

Université Victor Segalen Bordeaux 2
Institut de Santé Publique, d'Épidémiologie et de Développement

MASTER 2 Recherche de Santé Publique, spécialité biostatistique
Promotion 2010-2011

**Modélisation conjointe de l'évolution de la
fonction rénale et de la survie patient/greffon
chez des patients greffés rénaux.
Influence du poids du rein**

Damien DRUBAY

Durée du stage : 5 mois
Equipe d'accueil : EA4275, Biostatistique, recherche clinique et mesures subjectives en santé,
1 rue Gaston Veil 44035 Nantes cedex 1
Maître de stage : Etienne DANTAN, ATER, UFR de Pharmacie, Université de Nantes
Tuteur : Daniel COMMENGES, Directeur de l'Equipe Biostatistique du Centre de
Recherche INSERM U897

Remerciements :

Je tiens tout d'abord à remercier Véronique Sébille de m'avoir accueilli pour ce stage au sein du service.

Je tiens particulièrement à remercier Etienne Dantan pour sa patience et son investissement dans cette aventure, Yohann Foucher pour son aide non négligeable et ses conseils au cours de ces cinq mois et Magali Giral pour sa bonne humeur et son apport de connaissances d'un point de vue clinique.

Je tiens aussi à remercier mes collègues thésards et Fanny Feuillet pour l'ambiance sympathique dans laquelle j'ai pu travailler.

Enfin, je remercie ma famille pour tout son soutien lors des moments difficiles.

RESUMÉ

Objectifs : Le rein greffé doit adapter sa fonction à la physiologie du receveur. Cette adaptation peut causer une détérioration accélérée du greffon lorsque le rein greffé n'est pas adapté au receveur. L'objectif de cette étude est de déterminer l'influence du poids du rein dans la survie patient/greffon et l'évolution de la fonction rénale des patients transplantés rénaux.

Méthodes : Ce travail a été réalisé à partir d'une cohorte de 1189 patients ayant subi une greffe du rein. Des analyses de survie et longitudinales classiques ont été employées afin de déterminer l'influence du *ratio du Poids du greffon par rapport au Poids du receveur* (PgPr) sur la survie patient/greffon et l'évolution de la fonction rénale. L'influence de ce ratio a été étudiée à l'aide d'un modèle conjoint afin de pallier au biais de sélection induit par l'échec de la greffe.

Résultats : Les modèles classiques ont donné des résultats en adéquation avec Giral *et al.* [1], notamment par la mise en évidence d'une augmentation de l'intensité des phases d'adaptation et de déclin chez les PgPr inférieurs à 2.3 g.kg^{-1} par rapport aux PgPr supérieurs à 2.3 g.kg^{-1} . Les différentes approches abordées mettent en évidence une corrélation négative entre la 1^{ère} et la 3^{ème} phase d'évolution induisant une phase déclin plus marquée lorsque la phase d'adaptation est plus intense. Le modèle conjoint avec dépendance sur la pente nous donne une évolution plus marquée, la phase d'adaptation du greffon est plus courte (6 mois vs 15 mois) et intense (22.32 vs 6.77). La phase de déclin de la fonction rénale est plus précoce (3.5 ans vs 7 ans).

Conclusion : Ces approches valident toutes l'hypothèse d'une influence majeure du PgPr sur l'évolution de la fonction rénale et le risque d'échec de la greffe. Cependant, les différentes approches par modèle conjoint ont mis en évidence des évolutions différentes. L'exploration d'un modèle avec dépendance sur la valeur courante de la clairance estimée et la pente de son évolution devrait permettre de préciser ces résultats.

Mots-clés : transplantation rénale, fonction rénale, survie patient/greffon, analyse de données longitudinales, modèle conjoint.

ABSTRACT

Objectives : Kidney graft must adapt its function to the physiology of the recipient. This adaptation may cause accelerated deterioration of the graft when it is not suitable recipient. The objective of this study is to determine the influence of the weight of kidney survival in patient/graft and the evolution of renal function in patients who received a transplant.

Methods : This work was made from a cohort of 1189 patients who received a kidney transplant. Survival and longitudinal standard analysis were used to determine the influence of the *ratio of graft weight relative to recipient weight* (PGPR) on graft survival and the evolution of the renal function. The influence of this ratio was studied using a joint model to overcome the selection bias induced by the failure of the graft.

Results : Conventional models have produced results in line with Giral *et al.*, including the detection of an increase in the intensity of the phases of adaptation and decline in lower PGPR to 2.3 g.kg^{-1} compared to higher PGPR to 2.3 g.kg^{-1} . The different approaches discussed show a negative correlation between the 1st and 3rd part of evolution leading to a decline phase more pronounced when the adaptation phase is more intense. The joint model with dependence on the slope gives us an evolution with a shorter (6 months vs. 15 months) and intense (22.32 vs. 6.77) adaptation of the graft. The phase of decline in renal function is earlier (3.5 years vs. 7 years) than the other models.

Conclusion : All these approaches validate the hypothesis of a major influence of PGPR on renal function and graft survival. However, different approaches for joint model showed different trends. The exploration of a model with dependence on the current value of the estimated clearance and the slope of its evolution should clarify these results.

Keywords : kidney transplantation, renal function, graft survival, longitudinale analysis, joint model.

Table des matières

1	Introduction	1
1.1	Évolution de la fonction rénale d'un greffon	1
1.2	Influence du poids du rein greffé sur la fonction rénale	3
1.3	Problèmes méthodologiques dans l'étude de la fonction rénale	3
1.4	Objectifs et plan	4
2	Méthodes	5
2.1	Modèles de survie	5
2.1.1	Principes et notations	5
2.1.2	Modèles de survie paramétriques	6
2.1.3	Modèle semi-paramétriques à risques proportionnels	7
2.1.4	Modèle à risques proportionnels avec covariables dépendantes du temps	8
2.2	Modèles mixtes pour l'analyse de données longitudinales	8
2.2.1	Modèle linéaire mixte pour l'analyse de données longitudinales	9
2.2.2	Modèle mixte d'évolution non-linéaire	9
2.2.3	Adéquation du modèle	10
2.3	Modèles conjoints à effets aléatoires partagés	10
2.3.1	Principes et notations	11
2.3.2	Estimation	11
2.4	Stratégies d'analyse	12
2.4.1	Stratégie de modélisation dans le cadre de l'analyse de survie	12
2.4.2	Stratégie de modélisation dans le cadre de l'analyse de données longitudinales et l'analyse conjointe	12
3	Résultats	14
3.1	Description de l'échantillon d'étude	14
3.2	Modèles d'analyse de survie	16
3.2.1	Analyse univariée	16
3.2.2	Analyse multivariée modèle à changement d'effet au cours du temps	18
3.3	Modèle d'analyse de données longitudinales	20
3.3.1	Analyse longitudinale univariée	20
3.3.2	Analyse longitudinale multivariée	20
3.3.3	Adéquation du modèle	22
3.4	Modèle conjoint avec dépendance sur l'espérance de la valeur courante	23
3.4.1	Analyse univariée	23
3.4.2	Analyse multivariée	23
3.4.3	Adéquation du modèle	25
3.5	Modèle conjoint avec dépendance sur l'intensité de la pente d'évolution	27
3.5.1	Analyse univariée	27
3.5.2	Analyse multivariée	28

3.5.3	Adéquation du modèle	30
4	Discussion	32
4.1	Synthèse des résultats	32
4.2	Apports de la modélisation conjointe	33
4.3	Limites et perspectives	34

Chapitre 1

Introduction

L'organisme produit des déchets métaboliques qui doivent être évacués par la filtration au travers de différents organes du sang qui les transportent. Le rein joue un rôle important dans cette excrétion car certains déchets, comme la créatinine¹, sont exclusivement filtrés par celui-ci. La fonction rénale est définie par la mesure du débit de filtration de la créatinine. Ce débit de filtration peut être mesuré soit objectivement soit il peut être estimé par des formules comme la clairance calculée de Cockcroft ou la formule MDRD. Le débit de filtration rénale (ou glomérulaire) de la créatinine varie en fonction de différents facteurs, tels que le sexe, le poids et la taille, représentatifs de la masse musculaire [2], siège de production de la créatinine. De plus, le rein subit une détérioration naturelle liée à l'âge représentée physiologiquement par une diminution du nombre de glomérules² [3]. Par conséquent, une personne âgée aura un débit de filtration glomérulaire plus faible qu'une personne jeune.

L'insuffisance rénale chronique est définie par une diminution progressive et irréversible du débit de filtration glomérulaire. Elle peut aboutir à l'insuffisance rénale terminale qui nécessite le recours à l'épuration extrarénale (hémodialyse, dialyse péritonéale) ou à la greffe rénale. La transplantation rénale est le traitement de choix en cas d'insuffisance rénale chronique terminale. Elle améliore la qualité de vie des patients et leur survie. Elle permet une réinsertion socio-professionnelle et une amélioration de la qualité de vie des patients. La survie des greffons s'est accrue considérablement durant ces vingt dernières années en majeure partie grâce à une meilleure efficacité et tolérance des traitements immunosuppresseurs, mais aussi grâce à une plus grande compréhension et attention données à tous les autres paramètres associés à la greffe. Il est maintenant assez clairement établi que la survie des greffons est corrélée autant à des facteurs dit "immunologiques" que "non immunologiques".

1.1 Évolution de la fonction rénale d'un greffon

L'incidence et la sévérité des épisodes de rejets aigus ont été considérablement réduites durant la dernière décade grâce à l'introduction de nouvelles thérapeutiques immunosuppressives. Dans les années 80-90, une meilleure compréhension et prise en charge des facteurs de risques associés à la perte précoce des greffons a permis d'augmenter significativement la survie des greffes à 1 an. En revanche, le taux de perte des greffons sur le long terme, regroupé sous les termes de "dysfonction chronique", ne suit pas la même tendance et est estimé entre 50 et 80 % des pertes de greffons en dehors du décès.

L'identification des facteurs de risque de retour en dialyse joue donc un rôle prépondérant dans l'optimisation de l'allocation du greffon, afin de diminuer le risque d'échec de la greffe. Beaucoup sont déjà identifiés et pris en compte.

1. Produit de la dégradation de molécules énergétiques (phosphocréatine) par des cellules musculaires
2. Unité fonctionnelle du rein, siège de la filtration du sang

Les facteurs d'incompatibilités immunologiques peuvent provoquer des rejets du greffon à court terme. Lorsque le système immunitaire réagit contre le greffon, le patient peut subir des épisodes de rejets aigus, détériorant le rein. Un traitement immunosuppresseur plus adapté doit être mis en place immédiatement après la greffe afin de diminuer le risque de rejet du greffon.

Parmi les facteurs jouant un rôle dans cette immunité, on retrouve le nombre d'incompatibilités génétiques des antigènes des leucocytes humains (incompatibilités HLA). Une mauvaise compatibilité génétique entre le donneur et le receveur augmente le risque d'échec de greffe [4], car elle entraînera une réaction importante du système immunitaire du receveur à l'encontre du greffon. Toutefois, des traitements immunosuppresseurs réduisent cette réaction.

Un autre facteur de risque important est la présence d'anticorps anti HLA définis par les PRA³ anti-lymphocytes T (majoritaire des anticorps anti molécules de classe I du système HLA) ou anti-lymphocytes B (majoritairement, des anticorps anti molécules de classe II du système HLA). Sur le même principe que la vaccination, le système immunitaire développe des anticorps spécifiques aux organismes étrangers ainsi qu'une mémoire, qui permettra une réaction plus rapide lors de la prochaine rencontre avec ce type d'organisme. Il est actuellement admis que les patients qui présentent une pré-immunisation anti HLA avant la transplantation, en rapport avec des greffes antérieures, des transfusions ou des grossesses, possèdent un risque accru de rejet aigu humoral ou cellulaire et de perte chronique des greffons comparés aux patients non immunisés [5, 6].

Certains facteurs indépendants du receveur influencent le pronostic de la greffe. La réserve néphronique⁴ d'un rein diminue avec l'âge [3]. Un greffon âgé aura donc une capacité glomérulaire plus faible et donc une capacité de filtration de la créatinine plus faible. L'âge du donneur semble augmenter par ailleurs la réaction immunitaire à l'encontre du greffon. Cette réaction serait la cause de l'apparition de rejets aigus en début de suivi (moins d'un an après la greffe) provoquant des lésions sur le greffon. Ces rejets seraient plus délétères sur les greffons âgés suite à une capacité de régénération, liée à la réserve fonctionnelle de néphrons, moins importante que celle des organes provenant de jeunes donneurs [7, 8]. Une étude sur un modèle de greffe animal [9] a confirmé cette augmentation de l'immunogénicité du greffon.

Le temps d'ischémie froide est le temps écoulé entre le prélèvement de l'organe et la restauration de la circulation chez le receveur. Ce temps doit être minimal car le greffon n'est plus irrigué durant cette période ce qui entraîne la mort des cellules par manque d'oxygénation.

Une fois la greffe réalisée, les premiers signes d'une activation de la fonction rénale peuvent apparaître avec un certain retard. Ce retard au démarrage du greffon est expliquée par une nécrose tubulaire aiguë qui augmente le risque de présenter une néphropathie chronique du transplant qui conduit à l'échec de la greffe [10]. De nombreuses études montrent que ce retard est associé à une diminution de la survie des greffons [11].

Certains facteurs directement reliés à l'état de santé du patient peuvent avoir des conséquences sur la survie du greffon. Par exemple, l'hypertension artérielle [12] et le diabète [13] participent à la dégradation du système vasculaire. Cette dégradation peut être à l'origine d'hypoxies et de lésions ischémiques du greffon favorisant la néphropathie chronique du transplant. L'âge du receveur peut avoir une influence sur la survie du greffon lorsque le système vasculaire du receveur est en mauvais état. La dégradation des vaisseaux sanguins est souvent plus avancée avec l'âge car les facteurs énoncés précédemment sont plus fréquents avec l'âge.

3. Panel Reactive Antibodies

4. néphron : unité fonctionnelle du rein composé d'un glomérule, permettant la filtration du sang, et d'une succession de tubules, permettant la réabsorption d'eau et de molécules.

1.2 Influence du poids du rein greffé sur la fonction rénale

Les études de l'effet du genre sur la survie du greffon montrent une survie des premières transplantations significativement diminuée quand le rein provient d'un donneur féminin quel que soit le genre du receveur [14]. Cet effet du genre est aussi retrouvé chez le receveur indépendamment du donneur [15, 16]. Une hypothèse répandue pour expliquer cet effet genre est l'inadéquation entre la capacité néphronique du greffon et la masse du receveur. En effet, les études anatomiques sur les reins de femmes montrent qu'ils sont moins gros et possèdent moins de néphrons que les reins d'hommes mais cette observation n'est plus valable lorsque la taille du rein est corrigée par la surface corporelle [17]. Cette différence pourrait induire un effet du ratio du poids du rein greffé par rapport au poids du receveur. Récemment, l'effet de ce facteur potentiel a été mis en évidence [1, 18]. Le poids du rein apparaît corrélé positivement au volume glomérulaire [3]. Un rein de faible poids filtrera donc moins qu'un rein de poids élevé et sera donc moins adapté à une personne de forte corpulence. Brenner [19] a démontré de façon expérimentale que des mécanismes de compensation existent pour augmenter la capacité de filtration du rein [20, 21, 22, 23]. Cependant, ce phénomène d'hyperfiltration entraîne une dégradation prématurée des néphrons [24, 25]. Ce phénomène se retrouve chez les donneurs vivant [26] et plusieurs études montrent une augmentation de la protéinurie⁵ chez ces donneurs à long terme [27, 28, 29].

Dans le but d'étudier l'influence de la capacité néphronique du rein greffé, une cohorte de 1189 patients a été élaborée. L'objectif de ce projet est de mettre en évidence l'influence du poids du rein greffé dans la survie du greffon et l'évolution de la fonction rénale. La prise en compte de ce facteur lors du choix du receveur permettrait de prolonger la vie de ces greffons. Parmi les projets de recherche récente menés par l'ITUN [18, 1] (Institut de Transplantation Urologie-Néphrologie) et l'unité INSERM U643, l'influence du ratio du poids du rein greffé par rapport au poids du receveur a été étudié. Pour réaliser ces analyses, des modèles statistiques couramment utilisés ont été employés :

- le modèle à risques proportionnels dans le cadre de l'étude de l'influence du poids du rein sur le risque de retour en dialyse et de décès,
- le modèle mixte d'évolution non-linéaire dans le cadre de l'étude de l'évolution de différents marqueurs de la fonction rénale.

Dans l'étude de l'influence du ratio du poids du rein greffé, Giral *et al.* [1] a montré un sur-risque de retour en dialyse ou de décès chez les patients ayant un ratio du poids du rein greffé sur le poids du receveur faible ($< 2.3 \text{ g.kg}^{-1}$). Cet effet n'est pas significatif entre la greffe et les 2 premières années. Après 2 ans, un faible ratio ($< 2.3 \text{ g.kg}^{-1}$) semble augmenter significativement le risque de retour en dialyse ou de décès. De plus, cette étude suggère une évolution de la clairance estimée de la créatinine estimée en 3 phases : une phase d'adaptation du greffon à son nouvel hôte, une phase de stabilisation et une phase de déclin. Les individus ayant un faible ratio semblent présenter une phase d'adaptation plus intense avant 6 mois et une phase de déclin de la fonction rénale plus marquée après 7 ans.

1.3 Problèmes méthodologiques dans l'étude de la fonction rénale

Non-linéarité du processus d'évolution de la fonction rénale

L'évolution de la fonction rénale apparaît clairement non-linéaire (phases d'adaptation, de stabilisation et de déclin [1]) et peut être modélisée à l'aide d'un modèle à plusieurs phases d'évolution linéaire. Dans ce travail, les phases sont supposées communes à tous les individus et définies par des seuils de transition fixes.

