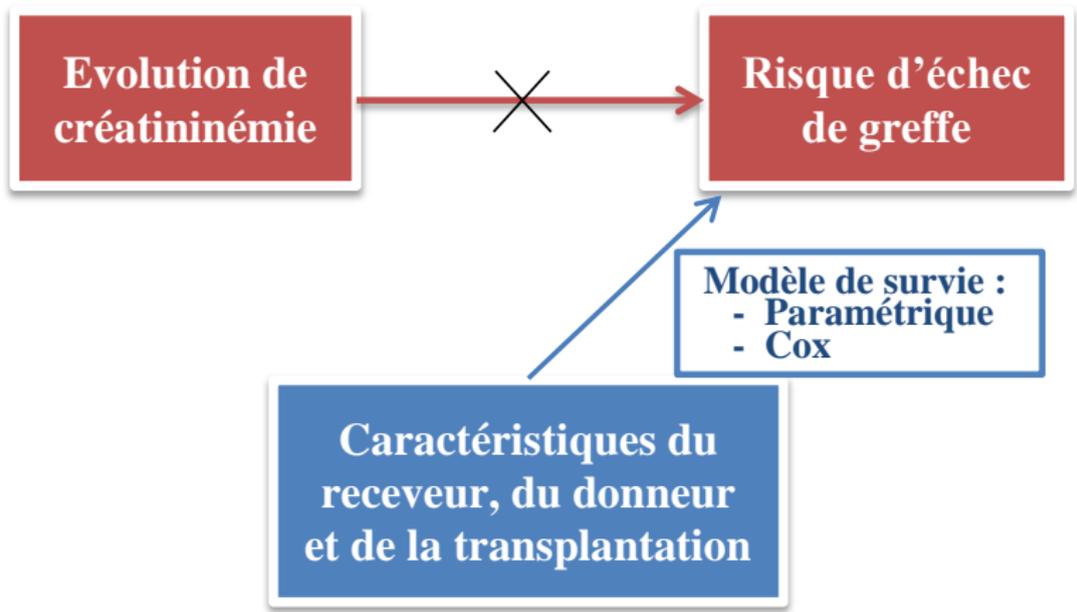
- Introduction
- Matériels
- Méthodes
- Résultats
- Discussion



(Leffondré 2014)

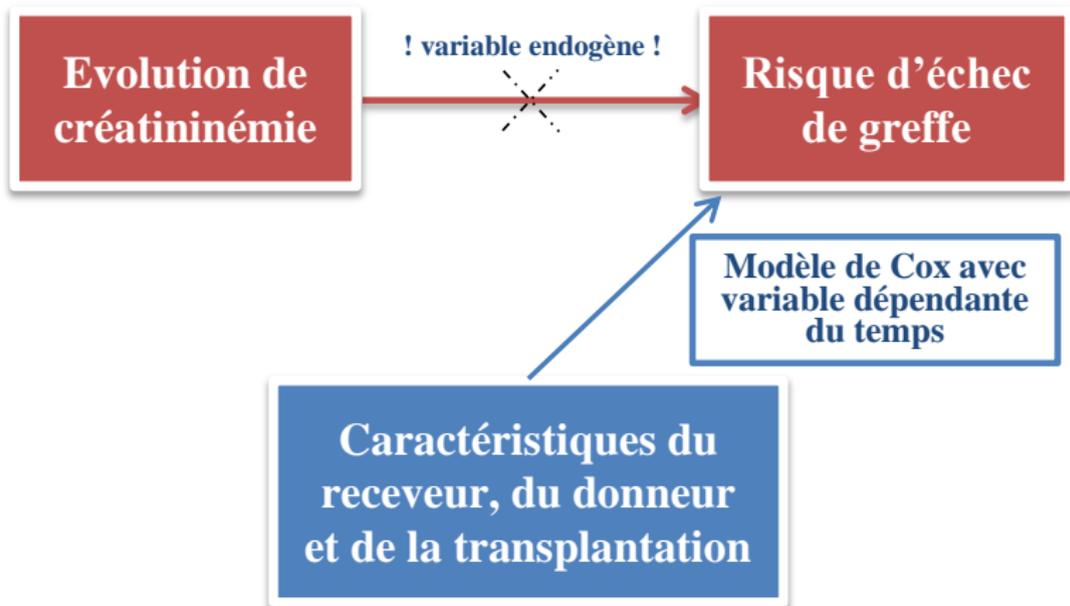
Objectif : identifier le rôle spécifique des facteurs

