

**MASTER 2 SANTÉ PUBLIQUE**  
**« SPÉCIALITÉ MODÉLISATION EN PHARMACOLOGIE CLINIQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIE »**  
**Parcours Pharmacologie clinique et évaluation thérapeutique**

**ANALYSE DE L'EXCÈS DE RISQUE D'ÉCHEC DES  
SECONDES GREFFES RÉNALES PAR RAPPORT AUX PREMIÈRES**

**KATY TRÉBERN-LAUNAY**  
**ANNÉE 2009-2010**

**Structure d'accueil :** ITERT - INSERM U643

**Directeur du laboratoire :** Ignacio Anegon (Directeur de recherche)

**Maitres de stage :**

Jacques Dantal (PU-PH Néphrologie)

Magali Giral-Classe (PU-PH Néphrologie)

Yohann Foucher (MCU Biostatistique)

# TABLE DES MATIÈRES

<b>1</b>	<b>INTRODUCTION</b>	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>OBJECTIFS</b>	<b>5</b>
<b>3</b>	<b>MATÉRIELS ET MÉTHODES</b>	<b>6</b>
3.1	Patients .....	6
3.2	Données disponibles .....	6
	Variables relatives au receveur – Variables relatives au donneur – Variables relatives à la greffe	
3.3	Analyse de survie .....	9
	Modèle de survie paramétrique – Le modèle de Cox – Application à la transplantation	
3.4	Analyse de survie relative .....	13
	Principales notions – Application à la transplantation	
<b>4</b>	<b>RÉSULTATS</b>	<b>16</b>
4.1	Analyses descriptives .....	16
	Caractéristiques générales de l'échantillon – Description des patients selon le numéro de greffe	
4.2	Analyses de survie .....	18
	Analyses univariées – Analyses multivariées	
4.3	Analyses de survie relative .....	21
<b>5</b>	<b>DISCUSSION ET PERSPECTIVES</b>	<b>23</b>
5.1	Discussion générale .....	23
5.2	Limites et perspectives .....	25
	<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>27</b>
	<b>APPENDICES</b>	<b>32</b>

# 1 INTRODUCTION

L'insuffisance rénale chronique (IRC) touche actuellement 2,8 millions de Français et sa prévalence est en progression constante, en lien avec le vieillissement de la population et l'augmentation des pathologies cardiovasculaires et métaboliques [1]. L'IRC peut aboutir à une insuffisance rénale terminale (IRT) qui nécessite le recours à l'épuration extra-rénale ou à la transplantation rénale. Le registre français Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie (REIN) estime en 2009, la prévalence de l'IRT à 68 000 personnes en France dont 54% sont traités en dialyse et 46% ont un greffon rénal fonctionnel. L'IRT, dont le coût social et humain est particulièrement élevé, constitue en France un problème majeur de santé publique. L'épuration extra-rénale par hémodialyse ou dialyse péritonéale reste aujourd'hui le premier recours face à l'IRT. La transplantation, lorsqu'elle est possible, est le traitement de choix en raison du gain en survie et en qualité de vie des patients par rapport à la dialyse [2]. Elle réduit la mortalité-morbidité chez la plupart des patients et son coût est bien inférieur à celui de la dialyse. Cependant, les greffons sont rares et seulement 25 à 30% des patients n'ont pas de contre-indication à la greffe.

D'après le rapport 2008 de l'Agence de la Biomédecine, la survie des greffons, quel que soit le numéro de greffe, est de 91% à 1 an, 80% à 5 ans et 63% à 10 ans. Après un échec de la greffe, les deux options possibles sont soit le retour en dialyse avec ses conséquences sur la qualité de vie et la survie [3], soit lorsqu'elle est possible, la retransplantation qui malgré ses risques inhérents, offre un bénéfice réel de survie [4, 5]. Selon les centres, 10 à 20% des greffes rénales sont des retransplantations [6]. Malgré une mortalité initiale plus élevée, le bénéfice de la greffe par rapport au maintien en dialyse est aujourd'hui reconnu pour les 2<sup>es</sup> greffes [7]. Cependant, l'éventuel excès de risque d'échec (retour en dialyse ou décès du patient avec greffon fonctionnel) lié à une retransplantation par rapport à une 1<sup>re</sup> greffe reste encore mal connu. La retransplantation est historiquement associée à risque d'échec plus élevé que celui de la 1<sup>re</sup> greffe [8, 9], notamment à cause d'une plus forte immunisation des patients en retransplantation qui serait associée à une incidence d'épisodes de rejet aigu plus importante. Des études récentes indiquent que la survie des patients et celle des greffons ne sont pas différentes entre les 1<sup>res</sup> et les 2<sup>es</sup> greffes [10, 11, 12, 6].

Selon les auteurs, différents facteurs sont négativement liés à la survie des 2<sup>es</sup> greffes. Le sexe masculin du receveur, l'âge élevé du donneur, l'immunisation anti-HLA (Human Leucocyte Antigen) et une survie du 1<sup>er</sup> greffon inférieure à 2 ans sont associés à un échec des retransplantations selon Gjertson [13]. L'origine cadavérique du greffon et l'immunosuppression initiale seraient des facteurs de mauvais pronostic selon

El-Agroudy [14]. Plus récemment, Arnol reportait un risque de perte du greffon significativement associé à une durée de survie du 1<sup>er</sup> greffon inférieure à 1 an, une perte du 1<sup>er</sup> greffon en lien avec un épisode de rejet aigu et un délai supérieur à 1 an avant la retransplantation [12]. Ces données sont partiellement confirmées par Wang en 2009 qui retrouve comme principaux déterminants de la survie des 2<sup>es</sup> greffes : la survenue d'épisodes de rejet aigu, l'immunosuppression initiale, la créatinine sérique à 1 an et le temps du premier échec de greffe [15], le rôle de l'immunisation n'est en revanche pas confirmé. L'impact de l'immunosuppression est cependant difficile à explorer étant donné que le choix du traitement initial n'est pas randomisé et est dépendant de l'état clinique du patient. Par exemple, on pourra choisir d'éviter les corticoïdes si la greffe est à faible risque ou d'administrer une induction déplétante en présence d'une forte immunisation anti-HLA.

Les données récentes de la littérature concernant les patients en insuffisance rénale terminale, objectivent un bénéfice constant, en terme de qualité de vie et de survie, de la transplantation rénale comparée à la dialyse prolongée, y compris dans les sous-catégories de patients porteurs de comorbidités et ceci quel que soit le numéro de greffe [16]. Le bénéfice de survie lié à la transplantation varie selon les caractéristiques des patients, cependant la variabilité de ce bénéfice selon le numéro de la greffe reste encore mal connue. En effet, s'il est supposé que la survie en 2<sup>e</sup> greffe est moindre qu'en 1<sup>re</sup> greffe, aucune étude actuellement ne permet de distinguer l'excès de risque d'échec spécifiquement lié à la retransplantation.