5. excès de protéines dans l'urine due à une mauvaise réabsorption par le rein

Hétérogénéité inter-individuelle du processus d'évolution de la fonction rénale

Les causes d'arrêt fonctionnel du greffon, jouant un rôle dans l'échec de la greffe des patients transplantés et influençant la forme de l'évolution de la fonction rénale, sont nombreuses et variées mais souvent inconnues. L'évolution de la fonction rénale apparaît donc très hétérogène. Afin de considérer cette forte variabilité individuelle, l'évolution de la clairance estimée de la créatinine est modélisée par un modèle à effets aléatoires. Les effets aléatoires sur les pentes et le niveau initial permettent de prendre en compte les variations inter-individuelle autour d'une évolution moyenne globale.

Censures et biais

Par ailleurs, le décès d'un patient transplanté apparaît également lié à l'évolution de la fonction rénale. En effet, l'insuffisance rénale chronique est très souvent associée à d'autres pathologies pouvant aboutir au décès (anémie, carence en vitamine D). De plus, certains troubles métaboliques, comme le diabète, augmentent le risque de maladie cardiovasculaire [30, 31, 32]. De plus, la diminution de la réaction immunitaire, induite par les traitements anti-rejet, peut favoriser le développement de cancers [33]. De ce fait, le décès peut être considéré comme une conséquence de la greffe et représente une censure informative. Une solution adaptée pour considérer cette source de biais est le développement de modèles multi-états ([34, 35]), afin d'étudier simultanément les risques de retour en dialyse et de décès. Cette solution apparaissant complexe à mettre en œuvre, nous avons choisi d'étudier l'évènement le plus pénalisant pour étudier l'état de santé d'un patient : l'évènement échec de la greffe représenté par le retour en dialyse ou le décès.

Le lien entre l'évolution de la fonction rénale et la sortie de l'étude d'un individu (retour en dialyse ou décès) implique la présence de données manquantes monotones⁶ à partir de la date de survenue de l'évènement jusqu'à la fin de l'étude. Une valeur faible de la clairance estimée de la créatinine correspond à une mauvaise fonction rénale, donc une dégradation de l'état de santé du patient pouvant entraîner un retour en dialyse ou le décès. Les données manquantes générées par ces sorties d'études sont informatives [36] et induisent un biais de sélection dans l'estimation des paramètres du modèle de l'évolution de la clairance estimée de la créatinine.

Au cours de ces dernières décennies, certains développements méthodologiques ont été mis au point pour étudier conjointement la distribution d'un marqueur longitudinal avec celle du temps de survenue d'un évènement [37, 38] afin de considérer ce biais de sélection.

1.4 Objectifs et plan

L'objectif général de ce travail est d'étudier l'impact du ratio du *Poids du greffon par rapport au Poids du receveur* (PgPr) sur la survie patient/greffon et sur l'évolution de la fonction rénale. La définition de l'impact de ce facteur sur ces processus permettra de préciser le choix du receveur en vue d'une meilleure compatibilité avec le poids du rein greffé dans le but d'optimiser le temps de survie du greffon.

Les modèles d'analyse utilisées sont présentés dans le chapitre 2. Dans un premier temps, les analyses ont été réalisées à l'aide d'un modèle à risques proportionnels et d'un modèle d'analyse de données longitudinales. L'évolution de la fonction rénale a ensuite été étudiée conjointement avec le risque de survenue de l'évènement à l'aide d'un modèle à effets aléatoires partagés afin d'obtenir une modélisation de l'évolution de la clairance estimée de la créatinine sans biais. Les résultats de ces différentes analyses sont présentés dans le chapitre 3. Enfin, le chapitre 4 est consacré à la discussion de ces résultats en mettant en exergue les limites méthodologiques de ce travail et les perspectives méthodologiques et cliniques.

6. des données manquantes sont monotones lorsqu'une donnée manquante au temps t implique que toutes les observations suivantes de cet individu sont manquantes jusqu'à la fin de l'étude.

Chapitre 2

Méthodes

2.1 Modèles de survie

Dans l'étude de pathologies chroniques telle que l'insuffisance rénale, l'analyse de données de survie est un domaine où l'on s'intéresse à l'influence de différents facteurs sur le délai de survenue d'un évènement d'intérêt (apparition d'une maladie, décès,...). L'objectif est d'étudier et de décrire la distribution des temps de survie en fonction de variables explicatives. Cette section est consacrée aux principes de l'analyse de survie nécessaires à la compréhension de l'étude, ainsi qu'à la présentation des modèles spécifiquement utilisés au cours de ce travail.

2.1.1 Principes et notations

2.1.1.1 La censure à droite

La variable étudiée est la durée de survie T^* , définie comme étant le délai écoulé entre la date d'origine (début de l'étude, début du phénomène étudié, naissance...) et la date de survenue de l'évènement d'intérêt. Cependant, certains individus ne connaissent pas l'évènement avant leur dernière visite : on parle de suivis censurés à droite. Pour chaque individu i , on définit le couple (T_i, δ_i) avec :

$$T_i = \min(T_i^*, C_i)$$
$$\delta_i = \begin{cases} 0 & \text{si } T_i^* > C_i, \\ 1 & \text{sinon,} \end{cases}$$

Pour l'individu i , T_i^* représente sa durée de survie et C_i son temps de suivi jusqu'à la censure que l'on suppose indépendantes.

2.1.1.2 Fonctions associées aux distributions de survie

La durée de suivi T^* est une variable aléatoire continue positive. Plusieurs fonctions, liées entre elles, caractérisent la loi de probabilité de T^* .

- La fonction de densité de probabilité de T^* à valeur dans \mathbb{R}^+ notée $f(t)$: $f(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0^+} \frac{P(t \leq T^* < t + \Delta t)}{\Delta t}$, où $f(t)\Delta t$ représente la probabilité de connaître l'évènement entre t et $t + \Delta t$.
- La fonction de répartition de T^* : $F(t) = P\{T^* \leq t\}$ représente la probabilité de connaître l'évènement avant t . Elle est liée à la fonction de densité de probabilité par la relation : $F(t) = \int_0^t f(u)du$
Cette fonction est monotone et croissante. On a : $F(0) = 0$ et $\lim_{t \rightarrow +\infty} F(t) = 1$

- La fonction de survie $S(t) : S(t) = P(T^* > t) = 1 - F(t)$ représente la probabilité de ne pas connaître l'évènement avant t . Dans le cas où l'évènement étudié est le décès, c'est la probabilité d'être encore vivant en t . La fonction de survie est monotone et décroissante de 1 à 0 lorsque t tend vers $+\infty$ ($t \in \mathbb{R}^+$).

- La fonction de risque instantané $\lambda(t) :$

$$\lambda(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0^+} \frac{P(t \leq T^* < t + \Delta t | T^* \geq t)}{\Delta t} = \frac{f(t)}{S(t)}$$

On en déduit que $\lambda(t)\Delta t$ est la probabilité de connaître l'évènement d'intérêt entre t et $t + \Delta t$ pour un sujet, conditionnellement au fait que ce sujet soit encore à risque à l'instant t .

- La fonction de risque cumulé $\Lambda(t) : F(t) = \int_0^t \lambda(u)du$

Toutes ces fonctions permettent de décrire la distribution de la durée de survie T^* , généralement inconnue. Deux approches peuvent être employées pour estimer cette distribution : l'inférence non-paramétrique et l'inférence paramétrique.

2.1.1.3 Estimation de la fonction de survie

L'estimateur de Kaplan-Meier [39] est l'estimateur non paramétrique le plus souvent utilisé pour évaluer la fonction de survie. L'estimateur de Kaplan-Meier au temps t_j représente la probabilité de ne pas connaître l'évènement avant t_j :

$$\hat{S}(t_j) = \hat{P}(T^* > t_j) = \hat{P}(T^* > t_j | T^* > t_{j-1}) \hat{P}(T^* > t_{j-1})$$

Les probabilités conditionnelles $p_j = P(T^* > t_j | T^* > t_{j-1})$ de chaque temps d'évènement j peuvent être estimées par :

$$\hat{p}_j = (n_j - d_j)/n_j$$

où d_j représente le nombre de sujets connaissant l'évènement au temps t_j et n_j le nombre de sujets à risque au temps t_j (avec $n_j = n_{j-1} - c_{j-1} - d_{j-1}$ où c_{j-1} est le nombre de sujets censurés dans l'intervalle $[t_{j-1}; t_j]$). La probabilité de survivre après t est donnée par le produit des probabilités conditionnelles p_j estimées pour toutes les dates d'évènements antérieures à t :

$$\hat{S}(t) = \prod_{j:t_j \leq t} \frac{n_j - d_j}{n_j} = \prod_{j:t_j \leq t} \left(1 - \frac{d_j}{n_j} \right)$$

La fonction $\hat{S}(t)$ est une fonction en escalier décroissante, constante entre 2 temps d'évènement observés. La représentation graphique de cette fonction permet de comparer graphiquement l'évolution de la survie de plusieurs groupes. Cependant, elle ne permet pas d'évaluer l'influence de plusieurs facteurs sur la survenue de l'évènement. Différentes fonctions de survie peuvent aussi être comparées par l'intermédiaire du test du Log-Rank.

2.1.2 Modèles de survie paramétriques

L'estimation des effets de variables explicatives sur la survenue de l'évènement peut s'effectuer par l'intermédiaire de modèles de régression, en maximisant la vraisemblance du modèle. La vraisemblance représente la probabilité d'observer l'échantillon d'après le modèle. La vraisemblance pour

un échantillon de n individus est :

$$L(\theta) = \prod_{i=1}^n l_i(T_i|\theta)$$

où $l_i(T_i|\theta)$ est la contribution de l'individu i , T_i son temps de participation et θ le vecteur des paramètres.

En présence de censure à droite, T_i^* est la durée de survie des sujets non-censurés et C_i est la durée de participation à l'étude des sujets censurés. Ainsi, la contribution à la vraisemblance d'un sujet i est :

- $f(T_i^*)$ si le sujet i a connu l'évènement ($\delta_i = 1$);
- $S(C_i)$ si l'observation est censurée à droite ($\delta_i = 0$);

La vraisemblance des n observations s'écrit donc :

$$L(\theta) = \prod_{i=1}^n f(T_i)^{\delta_i} S(T_i)^{1-\delta_i}$$

2.1.3 Modèle semi-paramétriques à risques proportionnels

Les modèles de régression appliqués à l'étude de délais de survie permettent d'évaluer l'influence de différents facteurs de risque sur la survenue d'évènements. Le modèle utilisé au cours de cette étude est le modèle à risques proportionnels, ou modèle de Cox [40] :

$$\lambda(t) = \lambda_0(t) \exp(\beta X)$$

où $\lambda(t)$ est la fonction de risque de survenue de l'évènement, $\lambda_0(t)$ représente la fonction de risque de base et β est le vecteur de paramètres associés aux différents facteurs de risques représentés par le vecteur X . Ce modèle est dit semi-paramétrique : il permet d'étudier l'influence des différents facteurs de risque étudiés sur la distribution des durées de survenue de l'évènement sans estimer cette dernière.

Le modèle de Cox repose sur deux hypothèses principales que sont la log-linéarité et la proportionnalité des risques. La relation entre la fonction de risque et les variables explicatives doit être log-linéaire. Dans le cas de variables quantitatives, l'augmentation du risque relatif est supposée constante avec l'augmentation de la valeur de la variable. Lorsqu'une variable ne vérifie pas l'hypothèse de la log-linéarité, une solution est de la discrétiser. Pour remédier à ce problème, la méthode proposée par Hothorn & Zeileis [41] a été employée pour déterminer un seuil adéquat. Cette méthode reposant sur la maximisation de la statistique du score du log-rank peut être utilisée pour la dichotomisation des variables.

Une autre hypothèse du modèle de Cox est celle de la proportionnalité des risques : les fonctions de risques pour les différentes modalités d'une variable sont proportionnelles au cours du temps. Cette hypothèse n'est pas toujours respectée et doit être vérifiée. Elle peut être vérifiée par des méthodes graphiques qui sont peu précises mais constituent une première approche. La vérification de la proportionnalité des risques entre 2 groupes de sujets est effectuée à l'aide du tracé des courbes $\ln[-\ln(\hat{S}(t))]$ de chaque groupe obtenues à l'aide de l'estimateur de Kaplan-Meier. Cependant, l'interprétation de ces courbes est subjective.

Pour compléter cette vérification graphique, des méthodes statistiques ont été mises au point. L'analyse des résidus de Schoenfeld [42] peut être effectuée très simplement sous le logiciel R à l'aide de la fonction `cox.zph` du package `survival` qui permet de tester l'hypothèse de proportionnalité des risques.

2.1.4 Modèle à risques proportionnels avec covariables dépendantes du temps

Le modèle à risques proportionnels avec covariables dépendantes du temps est utilisé dans le cas de variables dont la valeur varie au cours du temps. Cependant, il peut aussi être utilisé afin de traiter le cas de variables explicatives ayant un effet variant au cours du temps.

Pour modéliser l'interaction de la variable avec le temps, on peut faire l'hypothèse d'un risque ou d'une valeur constante au cours de certaines périodes de temps. Ceci permet de considérer un effet de la variable différent sur chaque période de temps.

Soit u la date supposée à partir de laquelle il y a un changement d'effet de la variable Z sur le risque de connaître l'évènement.

Pour tout individu connaissant l'évènement au temps T^* , pour tout temps $t > u$, sa contribution à la vraisemblance peut être décomposée de la façon suivante :

$$\begin{aligned}
 f(t) &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0^+} \frac{P(t \leq T^* < t + \Delta t)}{\Delta t} \\
 &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0^+} \frac{P(t \leq T^* < t + \Delta t, T^* > u)}{\Delta t} \\
 &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0^+} \frac{P(t \leq T^* < t + \Delta t | T^* > u) P(t > u)}{\Delta t} \\
 &= P(t > u) \lim_{\Delta t \rightarrow 0^+} \frac{P(t \leq T^* < t + \Delta t | T^* > u)}{\Delta t}
 \end{aligned} \tag{2.1}$$

où $P(t > u)$ représente la contribution à la vraisemblance de l'individu entrant à $t=0$ et censuré en $t = u$ et $\lim_{\Delta t \rightarrow 0^+} \frac{P(t \leq T^* < t + \Delta t | T^* > u)}{\Delta t}$ la contribution à la vraisemblance de l'individu entre $t = u$ et le temps de l'évènement T^* .

Ce raisonnement peut aussi être appliqué dans le cas d'un individu dont le suivi est censuré au temps C avec $C > u$. La décomposition de la contribution à la vraisemblance sera :

$$\begin{aligned}
 P(t > C) &= P(t > C, t > u) \\
 &= P(T > u) P(T > C | T > u)
 \end{aligned}$$

avec $P(T > u)$ la contribution de l'individu à la vraisemblance sur la 1^{ère} période de temps et $P(T > C | T > u)$ la contribution de l'individu à la vraisemblance sur la 2^{ème} période de temps.

Le modèle de Cox peut donc être reformulé de la façon suivante :

$$\begin{aligned}
 \lambda(t, X, Z) &= \lambda_0(t) \exp(\beta X + \beta(t)Z) \\
 &= \lambda_0(t) \exp(\beta X + \mathbb{1}_{Z \in [0; u]} \gamma_1 Z + \mathbb{1}_{Z \in]u; T]} \gamma_2 Z) \\
 &= \lambda_0(t) \exp(\beta X + \gamma_1 Z_1 + \gamma_2 Z_2)
 \end{aligned}$$

avec T le temps de sortie d'étude, β le vecteur de paramètres associés au vecteur de variables explicatives X , γ_1 et γ_2 les paramètres associés à la variable Z respectivement au cours des périodes $]0; u]$ et $]u; T]$.

2.2 Modèles mixtes pour l'analyse de données longitudinales

Le modèle décrivant l'évolution de la fonction rénale est défini à partir de mesures répétées au cours du temps de la clairance. Pour prendre en compte la variabilité intra-individuelle, l'approche par modèle à effets aléatoires a été employée [43].

2.2.1 Modèle linéaire mixte pour l'analyse de données longitudinales

2.2.1.1 Principes et notations

Dans une population composée de n sujets, le vecteur des observations du sujet i , ($i = 1, \dots, k$), est noté $Y_i = (Y_{i1}, Y_{i2}, \dots, Y_{in_i})^T$ où n_i est le nombre d'observations du sujet i et $N = \sum_{i=1}^k n_i$. En supposant que le vecteur des effets aléatoires suit une loi normale, le modèle peut s'écrire :

$$Y_i = \beta X_i + \alpha_i Z_i + \epsilon_i$$

$$\text{avec } \begin{cases} \alpha_i \sim \mathcal{MVN}(0, \mathcal{B}) \\ \epsilon_i \sim \mathcal{N}(0, \Sigma_i) \\ \alpha_i \perp \alpha_j, \forall i, j \\ \alpha_i \perp \epsilon_i, \forall i \end{cases}$$

avec :

X_i la matrice de variables explicatives du sujet i associée au vecteur des effets fixes β ,

Z_i une sous-matrice de X_i associée au vecteur d'effets aléatoires α_i distribués identiquement et indépendamment suivant une loi Normale multivariée d'espérance nulle et de matrice de variance-covariance \mathcal{B} ,

ϵ_{ij} l'erreur de mesure supposée gaussienne, d'espérance nulle et de matrice de variance-covariance Σ_i .