- Introduction
- Matériels
- Méthodes
- Résultats
- Discussion

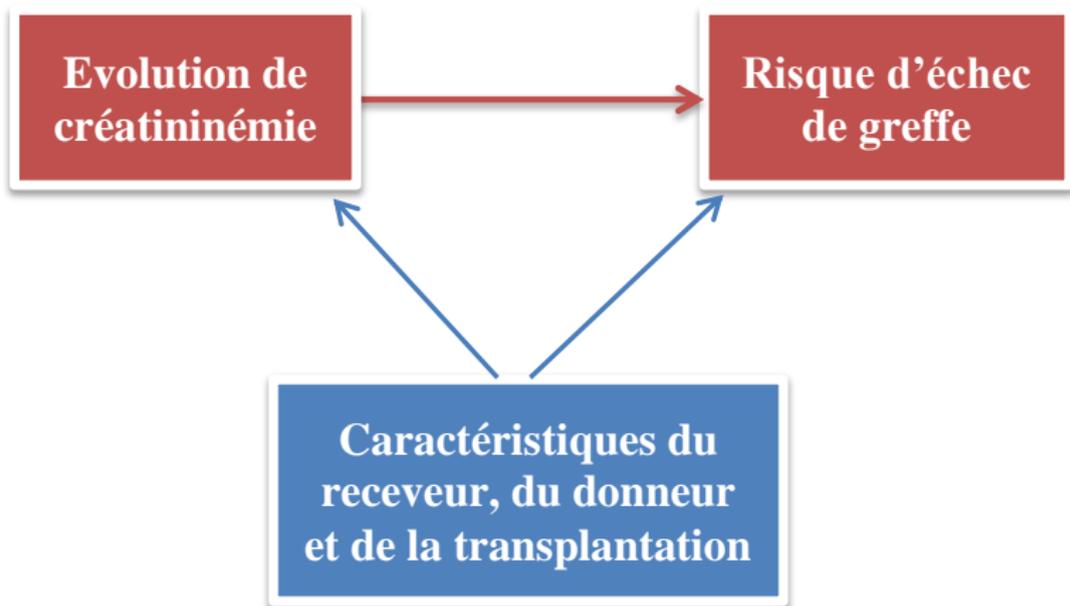


Objectif : identifier le rôle spécifique des facteurs

- Introduction
- Matériels
- Méthodes
- Résultats
- Discussion



(Asar 2015, Andrinopoulou 2012)



👉 **Modélisation conjointe de données longitudinales et données de survie (Rizopoulos 2012)**

📄 Issues de la cohorte **DIVAT** (www.divat.fr)
Cohorte observationnelle et prospective, composée de 8 centres, représentant 30% des greffes en France

Critères d'inclusion :

- Receveurs majeurs
- Greffés d'un rein seul
- à Nantes, Paris-Necker, Lyon, Nancy, Toulouse ou Montpellier
- Entre 2000 et 2013
- Pour la 1^{ère} ou 2^{nde} fois
- Donneurs vivants et décédés (cœurs non arrêtés)
- Vivants avec leur greffon fonctionnel à la visite à un an post transplantation