## 2 OBJECTIFS

Notre objectif principal est l'analyse des facteurs de risque d'échec des 2<sup>es</sup> greffes. Pour cela, nous utiliserons deux approches différentes. La première approche sera une étude de survie "classique" par un modèle de Cox [17]. Nous nous intéresserons à la survie patient-greffon c'est à dire le délai entre l'implantation du greffon et le premier des deux échecs possibles de la greffe : la perte de fonction du greffon nécessitant le retour en dialyse ou le décès du patient avec son greffon fonctionnel. Nous étudierons l'excès de risque des 2<sup>es</sup> greffes par rapport aux 1<sup>res</sup> greffes, en ajustant sur les différents facteurs de confusion, comme recommandé dans les journaux internationaux. En effet, la difficulté majeure de ces études est la non-comparabilité des deux groupes sur beaucoup de facteurs de risque bien connus tels que le sexe, l'âge ou l'immunisation anti-HLA du receveur par exemple. Ce premier modèle considèrera tous les décès comme liés à la transplantation même si une partie de la mortalité observée est indépendante de la transplantation (worse case scenario).

La seconde approche s'intéressera à la survie relative des 2<sup>es</sup> greffes comparativement aux 1<sup>res</sup> greffes. Cette méthode utilise des développements méthodologiques plus récents [18, 19]. Elle permet d'étudier la survie spécifique d'une population en ôtant les échecs attendus d'une population de référence à la survie observée. Dans le cas des 2<sup>es</sup> greffes, il est quasiment impossible de faire la part entre les échecs attendus (comme pour des 1<sup>res</sup> greffes) et ceux liés spécifiquement aux 2<sup>es</sup> greffes. L'événement d'intérêt sera toujours le premier des deux échecs possibles de la transplantation (retour en dialyse ou décès du patient). La population des 2<sup>es</sup> greffes sera comparée à une population de référence constituée des patients en 1<sup>re</sup> greffe avec des caractéristiques comparables (même sexe, même âge, même immunisation, ...). Ainsi il sera possible, sans connaître l'information sur la cause de l'échec, d'estimer l'excès de risque d'échec spécifique des 2<sup>es</sup> greffes après suppression de la part d'échec attendue et d'étudier les éventuels facteurs liés à cet excès de risque.

Les résultats de ce travail pourront permettre de quantifier l'excès de risque des 2<sup>es</sup> greffes et d'identifier un profil de patients pour lesquels une nouvelle transplantation est plus à risque d'échec.

# 3 MATÉRIELS ET MÉTHODES

## 3.1 Patients

Les données sont extraites de la cohorte DIVAT (Données Informatisées et VALidées en Transplantation), coordonnée par l'Institut de Transplantation et de Recherche en Transplantation (ITERT) du CHU de Nantes. Les données sont collectées prospectivement et enregistrées dans la base de données en temps réel au cours des visites de suivi des patients transplantés. Le réseau DIVAT comprend 6 centres : Nancy, Nantes, Necker, Montpellier, Toulouse et Lyon. Cette banque de données est validée par un audit annuel de dossiers tirés au hasard, avec une exigence de moins de 1% d'erreurs sur la saisie.

Une cohorte de 4124 transplantés rénaux, âgés de plus de 18 ans, ayant bénéficié d'une 1<sup>re</sup> ou 2<sup>e</sup> greffe rénale, greffés depuis 1996 (pour les centres de Nantes et Necker) et depuis 2003 (pour les centres de Montpellier et Toulouse), a été incluse dans notre étude. Depuis 1996 sont apparus les traitements immunosuppresseurs modernes (mycophénolate mofétil, Simulect®, tacrolimus). Le centre de Lyon n'est pas inclus dans l'étude compte tenu de son entrée en 2009 dans la cohorte. Les patients sans corticoïdes en entretien ont été exclus de l'analyse car toutes les 2<sup>es</sup> greffes reçoivent des corticoïdes contrairement aux 1<sup>res</sup> greffes. Cette suppression était donc importante pour assurer la comparabilité des groupes. Les données de Nancy n'ont pas été retenues du fait du trop grand nombre de données manquantes sur l'immunisation anti-HLA, paramètre d'ajustement central dans notre stratégie d'analyse.

## 3.2 Données disponibles

### 3.2.1 Variables relatives au receveur

- ★ **Le sexe.** Son effet a été retrouvé indépendamment du sexe du donneur [20, 21]. Il a été montré sur des 1<sup>res</sup> greffes, que la perte des greffons suite à une néphropathie chronique du transplant, est corrélée au sexe masculin du receveur [22]. Les receveurs femmes ont cependant un risque accru de rejet aigu [23].
- ★ **L'âge.** Malgré une moindre incidence d'épisodes de rejet aigu chez les plus de 60 ans [24, 25], l'âge du receveur est un facteur de risque de perte de greffon [26, 27, 28]. Cet effet délétère de l'âge du receveur

pourrait être liée à l'existence de lésions vasculaires avancées et d'altérations de la réponse immune favorisant le retard au démarrage du greffon puis les lésions de néphropathie chronique du transplant.

- ★ **La maladie initiale.** Certaines pathologies à l'origine de l'insuffisance rénale terminale sont susceptibles de récidiver sur le greffon notamment les glomérulopathies d'origine immunologique.
- ★ **Les antécédents.** Un diabète, une obésité, un antécédent cardiovasculaire ou une hypertension artérielle (HTA) chez le receveur sont corrélés à une plus grande morbi-mortalité post-greffe [29, 30] ou à une moins bonne survie du greffon [31]. Les antécédents urologiques, de néoplasie et d'hépatite (B ou C), dont l'impact est mal connu, sont également renseignés.
- ★ **Le statut sérologique.** Le risque de survenue de primo-infection à Cytomégalo virus (CMV) est très important (70%) lorsque la sérologie du donneur est positive et celle du receveur négative. Le risque de réactivation est moindre (20 à 30%) lorsque la sérologie pré-greffe du receveur est positive. La sérologie Epstein Barr Virus (EBV) dont l'impact est mal connu, sera également renseignée.
- ★ **L'Index de Masse Corporelle (IMC).** L'obésité, définie par IMC supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup>, est associée à une incidence élevée d'hypertension, de diabète, de maladies cardiovasculaires et de décès prématurés. Même si son rôle est encore controversé, l'obésité du receveur en pré ou post-greffe serait associée à une survie diminuée du greffon et du patient [13, 32, 33].
- ★ **L'immunisation anti-HLA - PRA (Panel Reactive Antibodies).** La présence d'une immunisation anti-HLA en pré-greffe, du fait d'une greffe antérieure, d'une transfusion ou d'une grossesse, constitue un risque accru de rejet aigu et de dysfonction chronique du greffon [22, 34, 35, 36].

### 3.2.2 Variables relatives au donneur

- ★ **Le sexe.** Plusieurs études ont rapporté une moins bonne survie des greffons à court et à long terme lors de la transplantation d'un greffon de donneur femme [37, 38]. Cet effet du sexe du donneur pourrait être expliqué par l'inadéquation entre la "dose de néphrons" et la masse du receveur [39, 40, 41] ou par une plus forte antigénicité des greffons de femme [21].
- ★ **L'âge.** L'âge du donneur semble augmenter l'immunogénicité du greffon et être à l'origine de l'incidence accrue d'épisodes de rejet aigu, qui à terme, serait délétère sur la survie du greffon [42, 43].
- ★ **La cause du décès.** Le décès du donneur a été classé selon son origine cérébro-vasculaire ou non, sur la base de la définition américaine du donneur marginal [44, 45].
- ★ **La créatinine avant décès.** Parmi les critères définissant le donneur marginal, on retrouve également la créatininémie "terminale" du donneur qui, lorsqu'elle est supérieure à la valeur seuil de 1,5 mg/dl (ou 133 μmol/l), est associée à une moindre survie du greffon [44, 45].
- ★ **Le statut sérologique.** Le statut sérologique du donneur est susceptible d'influencer le devenir de la greffe du fait du risque de survenue de primo-infection ou de réactivation notamment à CMV.