2.2.1.2 Estimation

Les effets aléatoires étant distribués identiquement et indépendamment, l'estimation des différents paramètres du modèle s'effectue par maximisation de la vraisemblance $L(\theta)$:

$$L(\theta) = \prod_{i=1}^N \int f(Y_i | \alpha_i) f(\alpha_i) d\alpha_i$$

La vraisemblance peut être obtenue en utilisant la formulation marginale $Y_i = \beta X_i + \epsilon_i$ avec $\epsilon_i \sim \mathcal{N}(0, \Sigma_i)$, soit :

$$L(\theta) = \prod_{i=1}^N \left(\frac{1}{2\pi} \right)^{n_i/2} |V_i|^{-1/2} \exp \left(-\frac{1}{2} (Y_i - X_i \beta)^T V_i^{-1} (Y_i - X_i \beta) \right)$$

Ainsi, les paramètres β ainsi que les paramètres de covariance peuvent être estimés par maximum de vraisemblance. En pratique, la log-vraisemblance marginale est souvent utilisée car elle permet d'employer des algorithmes d'optimisation itératifs tels que l'algorithme EM ou l'algorithme de Newton-Raphson. Elle est de la forme :

$$l(\theta) = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N n_i \log(2\pi) + \log |V_i| + (Y_i - X_i \beta)^T V_i^{-1} (Y_i - X_i \beta)$$

2.2.2 Modèle mixte d'évolution non-linéaire

De manière générale, le vecteur de mesures Y_i peut s'écrire :

$$Y_i = f(X_i, \beta, Z_i, u_i) + \epsilon_i$$

Afin de pouvoir utiliser le modèle à effets aléatoires pour modéliser une évolution composée de plusieurs phases, comme suggéré par Giral *et al.* 2010 [1], il est possible d'utiliser un modèle à changement de pente dont les principes seront présentés dans ce paragraphe. Sur le seul plan de la

modélisation, il aurait été plus flexible d'utiliser des bases de fonctions splines (naturelles, cubiques, B-splines,...), mais notre choix est justifié par l'interprétation des pentes sur chaque intervalle. Dans le cadre de cette étude, un modèle à 3 pentes semble adéquat. Ainsi, la valeur de clairance estimée Y_{ij} de la mesure j de l'individu i peut être caractérisée par 3 périodes définies par :

$$Y_{ij} = \begin{cases} b_{01i} + b_{11i}t_{ij} + \epsilon_{ij} & \text{pour } t_{ij} \leq \tau_1 \\ b_{02i} + b_{12i}t_{ij} + \epsilon_{ij} & \text{pour } \tau_1 < t_{ij} \leq \tau_2 \\ b_{03i} + b_{13i}t_{ij} + \epsilon_{ij} & \text{pour } t_{ij} > \tau_2 \end{cases}$$

avec :

b_{0ki} et b_{1ki} respectivement le niveau initial et la pente de la k^{eme} phase d'évolution du i^{eme} individu, τ_1 et τ_2 les temps fixés où se produisent les changement de pente, $\epsilon_{ij} \sim \mathcal{N}(0, \sigma^2)$ et $\epsilon_{ij} \perp \epsilon_{ij'} \forall j, j'$.

L'évolution de la fonction rénale est supposée continue au cours du temps, cette contrainte est intégrée de la manière suivante :

$$\begin{aligned} \text{si } t_{ij} = \tau_1 \quad b_{01i} + b_{11i}\tau_1 &= b_{02i} + b_{12i}\tau_1 \\ \Rightarrow b_{02i} &= b_{01i} + b_{11i}\tau_1 - b_{12i}\tau_1 \\ \text{et si } t_{ij} = \tau_2 \quad b_{02i} + b_{12i}\tau_2 &= b_{03i} + b_{13i}\tau_2 \\ \Rightarrow b_{03i} &= b_{02i} + b_{12i}\tau_2 - b_{13i}\tau_2 \\ \Rightarrow b_{03i} &= b_{01i} + b_{11i}\tau_1 - b_{12i}\tau_1 + b_{12i}\tau_2 - b_{13i}\tau_2 \end{aligned}$$

On obtient alors :

$$\begin{aligned} Y_{ij} &= \begin{cases} b_{01i} + b_{11i}t_{ij} + \epsilon_{ij} & \text{pour } t_{ij} \leq \tau_1 \\ b_{01i} + b_{11i}\tau_1 + b_{12i}(t_{ij} - \tau_1) + \epsilon_{ij} & \text{pour } \tau_1 < t_{ij} \leq \tau_2 \\ b_{01i} + b_{11i}\tau_1 + b_{12i}(\tau_2 - \tau_1) + b_{13i}(t_{ij} - \tau_2) + \epsilon_{ij} & \text{pour } t_{ij} > \tau_2 \end{cases} \\ &= \mathbb{1}_{t_{ij} \in [0; \tau_1]}(b_{01i} + b_{11i}t_{ij}) \\ &\quad + \mathbb{1}_{t_{ij} \in [\tau_1; \tau_2]}(b_{01i} + b_{11i}\tau_1 + b_{12i}(t_{ij} - \tau_1)) \\ &\quad + \mathbb{1}_{t_{ij} \in [\tau_2; +\infty]}(b_{01i} + b_{11i}\tau_1 + b_{12i}(\tau_2 - \tau_1) + b_{13i}(t_{ij} - \tau_2)) \\ &\quad + \epsilon_{ij} \\ &= b_{01i} + b_{11i} \min(t_{ij}, \tau_1) + b_{12i} \min(\max(t_{ij}, \tau_1) - \tau_1, \tau_2 - \tau_1) + b_{13i} \max(0, t_{ij} - \tau_2) + \epsilon_{ij} \end{aligned}$$

2.2.3 Adéquation du modèle

Le modèle à effets mixtes repose sur plusieurs hypothèses : la normalité de la distribution des effets aléatoire et la normalité et l'homoscédasticité de l'erreur de mesure. Différentes méthodes graphiques permettent de détecter assez facilement si les hypothèses du modèle semblent respectées :

- L'histogramme des estimations des effets aléatoires permet de vérifier leur normalité supposée.
- L'histogramme des résidus permet de vérifier leur normalité supposée.
- La représentation des valeurs des résidus en fonction des valeurs prédites $\hat{Y}(t)$ pour vérifier l'hypothèse d'homoscédasticité. Lorsque cette hypothèse est respectée, les résidus ont une répartition uniforme suivant une bande horizontale de part et d'autre de l'axe des abscisses.

2.3 Modèles conjoints à effets aléatoires partagés

Dans les études de cohorte, l'évolution de marqueurs longitudinaux est très souvent utilisé pour évaluer l'état de santé des sujets. Or l'état d'un patient étant fortement associé au risque de connaître l'évènement d'intérêt, il est nécessaire d'étudier conjointement l'évolution d'un marqueur longitudinal

quantitatif (Y_i) et du temps de survenue de l'évènement (T_i). Le modèle conjoint permet d'étudier le lien entre ces 2 processus au travers d'un vecteur d'effets aléatoires commun en considérant leur densité conjointe $f(Y_i, T_i)$. Les objectifs sont les suivants :

- étudier l'évolution d'un processus quantitatif en limitant les biais liés aux sorties d'étude,
- étudier l'association entre l'évolution du marqueur quantitatif et la survenue de l'évènement,
- prédire le risque de survenue d'un évènement en fonction de l'évolution du marqueur,
- comprendre les mécanismes d'implication de facteurs de risque sur l'évolution du processus et/ou le risque de survenue de l'évènement.

En pratique, nous utiliserons la package **JM** du logiciel R prévu à cet effet [44].

2.3.1 Principes et notations

Dans le contexte de la greffe du rein, les 2 processus étudiés sont l'évolution de la fonction rénale et le risque de survenue de l'évènement (retour en dialyse ou décès). L'évolution de la fonction rénale sera modélisée à l'aide d'un modèle à effets aléatoires. Le risque de survenue de l'évènement est défini par un modèle de survie à risques proportionnels :

$$\lambda(t|X_{1i}; \alpha_i) = \lambda_0(t) \exp(\gamma X_{1i} + \zeta g(\alpha_i; t))$$

avec $\lambda_0(t)$ représentant la fonction de risque de base qui peut être modélisée à l'aide de différentes fonctions : splines, constante par morceaux... [44]

γ le vecteur d'effets fixes associé au vecteur des variables explicatives X_{1i} ,

ζ est le vecteur de paramètres associant le risque de survenue de l'évènement et le processus longitudinal. Dans le cas où ζ est nul, la survenue de l'évènement et l'évolution du marqueur sont indépendantes. $g(\alpha_i; t)$ la fonction caractérisant la forme de la dépendance sur les effets aléatoires. Parmi les différents types de dépendance décrites dans la littérature [38, 45], nous avons choisi d'utiliser la dépendance sur :

- l'espérance du marqueur au temps courant t définie par $E(Y_i|\alpha_i) = \beta X_i + \alpha_i Z_i$,
- l'intensité de la pente de l'évolution du marqueur définie par la dérivée de l'évolution du marqueur au temps courant $\frac{dY(t)}{dt}$

2.3.2 Estimation

Le modèle conjoint à effets aléatoires partagés repose sur l'hypothèse d'indépendance conditionnelle aux effets aléatoires du marqueur et de l'évènement. Sous cette hypothèse, la fonction de densité individuelle peut s'écrire :

$$f(Y_i, T_i) = \int f(Y_i|\alpha_i) f(T_i|\alpha_i) f(\alpha_i) d\alpha_i$$

Et la vraisemblance globale :

$$L(\theta; Y, T, \delta) = \prod_{i=1}^N \int f(Y_i|\alpha_i; \theta) \lambda(T_i|\alpha_i; \theta)^\delta S(T_i|\alpha_i; \theta) f(\alpha_i|\theta) d\alpha_i$$

avec $f(Y_i|\alpha_i; \theta)$ est la fonction de densité de l'évolution du marqueur d'espérance $E[Y_i] = \beta X_{2i} + \alpha_i Z_i$ et de variance $I_{n_i} \sigma^2$,

α_i un vecteur d'effets aléatoires définissant le lien entre le marqueur et le délai de survenue de l'évènement.

$\lambda(T_i|\alpha_i; \theta)^\delta$ est la fonction de risque de survenue de l'évènement sachant les effets aléatoires,

$S(T_i|\alpha_i; \theta)$ est la fonction de survie sachant les effets aléatoires,

$f(\alpha_i; \theta)$ est la fonction de densité des effets aléatoires.

La vraisemblance des modèles aléatoires partagés comporte des intégrales multiples souvent sans solution analytique. La maximisation de la vraisemblance peut se faire en approximant numériquement ces intégrales. Dans cette étude, l'approximation de ces intégrales sera obtenue par la méthode d'approximation par quadrature de Gauss pseudo-adaptative. La méthode d'optimisation est basée sur une méthode hybride employant dans une première étape l'algorithme EM avec un nombre fixe d'itérations. Dans le cas où l'algorithme EM n'a pas atteint un critère de convergence suffisant lorsque le nombre d'itérations est atteint, un algorithme de type quasi-Newton est employé.

2.4 Stratégies d'analyse

2.4.1 Stratégie de modélisation dans le cadre de l'analyse de survie

Dans l'analyse de survie, la stratégie de sélection des variables explicatives s'effectuera en 4 étapes :

1. Une étape de sélection univariée au seuil α (risque de première espèce) de 0.20 permettant de vérifier les hypothèses du modèle (proportionnalité des risques et loglinéarité),
2. Une étape de sélection pas à pas descendante au seuil $\alpha = 0.05$ appliquée à un modèle multivarié comprenant les variables retenues lors de la sélection univariée,
3. Une étape de sélection des seuils du changement d'effet des variables dépendantes du temps. Cette sélection s'effectuera à l'aide du critère d'information bayésien (BIC) au sein d'une gamme de seuils cliniquement pertinents (tous les 3 mois de 3 mois à 18 mois post-greffe ainsi que les dates anniversaires de la greffe),
4. Une étape de sélection des interactions entre la variable d'intérêt (le ratio du poids du rein par rapport au poids du receveur) et les variables retenues lors de l'étape précédente au seuil $\alpha = 0.05$.

2.4.2 Stratégie de modélisation dans le cadre de l'analyse de données longitudinales et l'analyse conjointe

Dans l'approche de la modélisation du processus longitudinal par le modèle d'analyse de données longitudinale et le modèle conjoint, nous avons dû effectuer certains choix méthodologiques. Pour un maximum de souplesse des différents modèles, nous avons choisi d'étudier l'évolution du processus longitudinal à l'aide d'une matrice de variance-covariance \mathcal{B} des effets aléatoires non-structurée. Lors de l'approche par modèle conjoint, nous avons choisi de modéliser la fonction de risque de base par une fonction constante par morceaux à 7 nœuds, répartis de façon régulière sur la durée du suivi.

2.4.2.1 Stratégie commune

Dans le cadre de ces 2 types d'analyses (longitudinale et conjointe), le choix des temps de transition définissant les phases d'évolution doit être intégré à la stratégie de sélection des variables qui suivra la même ligne directrice dans les 2 cas :

1. Une étape de sélection des temps de transition dans le cadre d'un modèle comportant uniquement les pentes et leurs effets aléatoires associés, ainsi qu'un effet aléatoire sur le niveau initial, permettant de définir la forme de l'évolution de la fonction rénale à partir de laquelle nous pourrions effectuer la sélection des variables d'ajustement. Cette sélection s'effectuera à l'aide du critère d'information bayésien au sein d'une gamme de temps de transition cliniquement pertinents (tous les 3 mois de 3 mois à 18 mois ainsi que les dates anniversaires de la greffe),
2. Une étape de sélection univariée au seuil $\alpha = 0.20$ permettant de vérifier les hypothèses du modèle (normalité des résidus et homoscédasticité) par la même occasion,
3. Une étape de sélection pas à pas descendante au seuil $\alpha = 0.05$ appliquée à un modèle multivarié comprenant les variables retenues lors de la sélection univariée,
4. Une seconde étape de sélection des temps de transition de l'évolution de la fonction rénale selon le même schéma que lors de l'étape 1 permettant de définir plus précisément les seuils. Nous avons pu remarquer que ces seuils sont sensibles à l'ajustement.
5. Une étape de sélection des interactions au seuil $\alpha = 0.05$ entre la variable d'intérêt (le ratio du poids du rein greffé par rapport au poids du receveur) et les variables retenues lors de l'étape précédentes.

2.4.2.2 Stratégie de sélection pour le modèle conjoint

Les étapes de sélection du modèle conjoint se déroulent selon le schéma précédent. L'hypothèse clinique sous-jacente est que le risque de retour en dialyse dépend de l'état du rein représenté par l'évolution de la clairance estimée de la créatinine. Ainsi, un facteur influençant la fonction rénale affectera indirectement le risque de retour en dialyse.

Dans un premier temps, l'effet des différentes variables explicatives sur le processus longitudinal est évalué. Lors des étapes de sélection, lorsqu'une variable n'influe pas de façon significative sur l'évolution de la fonction rénale, son effet sur le processus de survie est évalué.

La sélection des effets simples (étapes 2 et 3 de 2.4.2.1) se déroule de la façon suivante :

1. Une étape de sélection univariée au seuil $\alpha = 0.20$ des variables insérées uniquement dans le processus de l'évolution de la fonction rénale,
2. Une étape de sélection univariée au seuil $\alpha = 0.20$ des variables non retenues dans l'étape précédente insérées uniquement dans le processus de survie,
3. Une étape de sélection multivariée au seuil $\alpha = 0.05$ des variables retenues sur chacun des processus.

Chapitre 3

Résultats

3.1 Description de l'échantillon d'étude

L'échantillon étudié est composé de 1058 patients ayant subi une greffe de rein entre 1995 et 2001 et issus d'un réseau composé de 5 centres hospitaliers français (Caen, Grenoble, Nancy, Nantes et Tours). Les critères d'exclusion de l'analyse sont les suivants :

- receveurs de moins de 18 ans (n=14),
- greffes doubles de rein et de pancréas (n=90).

Au total, 954 patients ont été utilisés lors de l'analyse.

Le taux de créatinine et le poids ont été mesurés au cours de visites programmées à 3 mois, 6 mois, puis chaque années suivant la greffe. La clairance estimée de la créatinine (représentant l'état du rein) a été calculée à chaque visite par la formule de Cockcroft & Gault [46] :

$$\text{Clairance estimée}(t) = \left(\frac{(140 - \text{age du receveur}(t)) \times \text{poids du receveur}(t)}{\text{créatinine du receveur}(t)} \right) \times \begin{pmatrix} 1.04 & \text{pour les femmes} \\ 1.23 & \text{pour les hommes} \end{pmatrix}$$

Le suivi le plus long est de 184 mois. Les données concernant la survie comportent la date de greffe, les dates de visite ainsi que les dates de décès et de retour en dialyse. Les patients n'ayant pas connu l'évènement au cours de leur suivi sont censurés à leur dernière date de suivi.

Afin de respecter l'hypothèse de log-linéarité faite en analyse de survie, les variables ont été discrétisées. Les seuils utilisés pour les différentes variables sont ceux couramment employés lors des études cliniques. Seul un seuil pour le ratio a dû être déterminé. Ainsi, le seuil retenu à l'aide de la méthode proposée par Hothorn & Zeileis (cf section 2.1.3) est de 2.3 g.kg⁻¹. Avant la greffe, les reins ont été pesés à l'aide du même matériel (Maul ; Gilbert Fourniture, France) possédant une précision de 1 gramme. Les reins ont été préparés et mesurés par le chirurgien dans la salle d'opération. Les variables explicatives étudiées sont exclusivement des variables pré-greffes ou à la greffe discrétisées :

- **le ratio du Poids du greffon (en grammes) sur le Poids du receveur (en kilogrammes) (seuil : 2.3 g.kg⁻¹), sera dénommé PgPr par la suite,**
- le sexe du donneur,
- le sexe du receveur,
- l'âge du donneur (seuil : 55 ans),
- l'âge du receveur (seuil : 55 ans),
- le taux de créatinine du donneur (seuil : 120 μmol.L⁻¹),
- le nombre de greffe (non rénale) jusqu'à cette opération (1^{ère} greffe vs retransplantation),
- le temps d'ischémie froide (seuil : 36 heures),

- le nombre d'incompatibilités génétiques des antigènes des leucocytes humains (incompatibilités HLA, seuil : 4),
- la présence d'anticorps anti-HLA (PRA : Panel Reactive Antibodies),
- la nécessité d'effectuer des séances de dialyses suite à la greffe, représentant le retard au démarrage.