n = 2749

Introduction

Matériels

Méthodes

Résultats

Discussion

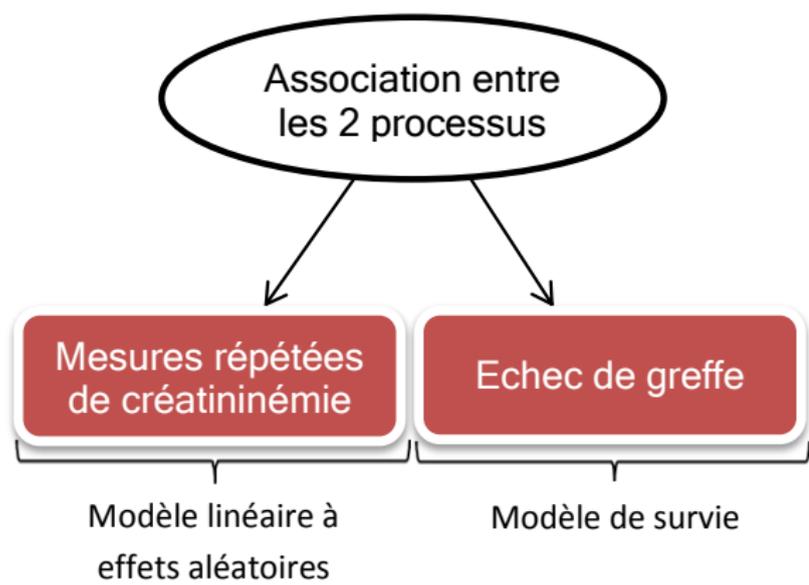
Évolution de la créatininémie

Mesures annuelles de créatininémie au cours du suivi
Evolution considérée comme linéaire pour le $\log(\text{créatininémie})$
à partir de un an post greffe

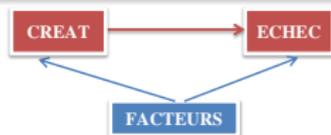
Échec de greffe

Premier évènement entre le retour en dialyse et le décès du patient avec son greffon fonctionnel

Modèles conjoints à effets aléatoires partagés pour données longitudinales et données de survie



Modèle conjoint multivarié (n=2583 patients)

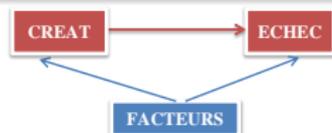


- Introduction
- Matériels
- Méthodes
- Résultats
- Discussion

Variables	Association sur				Risque d' évènement	
	niveau à 1 an % relatif	niveau à 5 ans p-value	niveau à 1 an % relatif	niveau à 5 ans p-value	HR	p-value
<i>Niveau de créatininémie ($\mu\text{mol/L}$, pour +25%)</i>					2.14	<0.0001
Sexe du receveur (homme vs femme)	7	<0.0001	7			
Age du donneur (pour + 10 ans)	4	0.0001	4			
Créatininémie à 3 mois (pour + 50 $\mu\text{mol/L}$)	7	0.0001	7			
Antécédents de diabète (oui vs non)	0		15	0.0001		
Temps d'ischémie froide (pour + 10 heures)	0		2	0.0267		
Créatininémie à 6 mois (pour + 50 $\mu\text{mol/L}$)	16	0.0001	16		0.78	0.0001
Age du receveur (pour + 10 ans)	-2	0.0001	-5	0.0001	1.35	0.0001
Immunsation anti-HLA classe I (+ vs -)	0		7	0.0008	1.46	0.0013
Épisode de rejet aigu < 1 an (oui vs non)	6	0.0001	-5	0.0348	1.43	0.0017
Antécédents cardiovasculaires (oui vs non)	0		0		1.37	0.0016
Rang de la greffe (2 ^{ndes} vs 1 ^{ères})	0		0		1.41	0.0118

Coef : coefficients de proportionnalité ; HR : Hazard Ratio.
détérioration : écarts de créatininémie après 5 ans de suivi.

Modèle conjoint multivarié (n=2583 patients)



- Introduction
- Matériels
- Méthodes
- Résultats
- Discussion

Variables	Association sur				Risque d'évènement	
	niveau à 1 an		niveau à 5 ans		HR	p-value
	% relatif	p-value	% relatif	p-value		
<i>Niveau de créatininémie ($\mu\text{mol/L}$, pour +25%)</i>					2.14	<0.0001
Sexe du receveur (homme vs femme)	7	<0.0001	7			
Age du donneur (pour + 10 ans)	4	0.0001	4			
Créatininémie à 3 mois (pour + 50 $\mu\text{mol/L}$)	7	0.0001	7			
Antécédents de diabète (oui vs non)	0		15	0.0001		
Temps d'ischémie froide (pour + 10 heures)	0		2	0.0267		
Créatininémie à 6 mois (pour + 50 $\mu\text{mol/L}$)	16	0.0001	16		0.78	0.0001
Age du receveur (pour + 10 ans)	-2	0.0001	-5	0.0001	1.35	0.0001
Immunsation anti-HLA classe I (+ vs -)	0		7	0.0008	1.46	0.0013
Épisode de rejet aigu < 1 an (oui vs non)	6	0.0001	-5	0.0348	1.43	0.0017
Antécédents cardiovasculaires (oui vs non)	0		0		1.37	0.0016
Rang de la greffe (2 ^{ndes} vs 1 ^{ères})	0		0		1.41	0.0118