### 3.2.3 Variables relatives à la greffe

- ★ **L'année de greffe.** Le devenir des greffes a été considérablement amélioré depuis la fin des années 1990 avec, d'une part, l'introduction de nouveaux immunosuppresseurs (diminution des incidences de rejets aigus : plus de 35% avant 1998, moins de 10% actuellement) et, d'autre part, l'amélioration de la logistique d'organisation des greffes (diminution des durées d'ischémie) et des techniques de diagnostic immunologique pré-transplantation (diminution des incompatibilités entre donneur et receveur).
- ★ **La relation donneur-receveur.** Lorsque le greffon provient d'un donneur vivant, celui-ci est en bonne santé et son groupage HLA est compatible avec le receveur. La survie du greffon est meilleure avec un donneur vivant [14, 13].
- ★ **L'incompatibilité HLA.** Le complexe HLA est un système déterminant l'histocompatibilité. Si la compatibilité HLA entre donneur et receveur en pré-greffe demeure un critère immunologique d'appariement pour la répartition des greffes, son impact sur la survenue d'épisodes de rejet aigu et sur la survie du greffon [46, 9] est aujourd'hui remis en cause. Elle pourrait en revanche avoir un impact négatif sur la survie en retransplantation [47, 48, 10, 49]. Le crossmatch qui constitue l'épreuve ultime de compatibilité entre les cellules du greffon et le sérum du receveur, est également renseigné mais présente de nombreuses données manquantes.
- ★ **La durée d'ischémie froide.** Elle correspond au temps de conservation du greffon entre son clampage et son déclampage. Son augmentation est un des principaux facteurs de risque de survenue d'un retard au démarrage du greffon (DGF) en lien avec une nécrose tubulaire aiguë.
- ★ **La dialyse post-greffe.** Le DGF, défini par une créatininémie non spontanément  $< 250 \mu\text{mol/l}$  pendant la première semaine post-greffe, impose le recours à la dialyse. Il est observé dans environ 25% des cas et constitue un facteur de risque d'échec de la greffe par néphropathie chronique du transplant [50], indépendamment des épisodes de rejet aigu [51].

L'immunosuppression comprend généralement : un traitement d'induction pendant la 1<sup>re</sup> semaine de greffe qui est qualifié de déplétant s'il entraîne une lymphopénie, et un traitement d'entretien qui repose le plus souvent sur une bi- ou trithérapie associant un traitement de la 1<sup>re</sup> famille (inhibiteur de la calcineurine ou des cytokines) et un traitement de la 2<sup>e</sup> famille (antiprolifératif), plus ou moins un corticoïde.

L'analyse des caractéristiques démographiques des patients sur l'ensemble de ces covariables a consisté dans un premier temps en une analyse descriptive univariée qui donne les effectifs et pourcentages des modalités de chacune des variables et dans un second temps en une analyse descriptive bivariée par des tests de Chi2 qui étudie ces mêmes variables en fonction du numéro de greffe. Les éventuelles données aberrantes repérées ont été retirées des analyses.

### 3.3 Analyse de survie

L'analyse de survie permet d'expliquer la durée de survie, autrement dit un temps  $T$  qui s'écoule jusqu'à la survenue d'un événement, par rapport à certains facteurs. La particularité des données de survie est qu'elles sont le plus souvent incomplètes à cause du phénomène de censure. La plus courante est la censure à droite, elle correspond à deux situations possibles : soit l'individu n'a pas subi l'événement à la fin de l'étude (il est censuré à la date de point), soit l'individu est perdu de vue mais n'avait pas encore subi l'événement à sa dernière observation (il est censuré à la date des dernières nouvelles). Cinq fonctions définissent la loi de probabilité de la durée de survie  $T$  : leur détail est rappelé en annexe.

Différentes approches existent pour analyser les données d'analyse de survie. L'estimateur de Kaplan-Meier permet d'obtenir des courbes de survie non paramétriques [52]. La comparaison de ces courbes peut être réalisée grâce à un test du log-rank [53]. Cet estimateur ne permet cependant pas de prendre en compte plusieurs covariables et d'estimer leur effet. L'ajustement sur de nombreux facteurs de confusion est important pour comparer la survie des 1<sup>res</sup> et des 2<sup>es</sup> greffes. Deux approches sont possibles :

#### 3.3.1 Modèle de survie paramétrique

La distribution des temps de survie répond à une loi paramétrique prédéfinie. Les distributions les plus utilisées sont : la loi Exponentielle où le risque est constant au cours du temps (1 paramètre) et la loi de Weibull où le risque est monotone au cours du temps (2 paramètres). Soit un échantillon constitué de  $n$  individus indicés par  $i$  ( $i = 1, \dots, n$ ). Posons  $z = (z_{i,1}, z_{i,2}, \dots, z_{i,p})$  le vecteur des  $p$  covariables pour l'individu  $i$  et  $\beta = (\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_p)$  le vecteur des coefficients de régression associés. Le modèle paramétrique à risques proportionnels s'écrit :

$$h(t_i, z_i) = h_0(t_i) \exp\left(\sum_{i=1}^p \beta_i z_i\right) \quad (3.1)$$

où  $h_0(t_i)$  est la fonction de risque de base (pour la population de référence) au temps  $t_i$ .

Les paramètres de tels modèles sont obtenus en **maximisant la vraisemblance**, notée  $\mathcal{V}$ , qui se définit comme le produit des probabilités d'observer chaque trajectoire individuelle (événement ou censure). Son écriture générale est :

$$\mathcal{V} = \prod_{i=1}^n f(t_i)^{\delta_i} S(t_i)^{1-\delta_i} = \prod_{i=1}^n h(t_i)^{\delta_i} S(t_i) \quad (3.2)$$

avec  $i = 1, \dots, n$ , l'indice des individus et  $\delta_i$ , l'indicatrice de l'événement (*i.e.*  $\delta_i = 1$  si l'événement pour l'individu  $i$  est observé, 0 sinon). Si  $\delta_i = 1$  alors  $t_i$  représente le temps de survenue de l'événement pour l'individu  $i$  sinon  $t_i$  représente son temps de participation sans avoir eu d'événement.

Cette écriture de vraisemblance suppose l'indépendance entre tous les individus ainsi que l'indépendance entre la censure et l'événement.

Les modèles de survie paramétriques à risques proportionnels permettent l'estimation de la fonction de risque de base  $h_0(t)$  et ont une interprétation simple, en terme de **risque relatif** (RR). Cependant leur validité repose sur l'**hypothèse de proportionnalité des risques** : les fonctions de risque pour les différentes modalités d'une variable sont proportionnelles et le rapport des fonctions de risque est constant au cours du temps.