Un test du χ^2 a été employé afin de vérifier l'homogénéité de la distribution de chaque variable par rapport au PgPr. Les résultats sont présentés au sein du tableau 3.1. Les distributions des variables sexe du donneur et sexe du receveur semblent significativement différentes par rapport au PgPr. Cette différence peut s'expliquer par le fait que le poids du rein est généralement plus faible chez les femmes que chez les hommes. Ainsi, dans le cas d'un rein provenant d'un donneur masculin, la probabilité d'un PgPr élevé ($\geq 2.3 \text{ g.kg}^{-1}$) sera plus importante que dans le cas d'un rein provenant d'un donneur féminin. En suivant le même raisonnement, un receveur de sexe féminin, de poids généralement plus faible que les donneurs masculins, aura une probabilité de PgPr élevé plus importante. La comparaison de la distribution du taux de créatinine du donneur selon le PgPr présente une faible valeur de p . Ceci peut s'expliquer par un taux de créatinine généralement plus élevé chez l'homme que chez la femme. Ces variables sont de potentiels facteurs de confusion qu'il faut prendre en compte dans le modèle multivarié. Ainsi, ces variables seront forcées tout au long de l'analyse.

TABLE 3.1 – Répartition des sujets greffés par rapport à différentes variables explicatives en fonction du PgPr inférieur ou supérieur à 2.3 g/kg⁻¹

Caractéristiques	PgPr ≥ 2.3 g.kg ⁻¹		PgPr < 2.3 g.kg ⁻¹		χ^2	P
	n	%	n	%		
Sexe du receveur					16.04	<0.0001
femme	311	85.2	54	14.8		
homme	435	74.0	153	26.0		
Sexe du donneur					34.47	<0.0001
femme	207	66.8	103	33.2		
homme	537	83.8	104	16.2		
Âge du receveur (en année)					1.01	0.3149
< 55	551	79.2	145	20.8		
≥ 55	195	75.9	62	24.1		
Âge du donneur (en année)					0.01	0.9270
< 55	602	78.2	168	21.8		
≥ 55	140	78.2	39	21.8		
Créatinine du donneur (en $\mu\text{mol.L}^{-1}$)					3.74	0.0533
< 120	577	77.2	170	22.8		
≥ 120	158	84.0	30	16.0		
Retard au démarrage					1.67	0.1965
non	465	77.0	139	23.0		
oui	274	80.8	65	19.2		
Retransplantation					1.38	0.2398
1 ^{ère} greffe	645	77.6	186	22.4		
retransplantation	101	82.8	21	17.2		
Temps d'ischémie froide (en heures)					1.47	0.2254
< 36	613	79.0	163	21.0		
≥ 36	128	74.4	44	25.6		
HLA					2.07	0.1500
< 4	462	79.8	117	20.2		
≥ 4	269	75.6	87	24.4		
PRA					1.01	0.3146
0	550	77.4	161	22.6		
> 0	189	80.8	45	19.2		

3.2 Modèles d'analyse de survie

3.2.1 Analyse univariée

L'analyse univariée (étape n°1 de 2.4.1) a été réalisée à l'aide d'un modèle à risques proportionnels dont les résultats sont présentés dans le tableau 3.2. Seul le nombre d'incompatibilités HLA n'est pas pris en compte dans la suite de l'analyse ($p=0.7920$). Lors de la vérification des hypothèses du modèle, seul le PgPr ne semble pas respecter l'hypothèse de proportionnalité des risques comme l'illustre les courbes $\ln[-\ln(\hat{S}(t))]$ en fonction du groupe de ratio de poids (PgPr) ne sont pas proportionnelles (Fig. 3.1). Le PgPr est la variable explicative d'intérêt, de ce fait, sa variation d'effet au cours

du temps doit être prise en compte à l'aide d'un modèle à risques proportionnels avec covariables dépendantes du temps (section 2.1.4). Le seuil choisi pour analyser ce changement d'effet est celui déterminé lors de l'étude présentée par Giral *et al.*, considérant un changement de l'effet du PgPr au delà de 2 ans après la greffe.

TABLE 3.2 – Résultats de l'analyse de données de survie univariée

Paramètres	Coeff	SE	RR (IC _{95%})	P
PgPr ($\geq 2.3 \text{ g.kg}^{-1}$ vs $< 2.3 \text{ g.kg}^{-1}$)	-0.29	0.12	0.75 [0.59;0.95]	0.0188
Sexe du receveur (homme vs femme)	0.11	0.11	1.11 [0.89;1.39]	0.3420
Sexe du donneur (homme vs femme)	-0.17	0.11	0.85 [0.68;1.06]	0.1420
Âge du donneur (≥ 55 ans vs < 55 ans)	0.56	0.13	1.75 [1.37;2.24]	<0.0001
Âge du receveur (≥ 55 ans vs < 55 ans)	0.45	0.12	1.58 [1.26;1.97]	<0.0001
Créatinine du donneur ($\geq 120 \mu\text{mol.L}^{-1}$ vs $< 120 \mu\text{mol.L}^{-1}$)	0.24	0.13	1.28 [0.98;1.65]	0.0651
Retard au démarrage (oui vs non)	0.67	0.11	1.96 [1.58;2.43]	<0.0001
Retransplantation (retransplantation vs 1 ^{ère} greffe)	0.41	0.15	1.51 [1.14;2.01]	0.0046
Temps d'ischémie froide (≥ 36 heures vs < 36 heures)	0.47	0.13	1.60 [1.25;2.06]	0.0002
Nombre d'incompatibilités HLA (≥ 4 vs < 4)	0.03	0.11	1.03 [0.83;1.29]	0.7920
Présence de PRA	0.32	0.12	1.38 [1.09;1.75]	0.0066

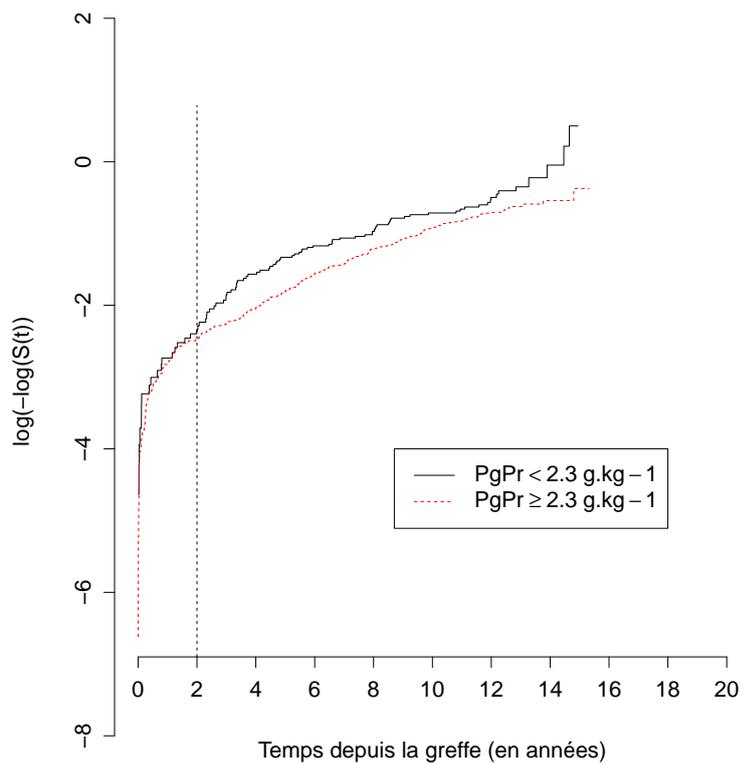


FIGURE 3.1 – Courbes $\ln[-\ln(\hat{S}(t))]$ selon le groupe de PgPr

3.2.2 Analyse multivariée modèle à changement d'effet au cours du temps

3.2.2.1 Résultats

Modèle 1 (variation de l'effet du PgPr à 2 ans) L'analyse est effectuée sur 923 patients. Les résultats sont présentés dans le tableau 3.3. La présence de PRA n'a pas été retenue lors de la sélection multivariée (étape n°2 de 2.4.1) ($p=0.3334$). Les interactions entre les différentes variables et le PgPr ont été testées, seule l'interaction entre l'effet du ratio de poids (PgPr) après 2 ans et celui de l'âge du donneur a été retenue ($p=0.0152$). Dans les 2 premières années suivant la greffe, l'effet du PgPr n'apparaît pas significativement associé au risque de retour en dialyse ou de décès ($p=0.7320$). Chez les jeunes donneurs (<55 ans), les sujets avec un faible ratio de poids ($\text{PgPr} < 2.3 \text{ g.kg}^{-1}$) ont un sur-risque de retour en dialyse ou de décès ($\text{RR}=1.56$; $p=0.0056$) par rapport aux donneurs âgés au delà de 2 ans suivant la greffe. Ce phénomène n'apparaît pas chez les donneurs âgés (≥ 55 ans) ($p=0.4532$). Afin de confirmer ce résultat, une stratégie de sélection de seuil de changement d'effet a été mise au points (étape n°3 de 2.4.1).

TABLE 3.3 – Résultats de l'analyse de données de survie multivariée (modèle 1)

Paramètres	Coeff	SE	RR (IC _{95%})	P
Âge du receveur (≥ 55 ans vs <55 ans)	0.35	0.13	1.42 [1.10 ; 1.82]	0.0070
Sexe du donneur (homme vs femme)	-0.15	0.13	0.86 [0.68 ; 1.10]	0.2281
Sexe du receveur (homme vs femme)	0.01	0.12	1.01 [0.99 ; 1.27]	0.9656
Créatinine du donneur ($\geq 120 \mu\text{mol.L}^{-1}$ vs $<120 \mu\text{mol.L}^{-1}$)	0.13	0.14	1.14 [0.87 ; 1.50]	0.3296
Retard au démarrage (oui vs non)	0.49	0.12	1.63 [1.29 ; 2.07]	<0.0001
Retransplantation (retransplantation vs 1 ^{ère} greffe)	0.39	0.16	1.47 [1.07 ; 2.03]	0.0177
Temps d'ischémie froide (≥ 36 heures vs <36 heures)	0.31	0.14	1.36 [1.04 ; 1.78]	0.0263
PgPr ($\geq 2.3 \text{ g.kg}^{-1}$ vs $<2.3 \text{ g.kg}^{-1}$ de 0 à 2 ans))	-0.10	0.29	0.90 [0.51 ; 1.61]	0.7320
Âge du donneur (< 55 ans)				
PgPr ($\geq 2.3 \text{ g.kg}^{-1}$ vs $<2.3 \text{ g.kg}^{-1}$ après 2 ans)	-0.45	0.16	0.64 [0.46 ; 0.88]	0.0056
Âge du donneur (≥ 55 ans)				
PgPr ($\geq 2.3 \text{ g.kg}^{-1}$ vs $<2.3 \text{ g.kg}^{-1}$ après 2 ans)	0.19	0.25	1.20 [0.74 ; 1.95]	0.4532

Modèle 2 (variation de l'effet du PgPr à 4 ans) Le modèle ayant le meilleur critère d'information bayésien ($\text{BIC}=3336.683$) est le modèle prenant en compte un seuil de 4 ans. L'analyse est effectuée sur 923 patients, les résultats sont présentés dans le tableau 3.4. Les interactions entre les différentes variables et le PgPr ont été testées, seule l'interaction entre l'effet du PgPr après 4 ans et celui de l'âge du donneur a été retenue ($p=0.0023$). Un PgPr élevé diminue le risque de retour en dialyse ou de décès avant 4 ans suivant la greffe ($\text{RR}=0.63$; $p=0.0248$). Après cette période, son influence sur le risque de retour en dialyse ou de décès n'est plus significative. On note toutefois un effet du PgPr qui semblerait inverse chez les patients ayant reçu un rein provenant d'un jeune donneur (< 55 ans) ($\text{RR}=0.73$; $p=0.0846$) par rapport à ceux dont le donneur est âgé (≥ 55 ans) ($\text{RR}=1.61$; $p=0.0658$)).

Les modèles 1 et 2 suggèrent un effet significatif du PgPr après 2 ans, mais aussi avant 4 ans. Ceci nous a conduit à explorer un modèle décrivant 2 changements de l'effet du PgPr au cours du temps, induisant un effet du PgPr entre ces 2 dates.

TABLE 3.4 – Résultats de l'analyse de données de survie multivariée (modèle 2)

Paramètres	Coeff	SE	RR (IC _{95%})	P
Âge du receveur (≥ 55 ans vs <55 ans)	0.34	0.13	1.41 [1.10 ; 1.82]	0.0076
Sexe du donneur (homme vs femme)	-0.15	0.12	0.86 [0.68 ; 1.09]	0.2224
Sexe du receveur (homme vs femme)	0.01	0.12	1.01 [0.80 ; 1.28]	0.9481
Créatinine du donneur ($\geq 120 \mu\text{mol.L}^{-1}$ vs $<120 \mu\text{mol.L}^{-1}$)	0.13	0.14	1.14 [0.88 ; 1.50]	0.3328
Retard au démarrage (oui vs non)	0.49	0.12	1.64 [1.29 ; 2.08]	<0.0001
Retransplantation (retransplantation vs 1 ^{ère} greffe)	0.38	0.16	1.46 [1.06 ; 2.01]	0.0203
Temps d'ischémie froide (≥ 36 heures vs <36 heures)	0.31	0.14	1.36 [1.04 ; 1.78]	0.0262
PgPr ($\geq 2.3 \text{ g.kg}^{-1}$ vs $<2.3 \text{ g.kg}^{-1}$ de 0 à 4 ans)	-0.47	0.21	0.63 [0.42 ; 0.94]	0.0248
Âge du donneur (< 55 ans)				
PgPr ($\geq 2.3 \text{ g.kg}^{-1}$ vs $<2.3 \text{ g.kg}^{-1}$ après 4 ans)	-0.32	0.18	0.73 [0.50 ; 1.04]	0.0846
Âge du donneur (≥ 55 ans)				
PgPr ($\geq 2.3 \text{ g.kg}^{-1}$ vs $<2.3 \text{ g.kg}^{-1}$ après 4 ans)	0.47	0.26	1.61 [0.97 ; 2.67]	0.0658

Modèle 3 (2 variations de l'effet du PgPr au cours du temps) Une nouvelle sélection des seuils a été effectuée afin de retenir le modèle de survie final (étape n°3 2.4.1). Les seuils retenus sont 15 mois et 4 ans (BIC=3337.657). Les résultats sont présentés dans le tableau 3.5. Les interactions entre les différentes variables et le PgPr ont été testées, seule l'interaction entre le PgPr après 4 ans et l'âge du donneur a été retenue ($p=0.0017$). Entre 0 et 15 mois, le PgPr ne semble pas associé au risque de retour en dialyse ou de décès ($p=0.9173$). Entre 15 mois et 4 ans, les sujets de faible PgPr ($<2.3 \text{ g.kg}^{-1}$) présentent un sur-risque de retour en dialyse ou de décès par rapport aux PgPr $\geq 2.3 \text{ g.kg}^{-1}$ (RR=2.33 ; $p=0.0017$). Bien que l'effet du PgPr ne semble pas significatif au delà de 4 ans, on observe le même phénomène que dans le cas du modèle 2 : chez les patients ayant reçu un rein d'un donneur âgé (≥ 55 ans), il semblerait que les PgPr $\geq 2.3 \text{ g.kg}^{-1}$ ont un sur-risque de retour en dialyse ou de décès (RR=1.63 ; $p=0.0588$) alors que chez les patients ayant reçu un rein d'un jeune donneur (<55 ans), un PgPr élevé diminue ce risque (RR=0.72 ; $p=0.0740$).

TABLE 3.5 – Résultats de l'analyse de données de survie multivariée (modèle 3)

Paramètres	Coeff	SE	RR (IC _{95%})	P
Âge du receveur (≥ 55 ans vs <55 ans)	0.35	0.13	1.41 [1.10 ; 1.82]	0.0073
Sexe du donneur (homme vs femme)	-0.15	0.12	0.86 [0.67 ; 1.09]	0.2086
Sexe du receveur (homme vs femme)	0.02	0.12	1.02 [0.81 ; 1.29]	0.8740
Créatinine du donneur ($\geq 120 \mu\text{mol.L}^{-1}$ vs $<120 \mu\text{mol.L}^{-1}$)	0.14	0.14	1.15 [0.87 ; 1.51]	0.3093
Retard au démarrage (oui vs non)	0.50	0.12	1.64 [1.29 ; 2.09]	<0.0001
Retransplantation (retransplantation vs 1 ^{ère} greffe)	0.40	0.16	1.49 [1.08 ; 2.04]	0.0149
Temps d'ischémie froide (≥ 36 heures vs <36 heures)	0.30	0.14	1.35 [1.03 ; 1.77]	0.0286
PgPr ($\geq 2.3 \text{ g.kg}^{-1}$ vs $<2.3 \text{ g.kg}^{-1}$ de 0 à 15 mois)	0.03	0.33	1.04 [0.54 ; 1.98]	0.9173
PgPr ($\geq 2.3 \text{ g.kg}^{-1}$ vs $<2.3 \text{ g.kg}^{-1}$ de 15 mois à 4 ans)	-0.85	0.27	0.43 [0.25 ; 0.73]	0.0017
Âge du donneur (< 55 ans)				
PgPr ($\geq 2.3 \text{ g.kg}^{-1}$ vs $<2.3 \text{ g.kg}^{-1}$ après 4 ans)	-0.33	0.18	0.72 [0.50 ; 1.03]	0.0740
Âge du donneur (≥ 55 ans)				
PgPr ($\geq 2.3 \text{ g.kg}^{-1}$ vs $<2.3 \text{ g.kg}^{-1}$ après 4 ans)	0.49	0.26	1.63 [0.98 ; 2.70]	0.0588

3.3 Modèle d'analyse de données longitudinales

3.3.1 Analyse longitudinale univariée

Lors de l'étape de sélection des temps de transition précédant l'analyse univariée (étape n°1 de la section 2.4.2.1), les seuils du modèle retenu par BIC sont 15 mois et 7 ans. Les résultats de l'analyse univariée sont présentés dans le tableau 3.6. Les facteurs d'incompatibilité immunologique, le nombre d'incompatibilités HLA ($p=0.8746$) et la présence de PRA ($p=0.9088$) ne sont pas retenus.