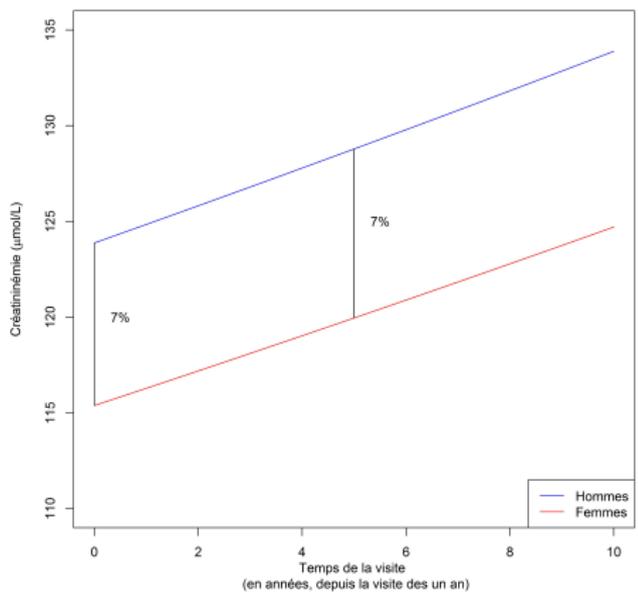
Coef : coefficients de proportionnalité ; HR : Hazard Ratio.
détérioration : écarts de créatininémie après 5 ans de suivi.

Résultats

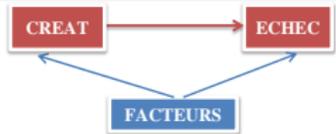
Sexe du receveur

- Introduction
- Matériels
- Méthodes
- Résultats
- Discussion

Receveur et donneur âgés de 55 ans, créatininémie à 3 et 6 mois de 140 $\mu\text{mol/L}$, sans antécédent de diabète, non immunisé, avec un temps d'ischémie froide de 15 heures, n'ayant pas eu de rejet aigu.



Modèle conjoint multivarié (n=2583 patients)



- Introduction
- Matériels
- Méthodes
- Résultats
- Discussion

Variables	Association sur				Risque d' évènement	
	niveau à 1 an % relatif	niveau à 1 an p-value	niveau à 5 ans % relatif	niveau à 5 ans p-value	HR	p-value
<i>Niveau de créatininémie (μmol/L, pour +25%)</i>					2.14	<0.0001
Sexe du receveur (homme vs femme)	7	<0.0001	7			
Age du donneur (pour + 10 ans)	4	0.0001	4			
Créatininémie à 3 mois (pour + 50 μmol/L)	7	0.0001	7			
Antécédents de diabète (oui vs non)	0		15	0.0001		
Temps d'ischémie froide (pour + 10 heures)	0		2	0.0267		
Créatininémie à 6 mois (pour + 50 μmol/L)	16	0.0001	16		0.78	0.0001
Age du receveur (pour + 10 ans)	-2	0.0001	-5	0.0001	1.35	0.0001
Immunsation anti-HLA classe I (+ vs -)	0		7	0.0008	1.46	0.0013
Épisode de rejet aigu < 1 an (oui vs non)	6	0.0001	-5	0.0348	1.43	0.0017
Antécédents cardiovasculaires (oui vs non)	0		0		1.37	0.0016
Rang de la greffe (2 ^{ndes} vs 1 ^{ères})	0		0		1.41	0.0118