Soit la variable binaire  $Z_1$  à 2 modalités codées (0,1) parmi les  $p$  covariables. Le risque relatif lié à la covariable  $Z_1$ , ajusté sur l'ensemble des  $p$  covariables, est indépendant du temps. Il s'écrit :

$$RR_{z_1=1/z_1=0} = \frac{h(t|z_1=1, Z_2=z_2, \dots, Z_p=z_p)}{h(t|z_1=0, Z_2=z_2, \dots, Z_p=z_p)} = \frac{h_0(t)exp(\beta_1)exp(\beta_2 z_2 + \dots + \beta_p z_p)}{h_0(t)exp(\beta_2 z_2 + \dots + \beta_p z_p)} = exp(\beta_1) \quad (3.3)$$

Cette propriété d'ajustement permet la prise en compte de facteurs de confusion sur lesquels nous reviendrons. Pour tester si la covariable  $Z_1$  est liée de manière significative à la survie, on teste l'hypothèse nulle  $H_0$  ( $RR_{z_1=1/z_1=0} = 1 \Leftrightarrow \beta_1 = 0$ ) contre l'hypothèse alternative  $H_1$  ( $RR_{z_1=1/z_1=0} \neq 1 \Leftrightarrow \beta_1 \neq 0$ ) par :

- ★ **un test de Wald** : sous  $H_0$ , le rapport de  $\beta_1$  à son écart type suit une loi normale centrée réduite,
- ★ ou **un test du rapport de vraisemblance** (RV) : sous  $H_0$ ,  $RV = -2 \times ((\log(L_0)) - \log(L_1))$  suit une loi du  $\chi^2$  à 1 degré de liberté, avec  $\log(L_0)$  et  $\log(L_1)$  respectivement les log-vraisemblances sans et avec la covariable  $Z_1$ . Ce dernier test est plus adapté quand on veut tester plusieurs coefficients à la fois.

Si la covariable  $Z_1$  est qualitative binaire,  $RR_{z_1=1/z_1=0} = exp(\beta_1)$  représente le risque relatif du groupe  $\{z_1 = 1\}$  par rapport au groupe  $\{z_1 = 0\}$ . Si  $Z_1$  est une variable quantitative : alors  $exp(\beta_1)$  s'interprète comme le risque relatif associé à l'augmentation d'une unité de la variable. Pour faciliter l'interprétation, on préfère souvent transformer ces variables en variables qualitatives.

Pour une interaction, le risque relatif à la variable  $Z_1$  est différent selon les modalités de la variable  $Z_2$ . Considérons  $Z_2$  à 2 modalités codées (0,1). Le modèle avec interaction s'écrit :

$$h(t|Z_1 = z_1, Z_2 = z_2) = h_0(t)exp(\beta_1 z_1 + \beta_2 z_2 + \beta_3 z_1 z_2) \quad (3.4)$$

Pour chaque modalité de  $Z_2$ , le RR lié à la variable  $Z_1$  est ajusté sur les autres covariables. Pour tester l'interaction, il suffit de tester si la valeur de son coefficient de régression  $\beta_3$  est égale à 0.

- ★ Pour  $z_2 = 0$  :  $h(t) = h_0(t)exp(\beta_1 z_1)$  et  $RR_{z_1=1/z_1=0} = exp(\beta_1)$
- ★ Pour  $z_2 = 1$  :  $h(t) = h_0(t)exp(\beta_1 z_1 + \beta_2 + \beta_3 z_1)$  et  $RR_{z_1=1/z_1=0} = exp(\beta_1 + \beta_3)$

### 3.3.2 Le modèle de Cox

Le modèle **semi-paramétrique à risques proportionnels** proposé par Cox [17] au début des années 1970 est le modèle le plus souvent rencontré en analyse de survie dans le domaine médical. La forme générale est similaire au modèle paramétrique à risques proportionnels à la différence que la fonction de risque de base n'est pas estimée. L'interprétation du modèle est identique à celle d'un modèle paramétrique à risques proportionnels. Les coefficients  $\beta$  du modèle sont obtenus en maximisant la **vraisemblance partielle** qui correspond au produit des probabilités d'observer l'événement du sujet  $i$  en  $t_i$  sachant que les autres individus à risque n'ont pas subi l'événement. La vraisemblance partielle, notée  $\mathcal{VP}$ , s'écrit :

$$\mathcal{VP} = \prod_{i=1}^n \left\{ \frac{h_0(t_i) \exp(\beta z_i)}{\sum_{k:t_k \geq t_i} h_0(t_i) \exp(\beta z_k)} \right\}^{\delta_i} = \prod_{i=1}^n \left\{ \frac{\exp(\beta z_i)}{\sum_{k:t_k \geq t_i} \exp(\beta z_k)} \right\}^{\delta_i} \quad (3.5)$$

avec  $\delta_i$  l'indicatrice de l'événement (*i.e.*  $\delta_i = 1$  si l'événement est observé pour l'individu  $i$ ),  $i = 1, \dots, n$ , l'indice des individus et où  $k$  représente les individus encore à risque au temps  $t_i$ .

Pour vérifier l'hypothèse de proportionnalité des risques d'une covariable (par exemple le numéro de greffe), on peut utiliser une méthode de validation graphique. On estime les courbes de survie de chaque modalité de la covariable (1<sup>res</sup> greffes et 2<sup>es</sup> greffes) puis on trace pour les deux groupes, les courbes du logarithme de la fonction de risque cumulée  $\log(H(t))$  avec  $H(t) = -\log(S(t))$ . Si les risques sont proportionnels, les courbes doivent avoir un écart constant au cours du temps. Dans le cas contraire, l'effet de la covariable n'est pas proportionnel et le modèle de Cox n'est pas adapté. Cette approche graphique est subjective, de plus elle ne permet de tester qu'une seule variable. Il existe une approche alternative, l'analyse des résidus de Schoenfeld : la proportionnalité des risques est vérifiée lorsque la corrélation entre le temps et les résidus de Schoenfeld est proche de 0.

Le modèle de Cox multivarié permet de prendre en compte simultanément l'effet de plusieurs covariables pour expliquer la survenue d'un événement. Cela permet d'homogénéiser les groupes à comparer sur certaines covariables, notamment en "ajustant" la comparaison sur les **facteurs de confusion**. En effet, certaines covariables sont connues pour être réparties différemment selon les groupes d'intérêt mais lorsqu'il n'est pas possible de contrôler *a priori* la constitution des groupes (comme c'est le cas en transplantation où une randomisation n'est pas envisageable entre les 1<sup>res</sup> et les 2<sup>es</sup> greffes), il est nécessaire de contrôler *a posteriori* ces facteurs de confusion lors de l'analyse des données, en les forçant dans le modèle.

Le modèle de Cox peut être **stratifié** sur une variable. Il s'agit d'une solution possible lorsqu'une variable ne respecte pas l'hypothèse de proportionnalité des risques et que la mesure de son association avec la survie n'est pas nécessaire. C'est également une solution lorsque l'évaluation de l'association d'une

variable avec la survie n'est pas éthique ou interprétable (notamment pour le centre). Chaque  $k$  strate possède alors une fonction de risque de base spécifique  $h_{0k}(t)$ . En revanche, les coefficients  $\beta$  des autres variables explicatives étudiées sont communs à l'ensemble des strates.