TABLE 3.6 – Résultats de l'analyse de données longitudinales univariée

Paramètres	Coeff	SE	P
PgPr ($\geq 2.3 \text{ g.kg}^{-1}$ vs $< 2.3 \text{ g.kg}^{-1}$)	-4.72	1.40	0.0008
Sexe du receveur (homme vs femme)	7.07	1.16	<0.0001
Sexe du donneur (homme vs femme)	6.29	1.22	<0.0001
Âge du donneur (≥ 55 ans vs < 55 ans)	-15.52	1.40	<0.0001
Âge du receveur (≥ 55 ans vs < 55 ans)	-13.90	1.23	<0.0001
Créatinine du donneur ($\geq 120 \mu\text{mol.L}^{-1}$ vs $< 120 \mu\text{mol.L}^{-1}$)	-1.94	1.47	0.1892
Retard au démarrage (oui vs non)	-8.30	1.18	<0.0001
Re transplantation (re transplantation vs 1 ^{ère} greffe)	2.97	1.75	0.0897
Temps d'ischémie froide (≥ 36 heures vs < 36 heures)	-7.22	1.61	<0.0001
Nombre d'incompatibilités HLA (≥ 4 vs < 4)	0.19	1.21	0.8746
Présence de PRA	0.16	1.35	0.9088

3.3.2 Analyse longitudinale multivariée

3.3.2.1 Résultats

Modèle 4 Au cours de l'étape de sélection multivariée (l'étape n°4 de la section (2.4.2.1)), les seuils de 15 mois et 7 ans sont confirmés par rapport à l'étape précédente. L'analyse de donnée longitudinale est effectuée sur 889 patients. Les estimations des paramètres et leurs écart-types sont présentés dans le tableau 3.7 (BIC = 69104.75). Les interactions testées entre les pentes des 3 phases d'évolution et les variables retenues sont l'interaction du PgPr avec les pentes de la 1^{ère} ($p=0.0007$) et la 3^{ème} ($p=0.0349$) phase d'évolution et celle de l'âge du donneur et de la pente de la 2^{ème} phase d'évolution ($p=0.0029$). À l'exception des interactions avec le temps, aucune interaction avec le PgPr n'a été retenue. Le niveau initial des PgPr inférieurs à 2.3 g.kg^{-1} est significativement plus élevé que les PgPr supérieurs à 2.3 g.kg^{-1} ($p=0.0055$). Les faibles PgPr présentent une phase d'adaptation plus marquée avant 15 mois (par exemple, chez les jeunes donneurs $b_{1i}=7.09$ vs 3.26 ; $p=0.0007$), et leur clairance diminue plus rapidement en fin de suivi (après 7 ans) (par exemple, chez les jeunes donneurs $b_{3i}=-1.90$ vs -1.13 ; $p=0.0349$) par rapport au PgPr élevés. La fonction d'un greffon provenant d'un donneur âgé aura tendance à diminuer plus rapidement que celle d'un greffon provenant d'un jeune donneur entre 15 mois et 7 ans (par exemple, chez les faibles PgPr $b_{2i}=-1.71$ vs -0.90 ; $p=0.0029$). La corrélation négative entre les pentes aléatoires de la phase d'adaptation et de la phase de déclin ($r=-0.34$, tableau 3.8) indique que l'augmentation de l'intensité de la pente d'adaptation de la fonction rénale implique l'augmentation de l'intensité de la phase de déclin.

Il est possible de représenter graphiquement l'évolution de la clairance estimée de la créatinine pour des profils différents d'évolution. Par exemple, la figure 3.4 représente les différentes formes d'évolution de la fonction rénale en fonction du PgPr et de l'âge du donneur que l'on peut observer chez une femme de moins de 55 ans recevant un greffon d'une femme ayant un taux de créatinine $< 120 \mu\text{mol.L}^{-1}$, un temps d'ischémie froide < 36 heures et ne présentant pas de retard au démarrage. Ceci

nous permet de représenter graphiquement l'influence du PgPr et de l'âge du donneur sur l'évolution de la clairance estimée de la créatinine.

La faible différence de pente entre la 2^{ème} et la 3^{ème} phase nous a conduit à explorer un modèle suggérant une évolution de la fonction rénale ne comportant que 2 phases. Cependant, le modèle retenu par BIC est celui comportant 3 phases présenté ci dessus.

TABLE 3.7 – Résultats de l'analyse de données longitudinales multivariée (modèle 4)

Paramètres	Coeff	SE	P
PgPr ($<2.3 \text{ g.kg}^{-1}$) et âge du donneur (< 55 ans)			
niveau initial (b_0)	56.05	1.53	<0.0001
de 3 à 15 mois (b_1)	7.09	1.00	<0.0001
de 15 mois à 7 ans (b_2)	-0.90	0.12	<0.0001
après 7 ans (b_3)	-1.90	0.32	<0.0001
PgPr ($\geq 2.3 \text{ g.kg}^{-1}$) et âge du donneur (< 55 ans)			
niveau initial (b_0)	52.33	1.20	<0.0001
de 3 à 15 mois (b_1)	3.26	0.54	<0.0001
de 15 mois à 7 ans (b_2)	-0.90	0.12	<0.0001
après 7 ans (b_3)	-1.13	0.17	<0.0001
PgPr ($<2.3 \text{ g.kg}^{-1}$) et âge du donneur (≥ 55 ans)			
niveau initial (b_0)	46.97	1.96	<0.0001
de 3 à 15 mois (b_1)	7.09	1.00	<0.0001
de 15 mois à 7 ans (b_2)	-1.71	0.25	<0.0001
après 7 ans (b_3)	-1.90	0.32	<0.0001
PgPr ($\geq 2.3 \text{ g.kg}^{-1}$) et âge du donneur (≥ 55 ans)			
niveau initial (b_0)	43.25	1.70	<0.0001
de 3 à 15 mois (b_1)	3.26	0.54	<0.0001
de 15 mois à 7 ans (b_2)	-1.71	0.25	<0.0001
après 7 ans (b_3)	-1.13	0.17	<0.0001
Sexe du receveur (homme vs femme)	6.63	1.03	<0.0001
Sexe du donneur (homme vs femme)	6.28	1.08	<0.0001
Âge du receveur (≥ 55 ans vs <55 ans)	-10.20	1.20	<0.0001
Créatinine du donneur ($\geq 120 \mu\text{mol.L}^{-1}$ vs $<120 \mu\text{mol.L}^{-1}$)	-0.67	1.25	0.5960
Retard au démarrage (oui vs non)	-6.25	1.08	<0.0001
Temps d'ischémie froide (≥ 36 heures vs <36 heures)	-4.99	1.41	0.0004

TABLE 3.8 – Matrice de corrélation des effets aléatoires (modèle 4)

Corrélation	Pente 1	Pente 2	Pente 3
Niveau initial	-0.14	-0.16	-0.13
Pente 1		0.08	-0.34
Pente 2			-0.02
Pente 3			

3.3.3 Adéquation du modèle

L'histogramme des résidus (Fig. 3.2) montre que l'hypothèse de normalité des résidus semble relativement respectée. En analysant la répartition des résidus standardisés en fonction des valeurs prédites ($\hat{Y}(t)$), un léger problème d'hétéroscédasticité peut être mis en évidence (Fig. 3.3).

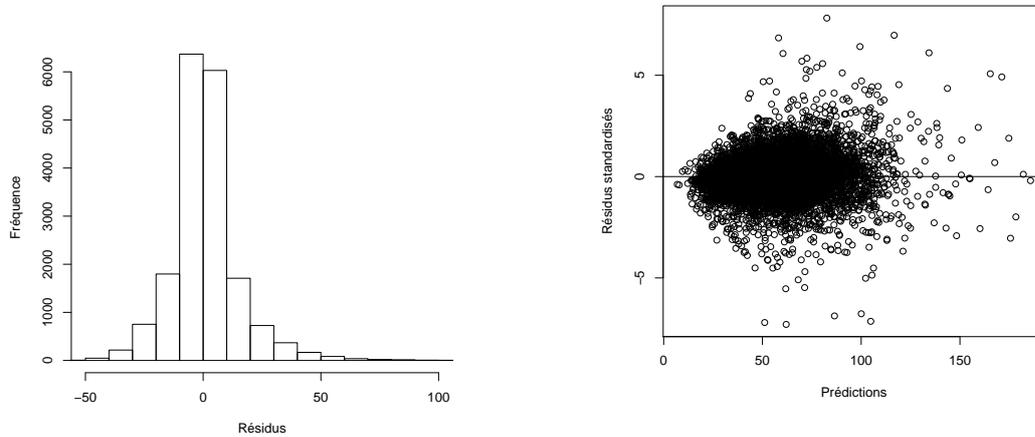
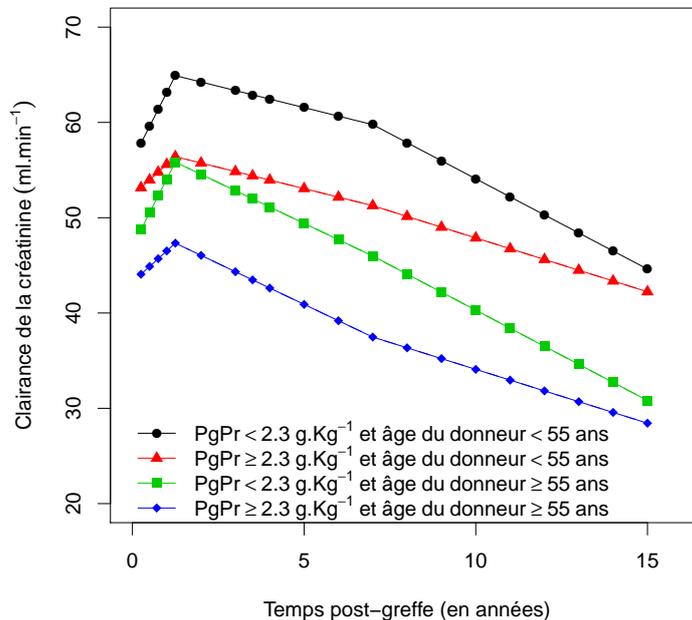


FIGURE 3.2 – Histogramme des résidus

FIGURE 3.3 – Résidus standardisés vs prédictions



SS

FIGURE 3.4 – Évolution de la clairance de la créatinine prédite par le modèle 4 en fonction du PgPr et de l'âge du donneur chez une femme de moins de 55 ans recevant un greffon d'une femme ayant un taux de créatinine $<120 \mu\text{mol.L}^{-1}$, un temps d'ischémie froide <36 heures et ne présentant pas de retard au démarrage.

3.4 Modèle conjoint avec dépendance sur l'espérance de la valeur courante

3.4.1 Analyse univariée

Lors de l'étape de sélection des temps de transition précédant l'analyse univariée (étape n°1 présentée en section 2.4.2.1), les seuils du modèle retenu par BIC sont 15 mois et 7 ans. L'analyse est effectuée sur 882 patients et les résultats de la sélection univariée pour le processus longitudinal et le processus de survie sont présentés respectivement dans les tableaux 3.9 et 3.10. Une grande partie des variables est retenue au sein du processus d'évolution de la fonction rénale au cours de la sélection univariée pour le processus longitudinal (étape n°1 de la section 2.4.2.2). Seul la présence de PRA ($p=0.9512$) et le nombre d'incompatibilité HLA ($p=0.6685$) ne sont pas retenus. Lors de l'étape de sélection univariée pour le processus de survie (étape n°2 de la section 2.4.2.2), parmi ces 2 variables, seule la présence de PRA sera retenue pour la sélection multivariée (étape n°3 de la section 2.4.2.2) ($p=0.1209$).

TABLE 3.9 – Résultats de l'analyse conjointe univariée pour le processus d'évolution

Paramètres	Coeff	SE	P
PgPr ($\geq 2.3 \text{ g.kg}^{-1}$ vs $< 2.3 \text{ g.kg}^{-1}$)	-4.32	1.44	0.0027
Sexe du receveur (homme vs femme)	6.87	1.19	<0.0001
Sexe du donneur (homme vs femme)	6.37	1.25	<0.0001
Âge du donneur (≥ 55 ans vs < 55 ans)	-15.72	1.43	<0.0001
Âge du receveur (≥ 55 ans vs < 55 ans)	-14.41	1.25	<0.0001
Créatinine du donneur ($\geq 120 \mu\text{mol.L}^{-1}$ vs $< 120 \mu\text{mol.L}^{-1}$)	-1.90	1.49	0.2023
Retard au démarrage (oui vs non)	-8.19	1.21	<0.0001
Retransplantation (retransplantation vs 1 ^{ère} greffe)	4.48	1.81	0.0134
Temps d'ischémie froide (≥ 36 heures vs < 36 heures)	-6.81	1.53	<0.0001
Nombre d'incompatibilités HLA (≥ 4 vs < 4)	-0.07	1.22	0.9512
Présence de PRA	0.59	1.38	0.6685

TABLE 3.10 – Résultats de l'analyse conjointe univariée pour le processus de survie (Modèle 4)

Paramètres	Coeff	SE	P
Nombre d'incompatibilités HLA (≥ 4 vs < 4)	0.03	0.12	0.8304
Présence de PRA	0.20	0.13	0.1209

3.4.2 Analyse multivariée

Modèle 5 Ce modèle décrit dans la section 2.3 est un modèle avec une dépendance sur la valeur de la clairance au temps courant. Lors de l'étape de sélection des seuils de transition après l'ajustement sur les variables, sans interaction (étape n°4 de la section 2.4.2.1), les seuils de 15 mois et 7 ans sont confirmés. L'analyse est effectuée sur 882 patients et les résultats pour le processus longitudinal et le processus de survie sont présentés respectivement dans les tableaux 3.11 et 3.12 (BIC = 70100.62). Au cours de la sélection multivariée (étape n°3 présentée en section 2.4.2.2), la retransplantation n'a pas été retenue au sein du processus d'évolution ($p=0.0868$). Cependant, il augmente significativement le risque de retour en dialyse ou de décès (RR=1.68 ; $p=0.0014$). L'augmentation de la valeur de la clairance estimée de la créatinine diminue significativement ce risque (RR=0.93 ; $p<0.0001$). Les variables influençant l'évolution de la fonction rénale sont les mêmes que celles retenus lors

de l'analyse longitudinale issue du modèle 4 (cf tableau 3.7). De plus, nous retrouvons les mêmes conclusion que pour le modèle 4. Les interactions testées entre les pentes des 3 phases et les variables retenues sont l'interaction du PgPr avec les pentes de la 1^{ère} et la 3^{ème} phase d'évolution et celle de l'âge du donneur et de la pente de la 2^{ème} phase. À l'exception des interactions avec le temps, aucune interaction avec le PgPr n'a été retenue. Le niveau initial des PgPr inférieurs à 2.3 g.kg⁻¹ est significativement plus élevé que les PgPr supérieurs à 2.3 g.kg⁻¹ (p=0.0025). Les faibles PgPr présentent une phase d'adaptation plus marquée avant 15 mois ($b_{1i}=6.77$ vs 3.27; p=0.0023), et leur clairance diminue plus rapidement en fin de suivi (après 7 ans) ($b_{3i}=-2.09$ vs -3.04; p=0.0403) par rapport au PgPr élevés. La fonction d'un greffon provenant d'un donneur âgé aura tendance à diminuer plus rapidement que celle d'un greffon provenant d'un jeune donneur entre 15 mois et 7 ans ($b_{2i}=-1.96$ vs -1.01; p=0.0012). Cependant, la différence avec le modèle 4 n'est pas cliniquement majeure (Fig. 3.5.3). Nous retrouvons la corrélation négative entre les pentes aléatoires de la phase d'adaptation et de la phase de déclin (r=-0.31, tableau 3.13) indiquant que l'augmentation de l'intensité de la pente d'adaptation de la fonction rénale implique l'augmentation de l'intensité de la phase de déclin.

TABLE 3.11 – Résultats de l'analyse conjointe multivariée pour le processus longitudinal (Modèle 5)

Paramètres	Coeff	SE	P
PgPr (<2.3 g.kg ⁻¹) et âge du donneur (< 55 ans)			
Niveau initial (b_0)	56.83	1.55	<0.0001
Avant 15 mois (b_1)	6.77	1.02	<0.0001
Entre 15 mois et 7 ans (b_2)	-1.01	0.13	<0.0001
Après 7 ans (b_3)	-2.09	0.35	<0.0001
PgPr (≥2.3 g.kg ⁻¹) et âge du donneur (< 55 ans)			
Niveau initial (b_0)	52.76	1.22	<0.0001
Avant 15 mois (b_1)	3.27	1.80	0.0688
Entre 15 mois et 7 ans (b_2)	-1.01	0.13	<0.0001
Après 7 ans (b_3)	-3.04	0.58	<0.0001
PgPr (<2.3 g.kg ⁻¹) et âge du donneur (≥ 55 ans)			
Niveau initial (b_0)	47.74	1.99	<0.0001
Avant 15 mois (b_1)	6.77	1.02	<0.0001
Entre 15 mois et 7 ans (b_2)	-1.96	0.34	<0.0001
Après 7 ans (b_3)	-2.09	0.35	<0.0001
PgPr (≥2.3 g.kg ⁻¹) et âge du donneur (≥ 55 ans)			
Niveau initial (b_0)	43.67	1.73	<0.0001
Avant 15 mois (b_1)	3.27	1.80	0.0688
Entre 15 mois et 7 ans (b_2)	-1.96	0.34	<0.0001
Après 7 ans (b_3)	-3.04	0.58	<0.0001
Sexe du receveur (homme vs femme)	6.61	1.04	<0.0001
Sexe du donneur (homme vs femme)	6.02	1.09	<0.0001
Âge du receveur (≥ 55 ans vs <55 ans)	-10.57	1.22	<0.0001
Créatinine du donneur (≥120μmol.L ⁻¹ vs <120 μmol.L ⁻¹)	-0.75	1.27	0.5562
Retard au démarrage (oui vs non)	-6.03	1.10	<0.0001
Temps d'ischémie froide (≥36 heures vs <36 heures)	-4.70	1.34	<0.0001

TABLE 3.12 – Résultats de l’analyse conjointe multivariée pour le processus de survie (Modèle 5)

Paramètres	Coeff	SE	P
Replantation (replantation vs 1 ^{ère} greffe)	0.52	0.16	0.0014
Espérance de la clairance estimée	-0.07	<0.01	<0.0001

TABLE 3.13 – Corrélation des effets aléatoires (Modèle 5)

Corrélation	Pente 1	Pente 2	Pente 3
Niveau initial	-0.14	-0.15	-0.12
Pente 1		0.09	-0.31
Pente 2			-0.01
Pente 3			

3.4.3 Adéquation du modèle

L’histogramme des résidus (Fig. 3.5) montre que l’hypothèse de normalité des résidus semble relativement bien respectée. Toutefois, le léger problème d’hétéroscédasticité mis en évidence pour le modèle 4 persiste (Fig. 3.6).