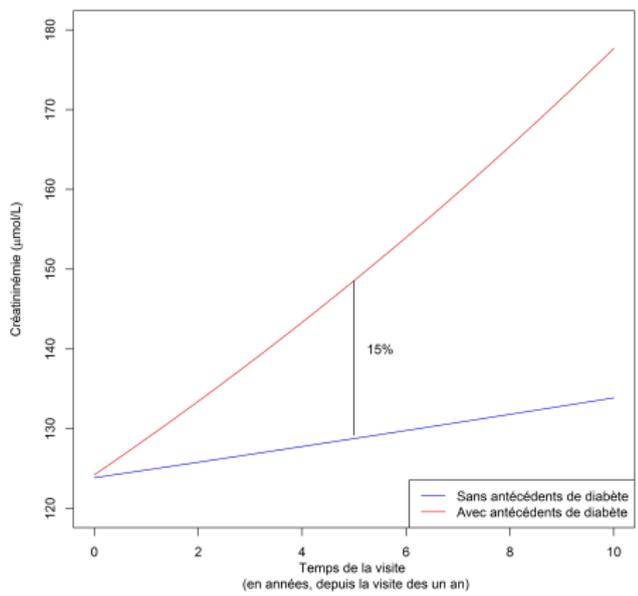
Coef : coefficients de proportionnalité ; HR : Hazard Ratio.
détérioration : écarts de créatininémie après 5 ans de suivi.

Résultats

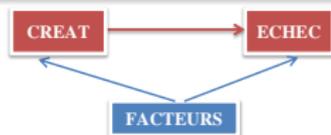
Antécédents de diabète

- Introduction
- Matériels
- Méthodes
- Résultats
- Discussion

Receveur et donneur âgés de 55 ans, receveur de sexe masculin, créatininémie à 3 et 6 mois de 140 $\mu\text{mol/L}$, non immunisé, avec un temps d'ischémie froide de 15 heures, n'ayant pas eu de rejet aigu.



Modèle conjoint multivarié (n=2583 patients)



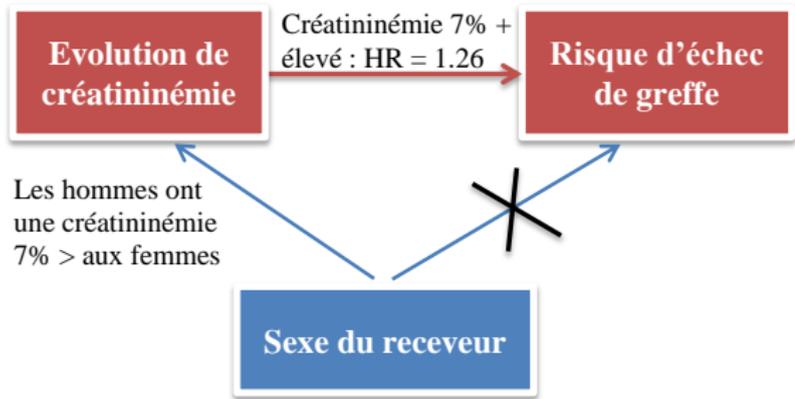
- Introduction
- Matériels
- Méthodes
- Résultats
- Discussion

Variables	Association sur				Risque d' évènement	
	niveau à 1 an % relatif	niveau à 1 an p-value	niveau à 5 ans % relatif	niveau à 5 ans p-value	HR	p-value
<i>Niveau de créatininémie ($\mu\text{mol/L}$, pour +25%)</i>					2.14	<0.0001
Sexe du receveur (homme vs femme)	7	<0.0001	7			
Age du donneur (pour + 10 ans)	4	0.0001	4			
Créatininémie à 3 mois (pour + 50 $\mu\text{mol/L}$)	7	0.0001	7			
Antécédents de diabète (oui vs non)	0		15	0.0001		
Temps d'ischémie froide (pour + 10 heures)	0		2	0.0267		
Créatininémie à 6 mois (pour + 50 $\mu\text{mol/L}$)	16	0.0001	16		0.78	0.0001
Age du receveur (pour + 10 ans)	-2	0.0001	-5	0.0001	1.35	0.0001
Immunsation anti-HLA classe I (+ vs -)	0		7	0.0008	1.46	0.0013
Épisode de rejet aigu < 1 an (oui vs non)	6	0.0001	-5	0.0348	1.43	0.0017
Antécédents cardiovasculaires (oui vs non)	0		0		1.37	0.0016
Rang de la greffe (2 ^{ndes} vs 1 ^{ères})	0		0		1.41	0.0118