Lorsque la proportionnalité des risques n'est pas vérifiée pour une variable, une alternative à la stratification consiste à estimer des risques différents au cours du temps en introduisant des variables temps-dépendantes. Lorsqu'une variable est temps-dépendante, il est possible de remplacer un individu par plusieurs individus "fictifs" pour chaque changement de la variable au cours du temps. En effet, le modèle de Cox ne fait pas la différence entre un individu qui rentre dans l'étude au temps 0 et qui présente l'événement à un temps  $t$  (C1) et deux individus dont l'un entre au temps 0 et est censuré à la date  $u$ ,  $0 < u < t$  (C2) et l'autre entre au temps  $u$  et présente l'événement à la date  $t$  (C3).  $P(T > u)$  étant la probabilité de ne pas avoir présenté l'événement en  $u$ , on peut écrire :

$$\begin{aligned} C1 &= \lim_{dt \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + dt)}{dt} = \lim_{dt \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + dt, T > u)}{dt} \\ &= P(T > u) \lim_{dt \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + dt | T > u)}{dt} = C2 \times C3 \end{aligned} \quad (3.6)$$

Soit c'est **la valeur** de la covariable qui change avec le temps, par exemple, le rejet aigu : alors pour chaque individu ayant fait un épisode de rejet, on crée 2 individus "fictifs" selon qu'on se situe avant ou après le rejet (tableau 3.1). Le modèle s'écrit :  $h(t|z_1(t), z_2, \dots, z_p) = h_0(t) \exp(\beta_1 z_1(t) + \beta_2 z_2 + \dots + \beta_p z_p)$

Individu	Temps début (en années)	Temps fin (en années)	Sexe	Rejet aigu	Evénement
1	0	11	0	0	0
1	11	14	0	1	0
2	0	9	1	0	0
2	9	24	1	1	1

TABLE 3.1 – Recodage des variables dont la valeur est temps-dépendante.

Soit c'est **l'effet** de la covariable qui change avec le temps, par exemple, le sexe : on suppose que l'effet du sexe est variable mais qu'il est constant dans les intervalles  $[0;7]$  et  $]7;14]$ . Alors pour chaque individu suivi plus de 7 ans, on crée 2 individus "fictifs" selon qu'on se situe avant ou après 7 ans (tableau 3.2).

Le modèle s'écrit :  $h(t|z_1, z_2, \dots, z_p) = h_0(t) \exp(\beta_1(t) z_1 + \beta_2 z_2 + \dots + \beta_p z_p)$

Individu	Temps début (en années)	Temps fin (en années)	Sexe	Sexe1 $\mathbb{1}_{\{t < 7\text{ans}\}}$	Sexe2 $\mathbb{1}_{\{t > 7\text{ans}\}}$	Evénement
1	0	7	1	1	0	0
1	7	14	1	0	1	0
2	0	7	0	0	0	0
2	7	8	0	0	0	1

TABLE 3.2 – Recodage des variables dont l'effet est temps-dépendant.

### 3.3.3 Application à la transplantation

Dans le cas de notre étude, l'événement à expliquer était **le premier des deux événements possibles entre le retour en dialyse et le décès du patient avec un greffon fonctionnel**. Le gel des données a été réalisé le 1<sup>er</sup> juin 2010. Les patients ont été suivis pendant une période maximale de 14,4 ans après la transplantation. Les courbes de survie ont été obtenues en utilisant l'estimateur de Kaplan-Meier. L'objectif était de montrer si la 2<sup>e</sup> greffe est plus à risque d'échec que la 1<sup>re</sup> en ajustant sur les facteurs de confusion définis a priori par les cliniciens (et forcés dans le modèle) : la période de greffe, le sexe et l'âge du receveur, le nombre d'incompatibilités HLA, les PRA, le traitement d'induction et la durée d'ischémie froide. Le crossmatch n'a pas été utilisé pour l'ajustement à cause du grand nombre de données manquantes.

Les risques relatifs ont été évalués en utilisant le modèle de Cox. Le modèle a été stratifié sur le centre avec une fonction de risque de base différente selon les centres. La proportionnalité des risques a été évaluée graphiquement puis vérifiée par l'analyse des résidus de Schoenfeld. Les variables ne respectant pas l'hypothèse de proportionnalité ou dont la valeur pouvait changer au cours du temps (comme le rejet aigu) ont été analysées en tant que variables dépendantes du temps [54]. L'ensemble des variables quantitatives a été recodé pour ne conserver que des variables qualitatives à 2 modalités dans les analyses. Cela permet de faciliter l'interprétation des résultats. De plus, on se soustrait de l'hypothèse de log-linéarité.

Une sélection des covariables a été faite pour permettre de proposer un modèle final : les variables significatives en analyse univariée ( $p < 0.20$ ) ont été retenues pour l'analyse multivariée (avec une procédure descendante) pour déterminer les covariables significativement et indépendamment liées à la survie ( $p < 0.05$ ). Les interactions avec le numéro de greffe ont ensuite été recherchées sur ces covariables restées dans le modèle final multivarié. En cas d'interaction significative, les termes principaux étaient forcés dans le modèle final même s'ils n'étaient pas significatifs eux-mêmes.

## 3.4 Analyse de survie relative

### 3.4.1 Principales notions

La notion de survie relative a été introduite au début des années 1940 par Berkson [55]. Deux modèles sont possibles en survie relative : le modèle additif initialement proposé par Estève [18] et le modèle multiplicatif proposé par Andersen [56]. Pour notre étude, nous avons choisi le modèle additif car il offre des interprétations plus intéressantes dans notre contexte [57, 58]. Le principe de base implique que la population observée a plus de risque d'échec que la population de référence.

La survie relative  $S_{rel}$  est définie comme le ratio entre la survie observée  $S_{obs}$  d'une population étudiée et la survie attendue  $S_{att}$  d'une population de référence. Du fait de la relation connue  $S(t) = \exp(-H(t))$ , le modèle s'interprète également en terme de risque instantané.

Le modèle s'écrit :  $S_{obs}(t) = S_{att}(t) \times S_{rel}(t) \Leftrightarrow h_{obs}(t|z) = h_{att}(t|z_{att}) + h_{rel}(t|z_{rel})$  avec :

- $h_{obs}(t)$  la fonction de risque globale observée et  $z$  l'ensemble des covariables du modèle,
- $h_{att}(t)$  la fonction de risque **attendue** dans la population de référence et  $z_{att}$  un sous-ensemble de  $z$  qui représente les covariables utilisées pour la construction de la table des risques attendus,
- $h_{rel}(t)$  la fonction de risque **relative** à la population étudiée (ou excès de risque) et  $z_{rel}$  un sous-ensemble de  $z$  qui représente les facteurs de risques liés à l'excès de risque dans la population étudiée.

Les modèles de survie relative permettent d'étudier spécifiquement l'**excès de risque** lié à la population d'étude par rapport à la population de référence. De plus, ils permettent d'étudier l'effet spécifique de variables sur cet excès de risque. L'excès de risque est défini par :  $h_{rel}(t) = h_{0,rel}(t) \exp(\beta_j z_{rel,j})$  où  $h_{0,rel}(t)$  est l'excès de risque de base et  $\exp(\beta_j)$  avec  $j = 1, \dots, p$  est le lien entre chacune des  $p$  covariables et l'excès de risque. Si la covariable  $Z_1$  est qualitative binaire,  $RR_{rel,z_1=1/z_1=0}$  représente l'excès de risque du groupe  $\{z_1 = 1\}$  par rapport au groupe  $\{z_1 = 0\}$  de subir un échec relatif à la population étudiée.

### 3.4.2 Application à la transplantation

La population des patients en 2<sup>e</sup> greffe a été comparée à une population de référence constituée par les patients en 1<sup>re</sup> greffe. On a supposé que le taux d'échec des 2<sup>es</sup> greffes était supérieur à celui des 1<sup>res</sup> et qu'il comprenait une part d'échec attendue et une part d'échec relative à la 2<sup>e</sup> greffe (figure 3.1).



FIGURE 3.1 – Principe général du modèle de survie relative.