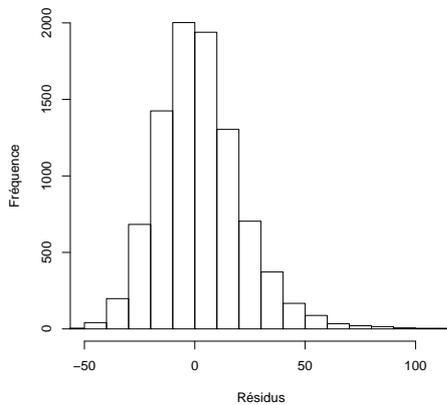


FIGURE 3.5 – Histogramme des résidus

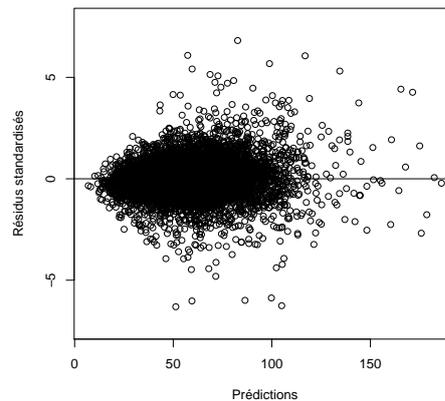


FIGURE 3.6 – Résidus standardisés vs prédictions

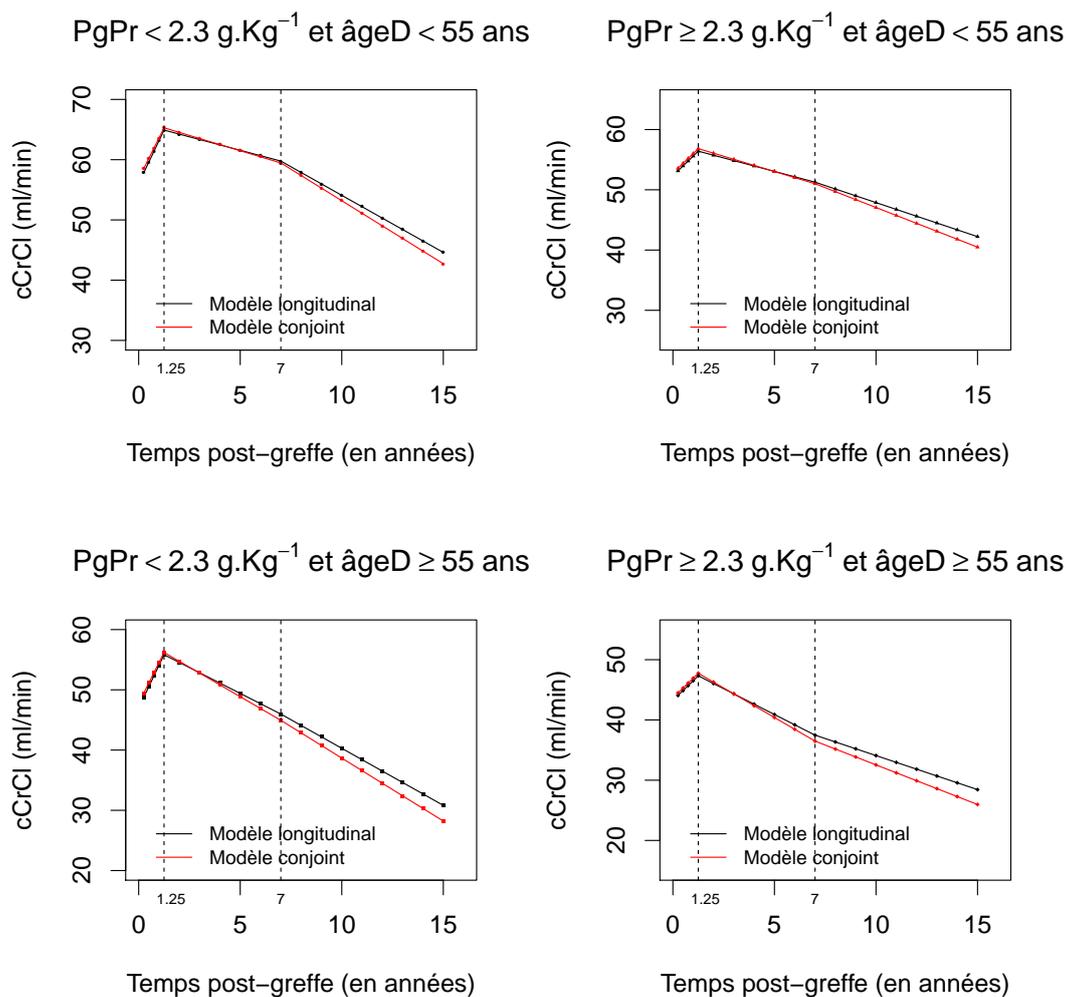


FIGURE 3.7 – Comparaison de l'évolution de la clairance de la créatinine prédite par le modèle d'analyse de données longitudinales et le modèle conjoint en fonction du PgPr et de l'âge du donneur chez une femme de moins de 55 ans recevant un greffon d'une femme ayant un taux de créatinine <math><120 \mu\text{mol.L}^{-1}</math>, un temps d'ischémie froide <math><36</math> heures et ne présentant pas de retard au démarrage. En supprimant le biais de sélection, le modèle conjoint a mis en évidence une légère sur-estimation de la pente de la phase d'adaptation et une légère sous-estimation des phases de stabilisation et de déclin par le modèle 4. Bien que ces différences sont pertinentes d'un point de vue méthodologique, ce ne sont pas des différences majeures d'un point de vue clinique.

3.5 Modèle conjoint avec dépendance sur l'intensité de la pente d'évolution

3.5.1 Analyse univariée

Lors de l'étape de sélection des temps de transition précédant l'analyse univariée (étape n°1 2.4.2.1), les seuils du modèle retenu par BIC sont 18 mois et 11 ans. L'analyse est effectuée sur n=822 patients. Au cours de l'étape de sélection univariée du processus longitudinal (étape n°1 de 2.4.2.2), le nombre d'incompatibilités HLA (p=0.9443) et la présence de PRA (p=0.5218) ne sont pas retenus (tableau 3.14). Lors de l'étape de sélection univariée du processus de survie (étape n°1 de 2.4.2.2), seul le nombre d'incompatibilités HLA (p=0.6326) n'a pas été retenu pour la suite de l'analyse (tableau 3.15).

TABLE 3.14 – Résultats de l'analyse conjointe univariée du processus longitudinal

Paramètres	Coeff	SE	P
PgPr ($\geq 2.3 \text{ g.kg}^{-1}$ vs $< 2.3 \text{ g.kg}^{-1}$)	-4.18	1.43	0.0034
Sexe du receveur (homme vs femme)	6.64	1.18	<0.0001
Sexe du donneur (homme vs femme)	6.24	1.23	<0.0001
Âge du donneur (≥ 55 ans vs < 55 ans)	-15.48	1.42	<0.0001
Âge du receveur (≥ 55 ans vs < 55 ans)	-14.13	1.24	<0.0001
Créatinine du donneur ($\geq 120 \mu\text{mol.L}^{-1}$ vs $< 120 \mu\text{mol.L}^{-1}$)	-1.98	1.47	0.1786
Retard au démarrage (oui vs non)	-8.10	1.20	<0.0001
Retransplantation (retransplantation vs 1 ^{ère} greffe)	4.72	1.80	0.0086
Temps d'ischémie froide (≥ 36 heures vs < 36 heures)	6.50	1.52	<0.0001
Nombre d'incompatibilités HLA (≥ 4 vs < 4)	-0.08	1.21	0.9443
Présence de PRA	0.87	1.36	0.5218

TABLE 3.15 – Résultats de l'analyse conjointe univariée du processus de survie

Paramètres	Coeff	SE	P
Nombre d'incompatibilités HLA (≥ 4 vs < 4)	-0.06	0.12	0.6326
Présence de PRA	0.35	0.13	0.0059

3.5.2 Analyse multivariée

Modèle 6 Ce modèle décrit dans la section 2.3 est un modèle avec une dépendance sur l'intensité de la pente d'évolution au temps courant. Lors de l'étape de sélection des seuils de transition après l'ajustement sur les variables, sans interaction (étape n°4 de la section 2.4.2.1), les seuils de 6 mois et 3,5 ans sont retenus. L'analyse est effectuée sur $n=822$ patients et les résultats des estimations des paramètres du processus d'évolution et du processus de survie sont présentés respectivement dans les tableaux 3.16 et 3.17 (BIC=69900.02). Ce modèle met en évidence une évolution différente de celle proposées par les modèles 4 et 5. La différence de résultat avec le modèle 4 est plus marquée que lors de la comparaison des modèles 4 et 5 3.5.3. Il présente une évolution avec une phase d'adaptation plus courte que les modèles précédents (6 mois vs 15 mois) mais plus intense (par exemple, chez les jeunes donneurs, $b_1 = 22.32$ vs $b_1 = 6.77$), et une phase de déclin plus précoce (3.5 ans vs 7 ans). L'influence du PgPr sur la phase d'adaptation et la phase de stabilisation est retrouvé, cependant, son effet sur la phase de déclin n'est pas mis en évidence ($p=0.2673$). Un âge du donneur supérieur à 55 ans diminue significativement l'intensité de la phase de stabilisation ($p=0.0126$) et augmente significativement l'intensité de la phase de déclin ($p=0.0023$). La présence de PRA, facteur de risque d'échec de greffe, augmente significativement ce risque (RR=1.34 ; $p=0.0234$). Lorsque la fonction rénale augmente (phase d'adaptation, phase de stabilisation des PgPr inférieurs à 2.3 g.kg^{-1}) avec un âge du donneur inférieur à 55 ans), l'augmentation de l'intensité de la pente d'évolution induit une diminution du risque de retour en dialyse ou de décès (RR=0.80 ; $p<0.0001$). Lorsque la fonction rénale décroît (phase de déclin, phase de stabilisation des PgPr supérieurs à 2.3 g.kg^{-1} avec un âge du donneur inférieur à 55 ans) l'intensité de la pente induit une augmentation du risque de retour en dialyse ou de décès (RR=1.25 ; $p<0.0001$). Nous retrouvons la corrélation négative entre les pentes aléatoires de la phase d'adaptation et de la phase de déclin ($r=-0.40$, tableau 3.18) indiquant que l'augmentation de l'intensité de la pente d'adaptation de la fonction rénale implique l'augmentation de l'intensité de la phase de déclin.

TABLE 3.16 – Résultats de l'analyse conjointe multivariée pour le processus longitudinal (Modèle 6)

Paramètres	Coeff	SE	P
PgPr ($<2.3 \text{ g.kg}^{-1}$) et âge du donneur (< 55 ans)			
Niveau initial (b_0)	54.17	1.35	<0.0001
Avant 6 mois (b_1)	22.32	2.23	<0.0001
Entre 6 mois et 3.5 ans (b_2)	0.66	0.27	<0.0001
Après 3.5 ans (b_3)	-1.24	0.08	<0.0001
PgPr ($\geq 2.3 \text{ g.kg}^{-1}$) et âge du donneur (< 55 ans)			
Niveau initial (b_0)	49.11	0.69	<0.0001
Avant 6 mois (b_1)	12.81	3.86	0.0009
Entre 6 mois et 3.5 ans (b_2)	-0.19	0.58	0.7429
Après 3.5 ans (b_3)	-1.24	0.08	<0.0001
PgPr ($<2.3 \text{ g.kg}^{-1}$) et âge du donneur (≥ 55 ans)			
Niveau initial (b_0)	46.10	1.50	<0.0001
Avant 6 mois (b_1)	22.32	2.23	<0.0001
Entre 6 mois et 3.5 ans (b_2)	-0.18	0.53	0.7359
Après 3.5 ans (b_3)	-1.85	0.21	<0.0001
PgPr ($\geq 2.3 \text{ g.kg}^{-1}$) et âge du donneur (≥ 55 ans)			
Niveau initial (b_0)	41.04	1.94	<0.0001
Avant 6 mois (b_1)	12.81	3.86	0.0009
Entre 6 mois et 3.5 ans (b_2)	-1.03	0.31	0.0009
Après 3.5 ans (b_3)	-1.85	0.21	<0.0001
Retard au démarrage (oui vs non)	-5.80	0.31	<0.0001
Temps d'ischémie froide (≥ 36 heures vs <36 heures)	-4.39	0.40	<0.0001
PgPr ($<2.3 \text{ g.kg}^{-1}$)			
Sexe du receveur (homme vs femme)	1.94	0.74	0.0089
Sexe du donneur (homme vs femme)	9.43	0.64	<0.0001
Âge du receveur (homme vs femme)	-13.30	0.70	<0.0001
Créatinine du donneur ($\geq 120 \mu\text{mol.L}^{-1}$ vs $<120 \mu\text{mol.L}^{-1}$)	-4.27	0.86	<0.0001
PgPr ($\geq 2.3 \text{ g.kg}^{-1}$)			
Sexe du receveur (homme vs femme)	7.06	1.43	<0.0001
Sexe du donneur (homme vs femme)	5.41	1.21	<0.0001
Âge du receveur (homme vs femme)	-4.69	1.15	<0.0001
Créatinine du donneur ($\geq 120 \mu\text{mol.L}^{-1}$ vs $<120 \mu\text{mol.L}^{-1}$)	0.40	1.44	0.7811

TABLE 3.17 – Résultats de l'analyse conjointe multivariée pour le processus de survie (Modèle 6)

Paramètres	Coeff	SE	P
Présence de PRA	0.29	0.13	0.0234
Pente d'évolution	-0.23	0.03	<0.0001

TABLE 3.18 – Corrélation des effets aléatoires (Modèle 6)

Corrélation	Pente 1	Pente 2	Pente 3
Niveau initial	0.51	-0.32	0.04
Pente 1		0.52	-0.40
Pente 2			0.03
Pente 3			

3.5.3 Adéquation du modèle

L’histogramme des résidus (Fig. 3.8) montre que l’hypothèse de normalité des résidus semble relativement bien respectée. Toutefois, le léger problème d’hétéroscédasticité mis en évidence pour les modèles 4 et 5 persiste (Fig. 3.9).

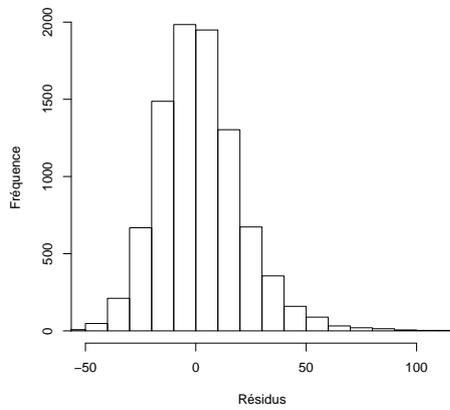


FIGURE 3.8 – Histogramme des résidus

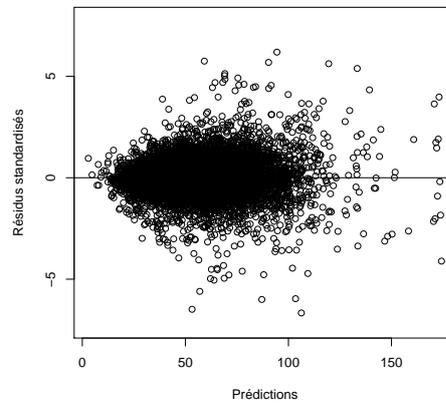


FIGURE 3.9 – Résidus standardisés vs prédictions

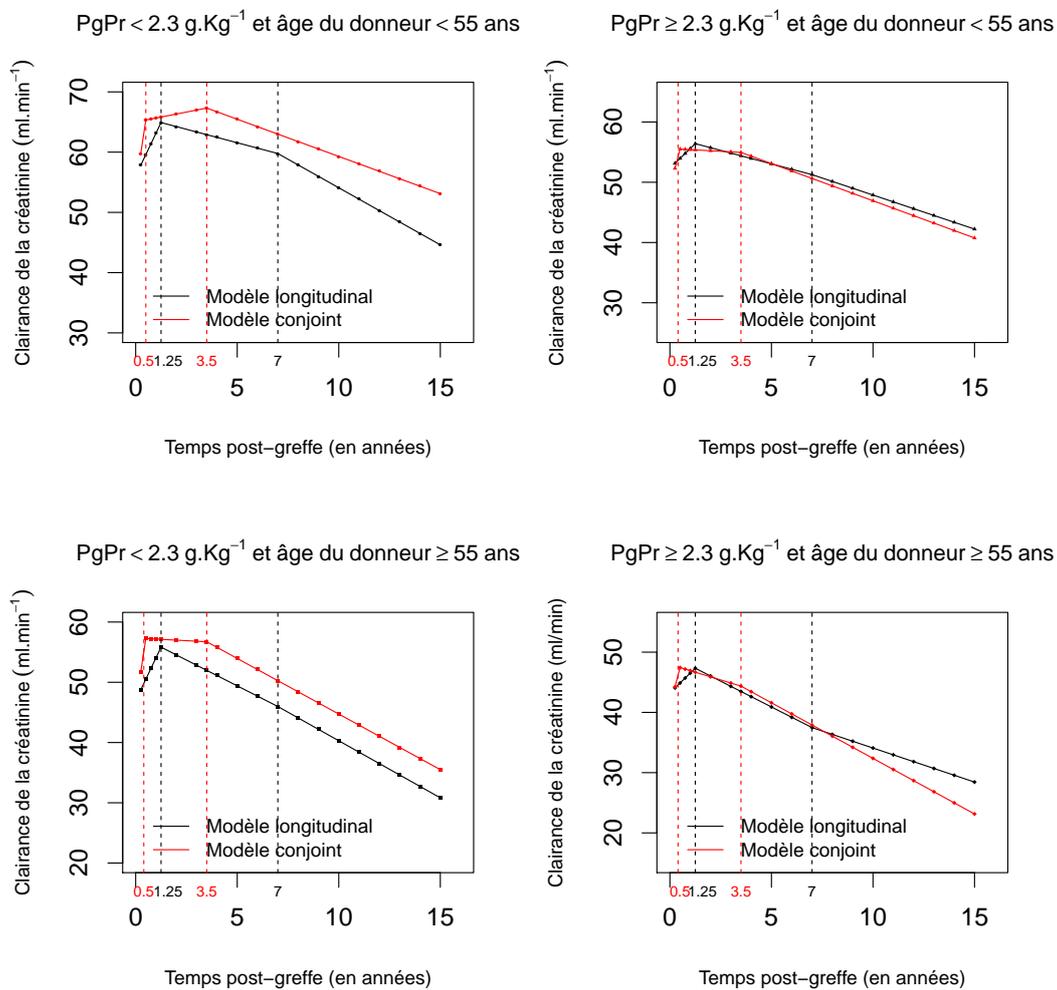


FIGURE 3.10 – Comparaison de l'évolution de la clairance de la créatinine prédite par le modèle d'analyse de données longitudinales et le modèle conjoint en fonction du PgPr et de l'âge du donneur chez une femme de moins de 55 ans recevant un greffon d'une femme ayant un taux de créatinine <math> < 120 \mu\text{mol.L}^{-1}</math>, un temps d'ischémie froide <math> < 36</math> heures et ne présentant pas de retard au démarrage. Contrairement au modèle 5, l'évolution de la fonction rénale prédite par le modèle 6 est très différente de celle prédite par le modèle 4. La phase d'adaptation est plus courte mais plus intense et la phase de déclin est plus précoce. Nous pouvons aussi noter une sous-estimation globale de la clairance chez les PgPr inférieurs à