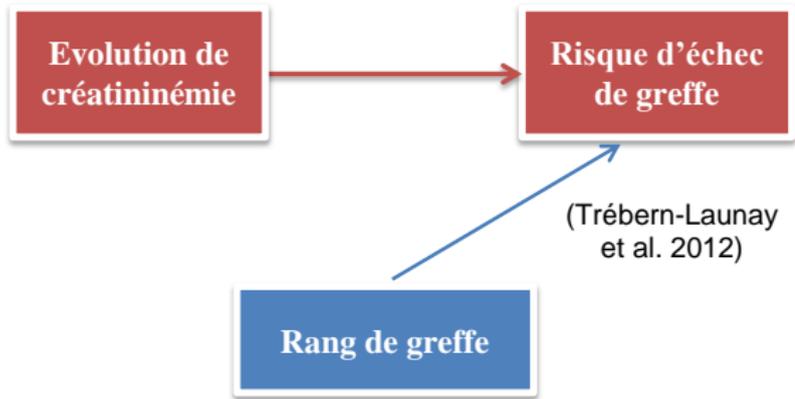
Coef : coefficients de proportionnalité ; HR : Hazard Ratio.
détérioration : écarts de créatininémie après 5 ans de suivi.

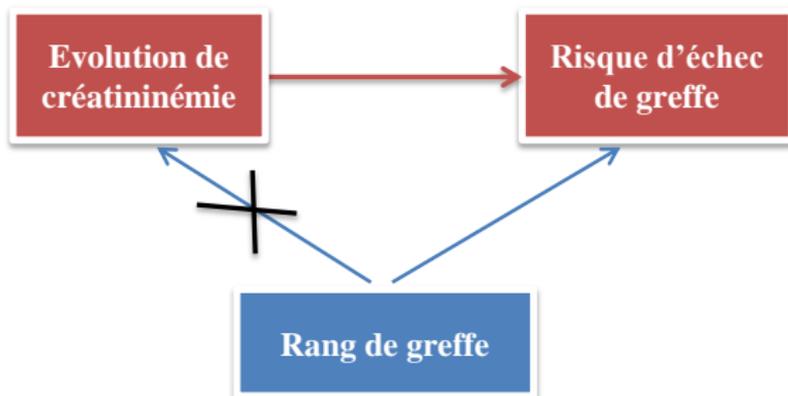
- Prise en compte de la **dynamique** de l'évolution
- Modèle conjoint permet d'appréhender le rôle spécifique des déterminants de santé

- Introduction
- Matériels
- Méthodes
- Résultats
- Discussion



- Introduction
- Matériels
- Méthodes
- Résultats
- Discussion





- Réflexion sur la stratégie de sélection en modélisation conjointe
 - Sélection des variables
 - Choix de l'association entre les 2 processus
- Développement d'un score pronostique dynamique

Leffondre K, Boucquemont J, Tripepi G, Stel VS, Heinze G, Dunkler D. **Analysis of risk factors associated with renal function trajectory over time : a comparison of different statistical approaches.** Nephrology, Dialysis, Transplantation ;

Asar z, Ritchie J, Kalra PA, Diggle PJ. **Joint modelling of repeated measurement and time-to-event data : an introductory tutorial.** International Journal of Epidemiology. 2015 ;44(1) :334–344

Andrinopoulou ER, Rizopoulos D, Jin R, Bogers AJJC, Lesaffre E, Takkenberg JJM. **An introduction to mixed models and joint modeling : analysis of valve function over time.** The Annals of Thoracic Surgery. 2012 ;93(6) :1765–1772

Rizopoulos D. **Joint Models for Longitudinal and Time-to-Event Data : With Applications in R.** CRC Press ; 2012

Debout A, Foucher Y, Trébern-Launay K, Legendre C, Kreis H, Mourad G, et al. **Each additional hour of cold ischemia time significantly increases the risk of graft failure and mortality following renal transplantation.** Kidney International. 2015 ;87(2) :343–349

Trébern-Launay K, Foucher Y, Giral M, Legendre C, Kreis H, Kessler M, et al. **Poor long-term outcome in second kidney transplantation : a delayed event.** PloS One. 2012 ;7(10)

Merci pour votre attention

- Créatininémie à 6 mois ↗ ⇒ créatininémie post greffe ↗
- Concernant le risque d'échec de greffe :
individu 2 plus à risque que **individu 1**