La table d'échecs (retour en dialyse ou décès avec greffon fonctionnel) attendus des patients en 1<sup>re</sup> greffe n'existant pas, elle a dû être construite. L'ensemble des facteurs de confusion (période de greffe, sexe et âge du receveur, nombre d'incompatibilités HLA, PRA, type de traitement d'induction, durée d'ischémie

froide, âge du donneur, nombre de dialyse post-greffe, sérologie CMV, antécédents cardiaques du receveur et survenue d'au moins un épisode de rejet aigu) ainsi que le centre ont été pris en compte pour construire la table d'échecs attendus en 1<sup>re</sup> greffe. La construction en sous-groupes à partir des données de la base DIVAT n'était pas envisageable car, étant donné le grand nombre de facteurs à prendre en compte, on se serait retrouvés avec des groupes d'effectifs très petits voire nuls.

Nous avons donc choisi de faire une estimation par un modèle paramétrique ajusté sur l'ensemble des covariables de confusion. L'inconvénient des modèles paramétriques de type Weibull ou Exponentiel est qu'ils supposent une forme particulière des distributions et la proportionnalité des risques. Afin de s'affranchir de cette contrainte, nous avons choisi d'estimer la fonction de risque de base par des fonctions constantes par intervalle. A partir de 4 intervalles [0-30 jours], [30-90 jours], [90jours-1an] et plus d'1 an, nous avons obtenu globalement une estimation de la survie en 1<sup>re</sup> greffe très acceptable (figure 3.2).

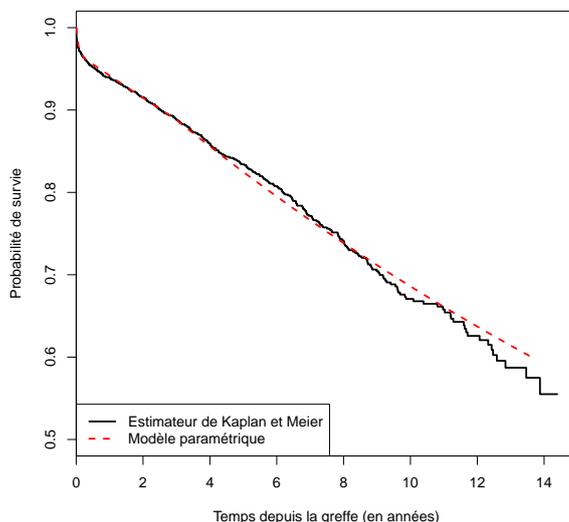


FIGURE 3.2 – Estimation paramétrique de la survie des 1<sup>res</sup> greffes.

Pour l'estimation de la survie relative, on a utilisé l'algorithme EM (Expectation-maximisation) qui permet de ne pas estimer la fonction de risque de base de la partie relative  $h_{0,rel}(t)$ . Le principe était le même qu'avec le modèle de Cox, les variables significatives en analyse univariée ( $p < 0.20$ ) seraient retenues pour l'analyse multivariée afin de déterminer les covariables significativement liées à la survie ( $p < 0.05$ ), la proportionnalité des risques étant évaluée en utilisant la méthode décrite par Stare [59].

L'ensemble des analyses a été réalisé à l'aide du logiciel R version 2.9.2. Le seuil de signification statistique choisi était de 5%. Le modèle de Cox a été estimé à l'aide du package "survival" et le modèle de survie relative a été estimé à l'aide du package "relsurv" [60] et de la fonction "rsadd".

# 4 RÉSULTATS

## 4.1 Analyses descriptives

### 4.1.1 Caractéristiques générales de l'échantillon

Les caractéristiques démographiques des patients au moment de la transplantation sont résumées dans le tableau 4.1. Sur les 4124 transplantations, 56,9% ont été réalisées après 2005. Trente-huit pourcent (37,8%) des patients étaient âgés de plus de 55 ans au moment de la greffe et 61,0% étaient des hommes. Huit pourcent (7,8%) des patients avaient un IMC supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup> et 8,5% étaient diabétiques. La maladie initiale à l'origine de leur insuffisance rénale terminale était récidivante pour 35,1% des patients. Sur le plan cardio-vasculaire, 76,8% des receveurs avaient une hypertension artérielle, 31,0% avaient une maladie cardiaque et 10,9% avaient une maladie vasculaire. Sept pourcent (6,7%) avaient une hépatite B ou C prouvée, 6,9% avaient déclaré au moins une malignité et 18,2% avaient un antécédent médical ou chirurgical urologique. Concernant leur statut sérologique, la quasi-totalité des patients (96,0%) étaient positifs à l'EBV, 60,5% étaient positifs au CMV et 0,7% étaient infectés par le VIH.

Trente-sept pourcent (37,2%) des patients ont reçu un rein de donneur de plus de 55 ans. Cinquante-huit pourcent (57,6%) des greffons étaient de donneurs de sexe masculin, 89,2% étaient de donneurs décédés et environ la moitié des greffons (50,3%) venaient de donneurs décédés de cause cérébro-vasculaire. Douze pourcent (12,2%) des donneurs présentaient une créatinine sérique supérieure à 133  $\mu\text{mol/l}$  avant leur décès. Concernant leur statut sérologique, 93,0% étaient positifs à l'EBV et 51,4% au CMV. Sur le plan immunologique, 12,5% des receveurs présentaient 5 ou 6 incompatibilités HLA avec leurs donneurs, 40,5% avaient des PRA détectables en pré-transplantation et, au moment de la greffe, les receveurs présentaient un crossmatch positif contre le greffon dans 7,7% des cas vis à vis des cellules B et dans 3,8% des cas vis à vis des cellules T. La proportion de patients greffés après un temps d'ischémie froide de plus de 36 heures était de 8,1%, et pour 33,3% des patients, le retard à la reprise de fonction du greffon a entraîné le recours à au moins une dialyse post-transplantation.

Enfin, concernant les traitements, 42,4% des transplantés ont reçu une induction par traitement déplétant. En entretien, la quasi-totalité des patients (97,6%) a reçu un traitement de la première famille, et 92,6%

ont reçu un traitement de la deuxième famille.