Chapitre 4

Discussion

L'objectif clinique principal de ce travail est d'étudier l'effet du ratio du poids du rein greffé par rapport au poids du receveur sur l'évolution de la fonction rénale. La puissance statistique supplémentaire apportée par un suivi plus long des patients a permis de préciser la modélisation de la survie patient/greffon et de l'évolution de la clairance de la créatinine en fonction de ce ratio par rapport aux analyses de Giral *et al.* (2010). D'un point de vue méthodologique, nous avons utilisé un modèle conjoint pour modéliser l'évolution de la fonction rénale et le risque de retour en dialyse ou de décès afin de pallier au biais de sélection, ignoré lors de l'analyse de données longitudinale (modèle 4, section 3.3.2). Par ailleurs, les choix de modélisation et les modèles utilisés présentent certaines limites qui ont générées plusieurs réflexions et perspectives.

4.1 Synthèse des résultats

Dans un premier temps, nous avons affiné les résultats de l'influence du ratio du poids du greffon par rapport au poids du receveur sur la survie patient/greffon. En étudiant l'impact du seuil de variation de l'effet du PgPr, nous avons mis en évidence un effet après 2 ans (Modèle 1) et avant 4 ans (Modèle 2), ce qui nous a conduit à explorer un modèle de survie en 3 phases et ainsi détecter une diminution d'échec de la greffe chez les patients ayant un PgPr élevé entre 15 mois et 4 ans (Modèle 3) par rapport aux faibles PgPr. Nous avons ainsi pu mettre en évidence un effet différentiel de l'âge (section 3.2.2.1) qui n'était pas retrouvé lors des analyses précédentes [1, 18]. L'étude de différents seuils de changement de l'effet du PgPr (3.2.2.1, 3.2.2.1) a permis de déterminer une période, définie de 15 mois à 4 ans après la greffe, durant laquelle un PgPr supérieur à 2.3 g.kg^{-1} diminue le risque de retour en dialyse ou de décès. Bien que cet effet ne semble plus significatif après 4 ans suivant la greffe, il semble s'inverser chez les patients ayant reçu un greffon âgé (d'un donneur de plus de 55 ans).

Nous avons également pu préciser l'analyse de l'effet différentiel du PgPr sur le processus d'évolution de la fonction rénale. Différentes approches de l'évolution de la fonction rénale, par une évolution en 2 et 3 phases, ont été évaluées avec le modèle d'analyse de données longitudinales (modèle 4) et le modèle conjoint (modèles 5 et 6). Nous retenons une évolution en 3 phases par BIC :

- une phase d'adaptation du greffon où la fonction rénale augmente jusqu'à un seuil,
- une phase de stabilisation
- une phase de déclin de la fonction rénale due à la dégradation avancée du greffon

Lors de la phase d'adaptation, les faibles PgPr semblent s'adapter plus rapidement que les PgPr élevés. Ce phénomène déjà observé [20, 21, 22, 23] résulte de l'activation de mécanismes de compensation pour augmenter la capacité de filtration glomérulaire du greffon. La corrélation négative entre les effets aléatoires de la 1^{ère} phase (après 15 mois) et la 3^{ème} phase (après 7 ans) obtenue pour le modèle 4 (retrouvée également dans les modèles 5 et 6) confirmerait le fait que l'intensité de

cette hyperfiltration accélère le rythme de détérioration de la réserve néphronique et peut conduire à un arrêt fonctionnel prématuré du greffon. Ce résultat peut être mis en parallèle avec les résultats obtenus à l'aide du modèle 3, où le risque de retour en dialyse ou de décès est accru après 15 mois (après la phase d'adaptation du greffon décrite par le modèle 4).

Par ailleurs, les autres variables retenues au cours de l'élaboration des modèles sont des facteurs de risques déjà identifiés par les études antérieures. Par exemple, le temps d'ischémie froide, le retard au démarrage et l'âge du donneur sont des facteurs influençant la quantité de néphrons initiale du greffon et donc sa capacité de filtration et sa survie.

4.2 Apports de la modélisation conjointe

Le modèle 5 confirme les résultats du modèle 4 (modèle longitudinal 3.3.2), les seuils de transition et les variables retenus sont les mêmes. La prise en compte du biais de sélection induit par le retour en dialyse ou le décès conduit à estimer une intensité légèrement plus importante des phases de stabilisation et de déclin (Fig. 3.5.3). Cette différence, bien que méthodologiquement pertinente, n'est pas majeure d'un point de vue clinique. Ce modèle permet de préciser l'augmentation de l'intensité de la 1^{ère} et la 3^{ème} phase d'évolution due au PgPr ainsi que celle de la phase de stabilisation due à l'âge du donneur.

Les facteurs de risque d'échec de la greffe retenus pour le processus de survie sont une faible valeur de la clairance estimée de la créatinine faible augmente le risque d'échec de la greffe et le nombre de greffes antérieures. Cet effet de la retransplantation chez les secondes greffes a déjà été observé mais est encore mal connu. D'après notre hypothèse de départ, les différentes variables explicatives intervenant dans le processus longitudinal influencent la survie patient greffon au travers de l'effet de l'évolution de la fonction rénale. Il est intéressant de remarquer que toutes les variables retenues par le modèle 4 sont retenues dans le processus longitudinal du modèle conjoint, alors que la variable retransplantation, éliminée au cours de la sélection multivariée, est retenue dans le processus de survie du modèle conjoint. Les variables non-retenues lors des analyses précédentes (modèles 3 et 4) ont été éliminées lors de la sélection des variables du modèle conjoint. Ainsi, la modélisation conjointe de l'évolution de la fonction rénale et la survie patient/greffon a permis de dissocier les effets des différentes variables au sein de ces 2 processus en partant de l'hypothèse que les facteurs influençant l'évolution de la clairance de la créatinine agissent indirectement sur la survie patient greffon. Cette hypothèse de départ a pu influencer la sélection des variables. Cependant, les résultats sont cohérents avec les attentes cliniques : les variables sélectionnées pour le processus longitudinal du modèle conjoint sont des facteurs influençant l'importance de la réserve néphronique (âge du receveur, poids du rein greffé, âge du donneur, créatinine du donneur, temps d'ischémie froide), décrivant son état (retard au démarrage) ou favorisant l'hyperfiltration (sexe du donneur, sexe du receveur).

Le modèle étudié, basé sur la valeur de la clairance estimée de la créatinine au temps courant, indique une diminution du risque de retour en dialyse ou de décès lorsque la valeur de cette clairance augmente. Cependant, la modélisation conjointe avec une dépendance sur la valeur au temps courant ne semble pas satisfaisante. Par exemple, un patient peut avoir la même valeur de clairance lors de sa phase d'adaptation et lors de sa phase de déclin. D'après ce modèle, seul le risque de base permet de dissocier le risque de retour en dialyse de ces 2 valeurs. L'effet des différentes variables explicatives selon le niveau de clairance n'est pas distingué entre les différentes phases d'évolution. Un modèle conjoint avec une dépendance sur la pente de l'évolution de la clairance estimée de la créatinine semble plus adapté car il permet d'étudier le risque en fonction de l'intensité des différentes phases d'évolution où le risque est différent (Modèle 6 3.5.2).

Ce modèle met en évidence une évolution différente des modèles 4 et 5. L'influence du PgPr sur la phase d'adaptation est retrouvée et la diminution de l'intensité de la pente induite par un faible

PgPr ($< 2.3 \text{ g.kg}^{-1}$) sur la phase de stabilisation est mis en évidence. Cependant, son effet sur la phase de déclin n'est pas retrouvé. Un âge du donneur supérieur à 55 ans diminue l'intensité de la phase de stabilisation et augmente l'intensité de la phase de déclin. Suite à ce résultat, l'hypothèse d'un phénomène de sélection des faibles PgPr peut être proposée :

- La phase d'adaptation plus intense chez les faibles PgPr ($< 2.3 \text{ g.kg}^{-1}$), favorise leur dégradation, d'où un arrêt fonctionnel précoce.
- Un donneur âgé et un faible PgPr diminuent l'intensité de la pente lors de la phase de stabilisation, ce qui pourrait confirmer un effet de l'âge et du PgPr retrouvés après 4 ans (après la phase de stabilisation).
- Lors de la phase de déclin, les faibles PgPr qui ont été sélectionnés sont ceux dont la réserve néphronique est suffisante pour soutenir une hyperfiltration à long terme. Seul un âge du donneur supérieur à 55 ans accélère le déclin de la fonction rénale.

4.3 Limites et perspectives

Pour pallier au biais de censure induit par le décès, nous avons choisit d'étudier l'évènement le plus pénalisant : la survenue du retour en dialyse ou du décès. L'étude conjointe de ces 2 évènements ne permet pas de distinguer la contribution des différents facteurs étudiés sur la survenue de ces évènements. Les décès n'étant pas entièrement causés par les conséquences de la greffe il est important de distinguer ces 2 évènements. L'utilisation d'un modèle multi-état permettrait de préciser l'influence des différents facteurs sur le retour en dialyse.

Lors des prochaines études, un suivi plus long permettra notamment de diminuer le taux élevé de censure (représentant $\frac{2}{3}$ des suivis) qui peut influencer sur l'estimation des variances de paramètres. Le modèle 6 montre une première phase se déroulant de 3 à 6 mois après la greffe. Les dates de visites suivant un protocole clinique, l'estimation de l'intensité de la pente de cette phase d'adaptation du greffon se base sur 2 visites pour chaque patients (3 et 6 mois). Un suivi plus rapproché ou plus diffus au cours de cette première phase aurait permis d'avoir une estimation plus précise de cette 1^{er} phase d'évolution.

Le modèle conjoint retenu par BIC est le modèle avec dépendance sur la pente d'évolution de la clairance de la créatinine (modèle 6). Cependant, la valeur de la clairance de la créatinine au temps courant est un facteur cliniquement pertinent car un patient ayant une faible valeur de clairance de la créatinine a un sur-risque de retour en dialyse ou de décès (modèle 5). Un modèle considérant une dépendance à la fois sur la pente mais aussi sur la valeur au temps courant de la clairance de créatinine est en cours d'étude et permettra de préciser l'estimation de l'effet de cette valeur en fonction de la phase d'évolution.

L'hypothèse de temps de transition commun à tous les individus peut sembler trop restrictive. En effet, la phase d'adaptation du greffon chez les différents groupes de PgPr peut être différente, par exemple, les faibles PgPr pourraient avoir une phase d'adaptation plus longue afin de pouvoir mettre en place leurs systèmes de compensation ou une phase de déclin plus précoce que les PgPr élevés. Des points de transition aléatoires (individuels) ou par groupes de PgPr, permettraient de relâcher cette hypothèse.

Ce travail confirme l'hypothèse d'une influence du poids du rein par rapport au poids du receveur sur l'évolution de la fonction rénale. L'idée principale ayant amené à l'étude de ce facteur est celle d'adapter l'attribution du greffon au receveur en fonction de la réserve néphronique du rein greffé. Les caractéristiques du donneur tels que son genre, son âge et sa créatinine, ont une influence non-négligeable sur l'évolution de la créatinine. Ces caractéristiques pourraient également refléter la masse néphronique du rein greffé. La mesure de la réserve néphronique étant très difficile à mettre en œuvre, la création d'un score de la masse néphronique du rein du donneur à partir de ses différentes caractéristiques disponibles, ainsi que le poids du rein greffé, est envisagée pour la suite de cette étude.

Les développements méthodologiques autour de cette question du poids du rein greffé mettent en évidence un effet des facteurs pouvant être reliés à l'importance de la réserve néphronique. Les développements à venir devraient préciser ces résultats dans le but d'améliorer l'attribution des greffons aux patients et ainsi leur survie.

Bibliographie

- [1] Giral M, Foucher Y, Karam G, Labrune Y, Kessler M, Hurault B, Buchler M, Bayle F, Meyer C, Trehet N, Daguin D, Renaudin K, Moreau A, and Soulillou JP. Kidney and recipient weight incompatibility reduces long-term graft survival. *J Am Soc Nephrol*, 21 :1022–1029, 2010.
- [2] Macdonald JH, Marcora SM, Kumwenda MJ, Jibani M, Roberts G, Glover R, Barron J, and Lemmey AB. The relationship between estimated glomerular filtration rate, demographic and anthropometric variables is mediated by muscle mass in non-diabetic patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*, 21 :3488–3494, 2006.
- [3] Nyengaard JR and Bendtsen TF. Glomerular number and size in relation to age, kidney weight, and body surface in normal man. *Anat Rec.*, 232.
- [4] Held P.J., Kahan B.D., Hunsicker L.G., and et al. The impact of hla mismatches on the survival of first cadaveric kidney transplants. *N Engl J Med*, 331 :765–770, 1994.
- [5] Susal C and Opelz G. Kidney graft failure and presensitization against hla class i and class ii antigens. *Transplantation*, 73 :1269–1273, 2002.
- [6] Terasaki PI. Humoral theory of transplantation. *American Journal of Transplantation*, 3 :665–673, 2003.
- [7] De Fijter JW, Mallat MJ, Doxiadis II, Ringers J, Rosendaal FR, Claas FH, and Paul LC. Increased immunogenicity and cause of graft loss of old donor kidneys. *Journal of the American Society of Nephrology*, 12 :1538–1546, 2001.
- [8] De Fijter JW. The impact of age on rejection in kidney transplantation. *Drugs Aging*, 22 :433–449, 2005.
- [9] Reutzel-Selke A, Filatenkov A, Jurisch A, Denecke C, Martins PN, Pascher A, Jonas S, Pratschke J, Neuhaus P, and Tullius SG. Grafts from elderly donors elicit a stronger immuneresponse in the early period posttransplantation : a study in a rat model. *Transplant Proc*, 37 :382–383, 2005.
- [10] Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O’Connell PJ, Allen RD, and Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *New England Journal of Medicine*, 349 :2326–2333, 2003.
- [11] Giral-Classe M, Hourmant M, Cantarovich D, Dantal J, Blancho G, Daguin P, Ancelet D, and Soulillou JP. Delayed graft function of more than six days strongly decreases long-term survival of transplanted kidneys. *Kidney International*, 54 :972–978, 1998.
- [12] Opelz G, Wujciak T, and Ritz E. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. *Kidney Int*, 53 :217–222, 1998.
- [13] Nathan DM. Long-term complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med.*, 328(23) :1676–1685, 1993.
- [14] Zeier M, Dohler B, Opelz G, and Ritz E. The effect of donor gender on graft survival. *Journal of the American Society of Nephrology*, 13 :2570–2576, 2002.