Variables	Valeurs manquantes Effectif (%)	Total (N = 4124) Effectif (%)	1 <sup>re</sup> greffes (N = 3351) Effectif (%)	2 <sup>e</sup> greffes (N = 773) Effectif (%)
<b>CENTRE</b>				
Montpellier	0 (0.0%)	711 (17.2%)	593 (17.7%)	118 (15.3%)
Nantes	0 (0.0%)	1431 (34.7%)	1081 (32.3%)	350 (45.3%)
Paris Necker	0 (0.0%)	1256 (30.5%)	1053 (31.4%)	203 (26.3%)
Toulouse	0 (0.0%)	726 (17.6%)	624 (18.6%)	102 (13.2%)
<b>RELATIVES AU RECEVEUR</b>				
Sexe masculin	0 (0.0%)	2514 (61.0%)	2061 (61.5%)	453 (58.6%)
Age ≥ 55 ans	0 (0.0%)	1558 (37.8%)	1328 (39.6%)	230 (29.8%)
Maladie initiale récidivante	15 (0.4%)	1443 (35.1%)	1103 (33.0%)	340 (44.3%)
Antécédent de diabète	0 (0.0%)	351 (8.5%)	307 (9.2%)	44 (5.7%)
Antécédent néoplasique	0 (0.0%)	286 (6.9%)	198 (5.9%)	88 (11.4%)
Antécédent urologique	0 (0.0%)	749 (18.2%)	548 (16.4%)	201 (26.0%)
Antécédent d'hépatite B ou C	0 (0.0%)	275 (6.7%)	167 (5.0%)	108 (14.0%)
Antécédent d'HTA	0 (0.0%)	3167 (76.8%)	2571 (76.7%)	596 (77.1%)
Antécédent vasculaire	0 (0.0%)	448 (10.9%)	347 (10.4%)	101 (13.1%)
Antécédent cardiaque	0 (0.0%)	1277 (31.0%)	997 (29.8%)	280 (36.2%)
IMC ≥ 30 kg.m <sup>-2</sup>	71 (1.7%)	318 (7.8%)	279 (8.5%)	39 (5.1%)
PRA (b ou t) détectables	363 (8.8%)	1522 (40.5%)	926 (30.3%)	596 (84.4%)
Sérologie EBV positive	189 (4.6%)	3777 (96.0%)	3051 (95.6%)	726 (97.6%)
Sérologie CMV positive	61 (1.5%)	2457 (60.5%)	1932 (58.6%)	525 (68.4%)
Sérologie HIV positive	78 (1.9%)	30 (0.7%)	27 (0.8%)	3 (0.4%)
<b>RELATIVES AU DONNEUR</b>				
Sexe masculin	47 (1.1%)	2350 (57.6%)	1895 (57.1%)	455 (59.8%)
Age ≥ 55 ans	26 (0.6%)	1524 (37.2%)	1271 (38.2%)	253 (32.9%)
Décès de cause cérébro-vasculaire	259 (6.3%)	1943 (50.3%)	1580 (50.5%)	363 (49.5%)
Créatinine ≥ 133 μmol/l	152 (3.7%)	484 (12.2%)	398 (12.3%)	86 (11.6%)
Sérologie EBV positive	632 (15.3%)	3249 (93.0%)	2637 (93.2%)	612 (92.4%)
Sérologie CMV positive	38 (0.9%)	2100 (51.4%)	1718 (51.7%)	382 (50.1%)
<b>RELATIVES A LA GREFFE</b>				
Greffe avant 2005	0 (0.0%)	1776 (43.1%)	1459 (43.5%)	317 (41.0%)
Donneur décédé	13 (0.3%)	3667 (89.2%)	2957 (88.5%)	710 (92.1%)
Incompatibilités HLA > 4	121 (2.9%)	502 (12.5%)	461 (14.2%)	41 (5.5%)
Crossmatch b positif	1630 (39.5%)	193 (7.7%)	93 (4.9%)	100 (16.7%)
Crossmatch t positif	1610 (39.0%)	95 (3.8%)	55 (2.9%)	40 (6.6%)
Ischémie froide ≥ 36h	71 (1.7%)	330 (8.1%)	262 (8.0%)	68 (8.9%)
Au moins une dialyse post-greffe	106 (2.6%)	1338 (33.3%)	1042 (31.9%)	296 (39.4%)
<b>TRAITEMENTS</b>				
Traitement d'induction déplétant	78 (1.9%)	1715 (42.4%)	1119 (34.1%)	596 (77.9%)
Traitement d'entretien de 1 <sup>re</sup> famille	0 (0.0%)	4024 (97.6%)	3271 (97.6%)	753 (97.4%)
Traitement d'entretien de 2 <sup>e</sup> famille	0 (0.0%)	3818 (92.6%)	3062 (91.4%)	756 (97.8%)

TABLE 4.1 – Caractéristiques démographiques des patients, le jour de la transplantation (N=4583).

#### 4.1.2 Description des patients selon le numéro de greffe

Les caractéristiques démographiques des patients selon le numéro de greffe sont résumées dans le tableau 4.1. Dix-neuf pourcent (18,7%) des transplantations étaient des secondes greffes. La proportion de 2<sup>es</sup> greffes n'était pas équivalente selon le centre. Beaucoup de caractéristiques étaient identiques entre les 1<sup>res</sup> et les 2<sup>es</sup> greffes cependant on pouvait noter quelques différences.

Il apparaît que les receveurs de 2<sup>e</sup> greffe comportaient moins de patients âgés et moins d'obèses. Ils étaient

globalement moins diabétiques et présentaient moins d'incompatibilités HLA. En revanche, il semble qu'ils étaient plus nombreux à avoir une maladie initiale récidivante, un antécédent cardiaque, un antécédent de néoplasie, un antécédent urologique ou une hépatite avérée. Même si les patients greffés n'apparaissent pas plus nombreux à avoir eu une ischémie froide prolongée, ils étaient plus nombreux à bénéficier d'au moins une dialyse post-greffe, par rapport aux 1<sup>res</sup> greffes. Les receveurs de 2<sup>e</sup> greffe étaient assez logiquement plus immunisés que les 1<sup>re</sup> greffes avec plus de PRA détectables et plus de crossmatchs positifs (B et T) contre le greffon.

Concernant les traitements, les greffés ont reçu plus de traitements déplétants en induction et plus de traitements de la deuxième famille en entretien par rapport aux 1<sup>res</sup> greffes. Ces derniers aspects sont à mettre directement en lien avec les habitudes de prescription des néphrologues selon le numéro de greffe.

## 4.2 Analyses de survie

Au cours du suivi, 82,2% des patients transplantés ont été censurés (événement non survenu à la date de point ou à la date des dernières nouvelles), 12,1% sont retournés en dialyse et 5,7% sont décédés. Le temps de participation moyen était de 4,2 ans, il n'était pas différent entre les 1<sup>res</sup> et 2<sup>es</sup> greffes (respectivement 4,18 et 4,08,  $p = 0,5599$ ). Avec l'estimateur de Kaplan-Meier (figure 4.1), l'estimation de la fonction de survie sans échec à 14 ans (dernier événement enregistré) était de 53,8%. La survie à 10 ans est plus informative car la taille des échantillons est plus grande, de plus elle constitue un temps de référence en transplantation : la survie sans échec à 10 ans était de 65% (67% en 1<sup>re</sup> greffe et 58% en 2<sup>e</sup> greffe).

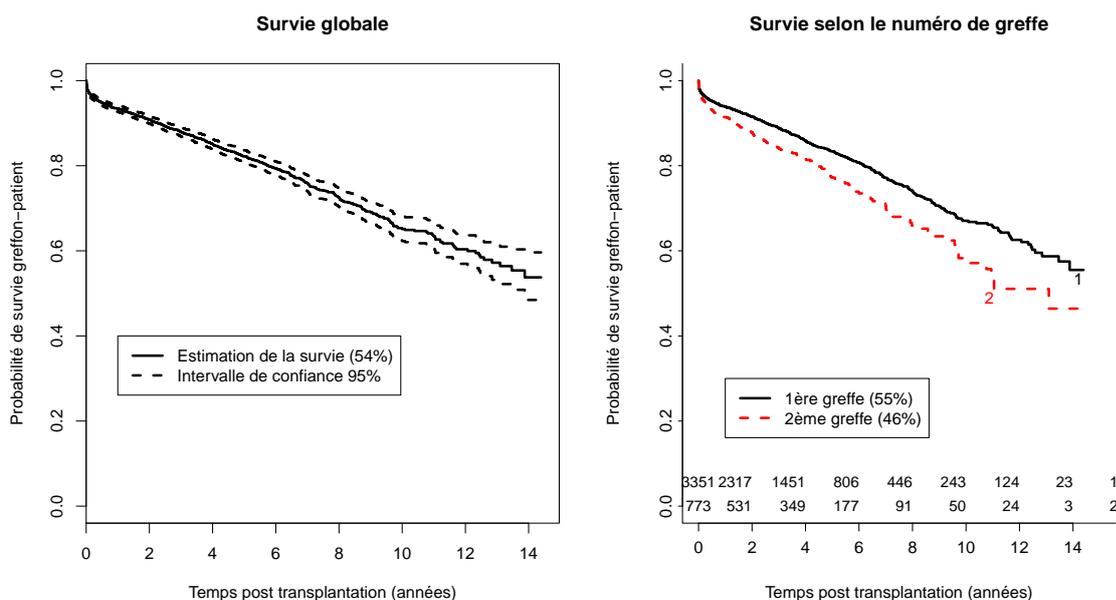


FIGURE 4.1 – Estimation non paramétrique de la survie globale et selon le numéro de greffe.