- [15] Nyengaard JR and Bendtsen TF. Glomerular number and size in relation to age, kidney weight, and body surface in normal man. *Anatomical Record*, 232 :194–201, 1992.
- [16] Vereerstraeten P, Wissing M, De Pauw L, Abramowicz D, and Kinnaert P. Male recipients of kidneys from female donors are at increased risk of graft loss from both rejection and technical failure. *Clinical Transplantation*, 13 :181–186, 1999.
- [17] Oudar O, Elger M, Bankir L, Ganten D, Ganten U, and Kriz W. Differences in rat kidney morphology between males, females and testosterone-treated females. *Renal Physiology and Biochemistry*, 14 :92–102, 1991.
- [18] Giral M, Nguyen JM, Karam G, Kessler M, Hurault de Ligny B, Buchler M, Bayle F, Meyer C, Foucher Y, Martin ML, Daguin P, and Souillou JP. Impact of graft mass on the clinical outcome of kidney transplants. *J Am Soc Nephrol*, 16 :261–268, 2005.
- [19] Brenner BM. Nephron adaptation to renal injury or ablation. *Am J Physiol (Lond)*, 249 :324–337, 1985.
- [20] Malt RA. Humoral factors in regulation of compensatory renal hypertrophy. *Kidney Int*, 23 :611–615, 1983.
- [21] Conti FG, Striker LJ, Lesniak MA, MacKay K, and Roth Jand Striker GE. Studies on binding and mitogenic effect of insulin and insulin-like growth factor i in glomerular mesangial cells. *Endocrinology*, 122 :2788–2795, 1988.
- [22] Rennke HG and Klein PS. Pathogenesis and significance of nonprimary focal and segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis*, 13 :443–456, 1989.
- [23] Wesson LG. Compensatory growth and other growth responses of the kidney. *Nephron*, 51 :149–184, 1989.
- [24] Novick AC, Gephardt G, Guz B, Steinmuller D, and Tubbs RR. Long-term follow-up after partial removal of a solitary kidney. *N Engl J Med*, 325 :1058–1062, 1991.
- [25] Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, Venkatachalam MA, and Brenner BM. Hyperfiltration in remnant nephrons : A potentially adverse response to renal ablation. *Am Soc Nephrol*, 12 :1315–1325, 2001.
- [26] Fotino S. The solitary kidney : A model of chronic hyperfiltration in humans. *Am J Kidney Dis*, 13 :88–98, 1989.
- [27] Hakim RM, Goldszer RC, and Brenner BM. Hypertension and proteinuria : Long-term sequelae of uninephrectomy in humans. *Kidney Int*, 25 :930–936, 1984.
- [28] Kasiske BL, Ma JZ, Louis TA, and Swan SK. Long-term effects of reduced renal mass in humans. *Kidney Int*, 48 :814–819, 1995.
- [29] Taal M, Tilney N, and Mackenzie H. Renal mass : An important determinant of late allograft outcome. *Transplant Rev*, 12 :74–84, 1998.
- [30] Kudva Y Cosio FG, Van der Velde M, Larson TS, Textor SC, Griffin MD, and Stegall MD. New onset hyperglycemia and diabetes are associated with increased cardiovascular risk after kidney transplantation. *Kidney Int*, 67 :2415–2421, 2005.
- [31] Fernandez-Fresnedo G, Escallada R, de Francisco ALM, Rodrigo E, Zubimendi JA, Ruiz JC, Pinera C, Herraes I, and Arias M. Posttransplant diabetes is a cardiovascular risk factor in renal transplant patients. *Transplant Proc*, 35 :700, 2003.
- [32] Hjelmesaeth J, Hartmann A, Leivestad T, Holdaas H, Sagedal S, Olstad M, and Jenssen T. The impact of early-diagnosed new-onset post-transplant diabetes mellitus on survival and major cardiac events. *Kidney Int*, 69 :588–595, 2006.
- [33] Cecka JM and Terasaki PI. The unos scientific renal transplantation registry. united network for organ sharing. *Clin Transplant*, 8 :1–18, 1994.

- [34] Anderson K and Keiding N. Multi-state models for event history analysis. *Statistical Methods in Medical Research*, 11 :91–115, 2002.
- [35] Putter H, Fiocco M, and Geskus RB. Tutorial in biostatistics : Competing risks and multi-state models. *Statistics in Medicine*, 26 :2389–2430, 2007.
- [36] Little RJA and Rubin DB. *Statistical analysis with missing data*. Wiley series in probability and statistics, New York, 2002.
- [37] Henderson R, Diggle P, and Dobson A. Joint modelling of longitudinal measurements and event time data. *Biostatistics*, 1(4) :465–480, 2000.
- [38] Wulfsohn MS and Tsiatis AA. A joint model for survival and longitudinal data measured with error. *Biometrics*, 53 :330–339, 1997.
- [39] Kaplan EL and Meier P. Non parametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American Statistical Association*, 53 :457–481, 1958.
- [40] Cox DR. Regression models and life tables. *Journal of the Royal Statistical Society, Serie B methodological*, 34 :187–220, 1972.
- [41] Hothorn T and Zeileis A. Generalized maximally selected statistics. *Biometrics*, 64 :1263–1269, 2008.
- [42] Grambsch P and Therneau T. Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. *Biometrika*, 81 :515–526, 1994.
- [43] Laird NM and Ware JH. Random-effects models for longitudinal data. *Biometrics*, 38(4) :963–974, 1982.
- [44] Rizopoulos D. Jm : An r package for the joint modelling of longitudinal and time-to-event data. *Journal of Statistical Software*, 35(9) :1–33, 2010.
- [45] Yu B, Taylor JMG, and Sandler HM. Individual prediction in prostate cancer studies using a joint longitudinal-survival-cure model. *Journal of the American Statistical Association*, 103(481) :178–187, 2008.
- [46] Cockcroft DW and Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, 16(1).

Annexes modèle d'analyse de données longitudinales

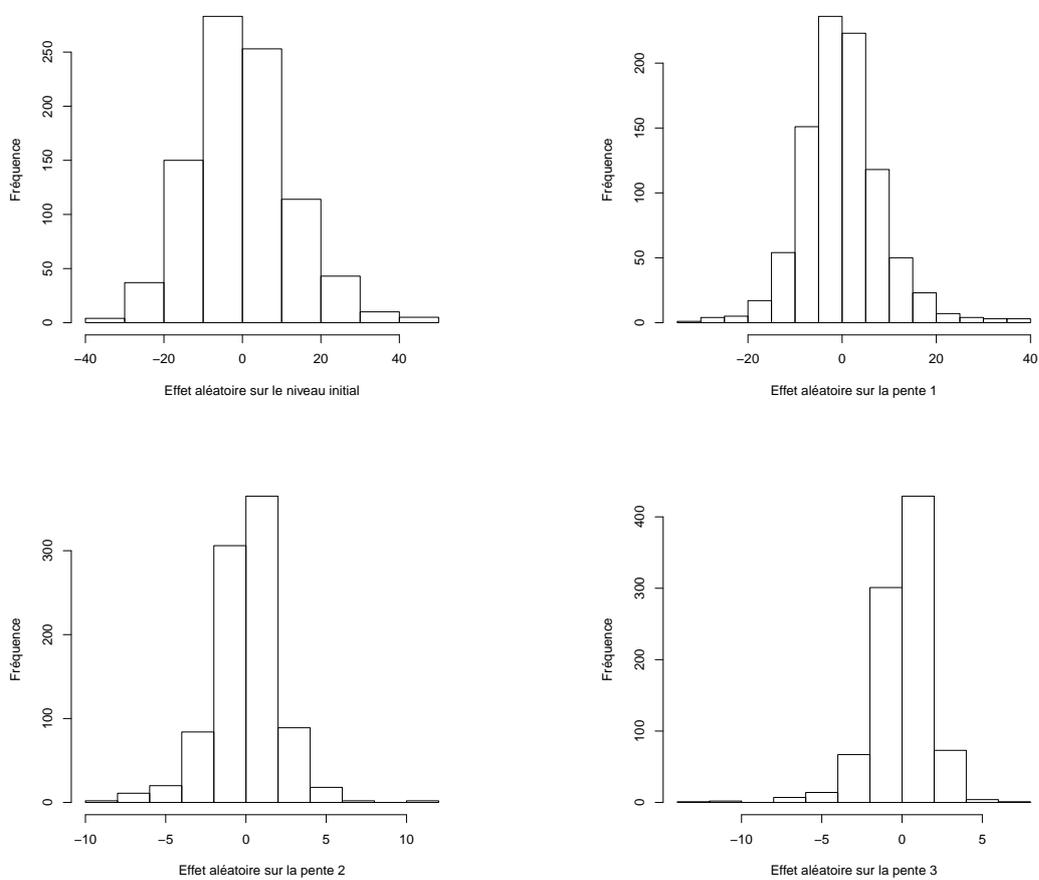


FIGURE 1 – Histogrammes des effets aléatoires. L'hypothèse de normalité de la distribution à postériori des effets aléatoires semble relativement respectée

Annexes modèle conjoint

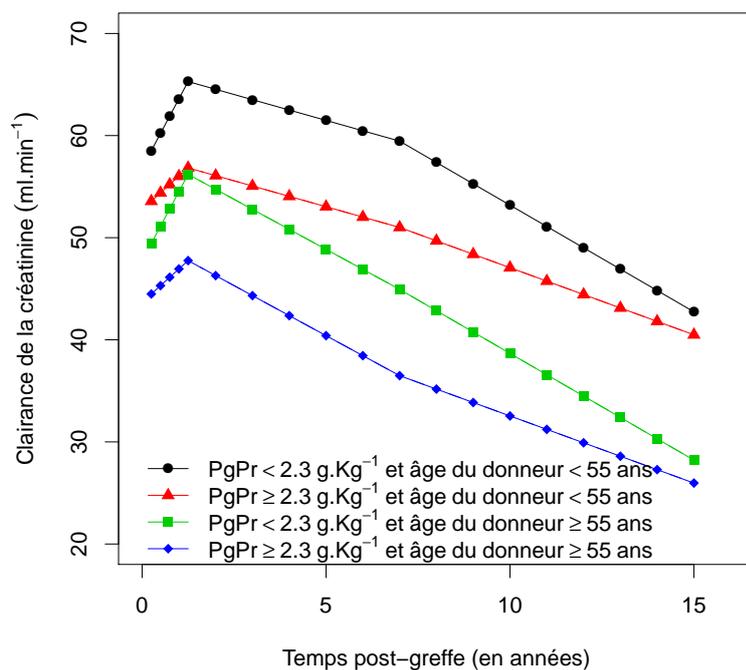


FIGURE 2 – Évolution de la clairance de la créatinine prédite par le modèle 5 en fonction du PgPr et de l'âge du donneur chez une femme de moins de 55 ans recevant un greffon d'une femme ayant un taux de créatinine <120 $\mu\text{mol.L}^{-1}$, un temps d'ischémie froide <36 heures et ne présentant pas de retard au démarrage.

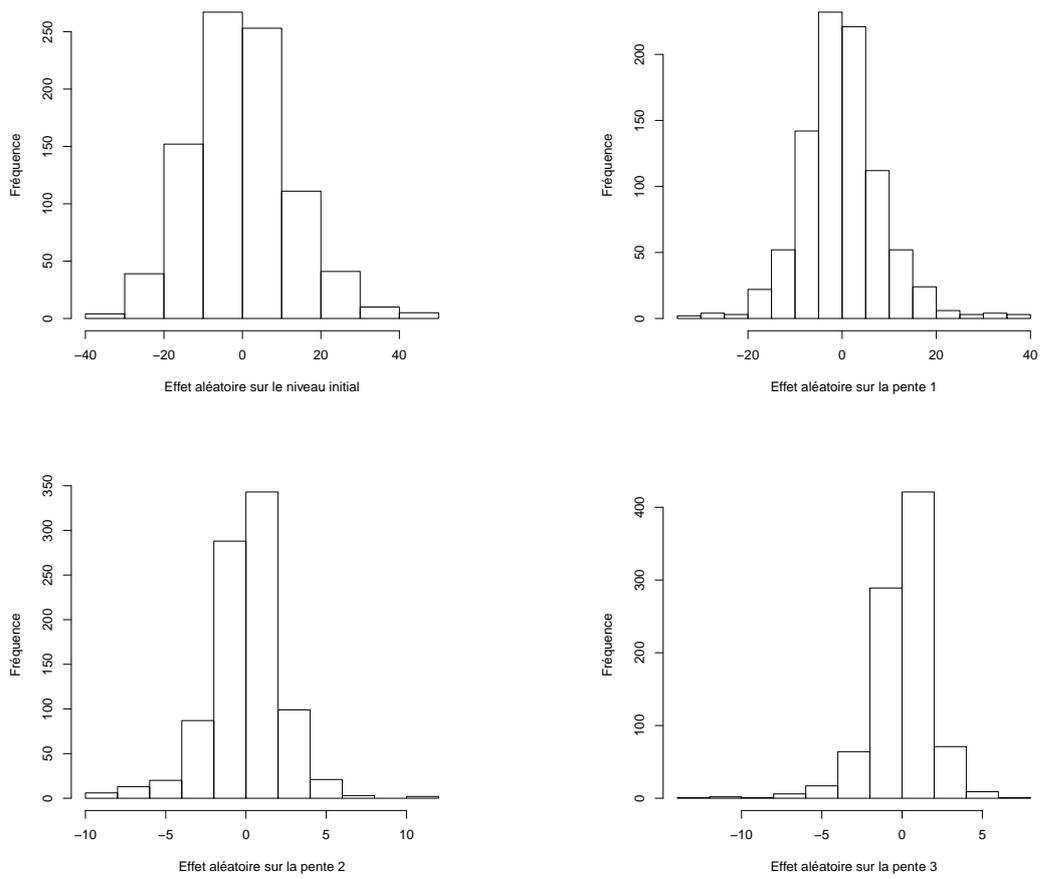


FIGURE 3 – Histogrammes des effets aléatoires du modèle 5. L’hypothèse de normalité de la distribution à postérieure des effets aléatoires semble relativement respectée

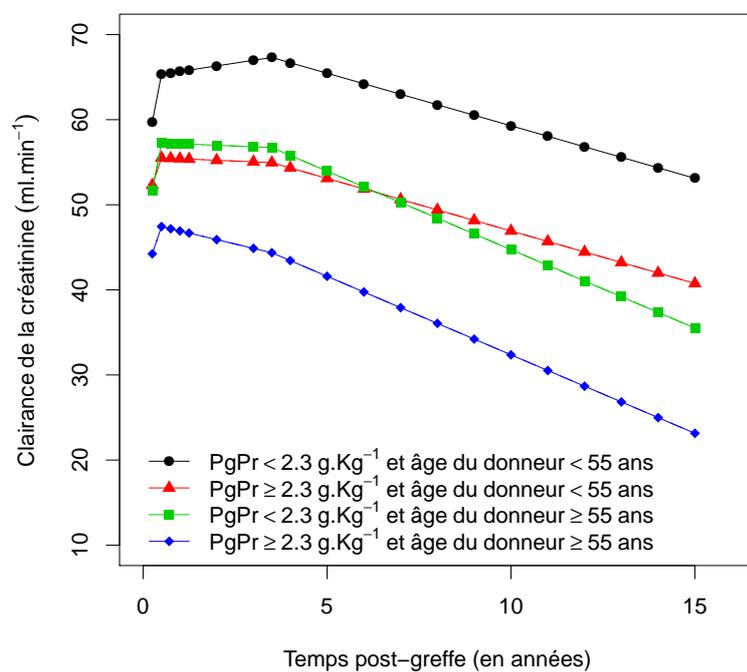


FIGURE 4 – Évolution de la clairance de la créatinine prédite par le modèle 6 en fonction du PgPr et de l'âge du donneur chez une femme de moins de 55 ans recevant un greffon d'une femme ayant un taux de créatinine $<120 \mu\text{mol.L}^{-1}$, un temps d'ischémie froide <36 heures et ne présentant pas de retard au démarrage.

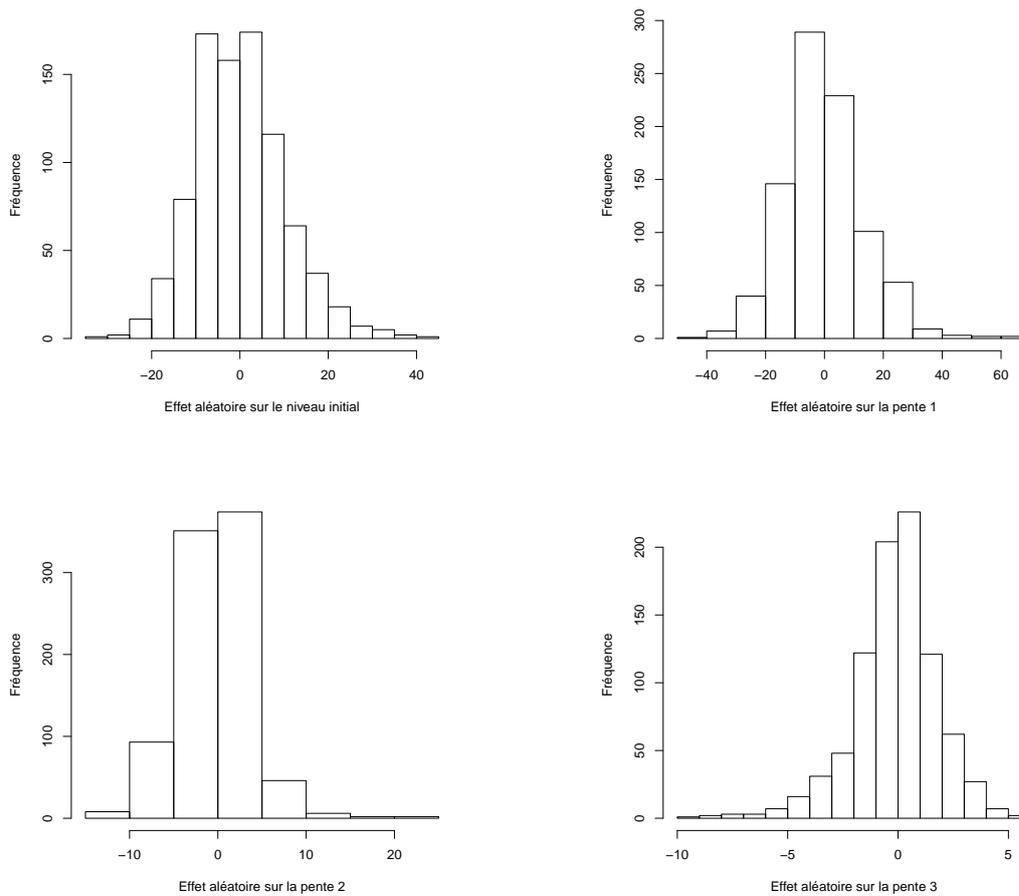


FIGURE 5 – Histogrammes des effets aléatoires du modèle 6. L'hypothèse de normalité de la distribution à postériori des effets aléatoires semble relativement respectée