### 4.2.1 Analyses univariées

La survie selon le numéro de la greffe, estimée par une approche non-paramétrique, est également représentée sur la figure 4.1 avec les effectifs de chacun des groupes. Etant donnée la petite taille du groupe des 2<sup>es</sup> greffes à partir d'un certain temps de suivi, on ne pouvait interpréter l'allure des courbes que sur les 10 premières années post-greffe. On note que sur toute cette durée, la survie des 2<sup>es</sup> greffes était toujours inférieure à celle des 1<sup>res</sup> greffes ( $p = 0,0002$  par test du log-rank), cependant l'écart semblait stable au cours du temps. Cette proportionnalité des risques était confirmée par l'analyse des résidus ( $p = 0,6330$ ).

Les analyses par un modèle de Cox univarié sur l'ensemble des covariables ont révélé 21 facteurs de risque potentiels incluant :

- chez le receveur : un âge supérieur à 55 ans, la présence d'une obésité, d'un antécédent de diabète ou de néoplasie, d'un antécédent cardiaque (ATC) ou vasculaire, de PRA détectables, une sérologie CMV positive et la survenue d'un épisode de rejet aigu,
- chez le donneur : le sexe féminin, l'âge supérieur à 55 ans, un décès de cause cérébro-vasculaire, une créatininémie supérieure à  $133 \mu\text{mol/l}$  et une sérologie CMV positive,
- et concernant la greffe : une seconde greffe, une greffe avant 2005, un greffon de donneur décédé, au moins 5 incompatibilités HLA, une ischémie froide > 36 heures, le recours à au moins une dialyse en post-greffe et un traitement d'induction déplétant.

Le détail de ces analyses est donné dans le tableau 1 en annexe.

La proportionnalité des risques en univarié était vérifiée pour la plupart des variables excepté pour les ATC ( $p = 0,0167$ ), le rejet ( $p = 0,0049$ ), le nombre de dialyse post-greffe ( $p = 0,0272$ ) et l'âge du donneur ( $p = 0,0402$ ). Elle était également "limite" pour la variable ischémie froide ( $p = 0,1380$ ). Les courbes de proportionnalité des risques selon ces variables sont présentées en annexe sur la figure 2. La variable rejet était d'emblée intégrée en tant que variable dont la valeur dépend du temps. A cette caractéristique, s'ajoutait un effet du rejet différent selon le temps. La variable rejet étant déjà temps-dépendante par sa valeur, il aurait été difficile d'intégrer en plus son effet dépendant du temps. Nous avons donc choisi de ne pas en tenir compte. Concernant le nombre de dialyse post-greffe, la non-proportionnalité n'était pas évidente graphiquement (figure 2 en annexe).

En regardant l'allure des courbes  $\log(-\log(S(t)))$  pour les antécédents cardiaques (figure 2 en annexe), on constatait l'existence de risques différents selon qu'on se situait avant ou après environ 7 ans de suivi post-greffe. Plusieurs dates (6, 7 et 8 ans) ont été testées pour fixer les 2 intervalles, le critère de choix était le maximum de vraisemblance : il a confirmé un effet différent des ATC avant et après 7 ans post-greffe. C'est cette non-proportionnalité qui a été prise en compte dans la modélisation multivariée.

## 4.2.2 Analyses multivariées

Le modèle de Cox multivarié a été déterminé sur les 3460 patients ayant des données complètes pour l'ensemble des covariables du modèle : 2813 (81.3%) étaient des 1<sup>res</sup> greffes et 647 (18.7%) des 2<sup>es</sup> greffes, respectant ainsi les proportions de la cohorte complète. Les analyses ont révélé 10 facteurs de risque potentiels d'échec de la greffe, incluant : la période de greffe < 2005 (RR = 1,25, p = 0,0447), l'âge du receveur > 55 ans (RR = 1,54, p < 0,0001), les PRA détectables (RR = 1,29, p = 0,0103), l'ischémie froide  $\geq$  36h (RR = 1,89, p = 0,0134), l'âge du donneur > 55 ans (RR = 1,32, p = 0,0042), la dialyse en post-greffe (RR = 1,59, p < 0,0001), la sérologie CMV positive du donneur (RR = 1,20, p = 0,0301), la présence chez le receveur d'un antécédent vasculaire (RR = 1,39, p = 0,0054) ou d'un ATC à partir de la 7<sup>e</sup> année post-greffe (RR = 2,45, p < 0,0001) et la survenue d'un rejet aigu (RR = 2,25, p < 0,0001). Le risque lié aux ATC dans les 7 premières années de suivi semblait plus faible (RR = 1,19, p = 0,0786).

A partir du modèle multivarié, il a été montré que l'effet ajusté de l'ischémie froide n'était pas constant au cours du temps (p = 0,0360). Comme le montre la figure 2 (annexe), nous avons choisi de modéliser cette non-proportionnalité en respectant un risque constant sur deux intervalles : avant et après 7 ans de suivi post-greffe. Après 7 ans de greffe, les patients ayant eu plus de 36h d'ischémie froide ont presque 2 fois plus de risque d'échec que ceux ayant eu moins de 36h d'ischémie (p = 0,0134). Les résultats sont présentés dans le tableau 4.2. Selon ce modèle, ajusté sur l'ensemble des facteurs de confusion, nous ne pouvons pas montrer que les 2<sup>es</sup> greffes apparaissaient plus à risque d'échec que les 1<sup>res</sup> greffes.

Variable	Risque Relatif	IC à 95%	Valeur de p
Numéro de greffe (2 / 1)	1.18	0.92 - 1.50	0.1872
Période de greffe (< 2005 / $\geq$ 2005)	1.25	1.01 - 1.56	0.0447
Age du receveur ( $\geq$ 55 ans / < 55 ans)	1.54	1.27 - 1.86	< 0.0001
Sexe du receveur (hommes / femmes)	0.93	0.78 - 1.10	0.3829
Nombre d'incompatibilités HLA (> 4 / $\leq$ 4)	1.17	0.92 - 1.47	0.1984
Traitement d'induction (déplétant / aucun ou non déplétant)	1.08	0.89 - 1.32	0.4402
PRA détectables (oui / non)	1.29	1.06 - 1.56	0.0103
Durée d'ischémie froide avant 7 ans ( $\geq$ 36h / < 36h)	1.01	0.76 - 1.34	0.9422
Durée d'ischémie froide après 7 ans ( $\geq$ 36h / < 36h)	1.89	1.14 - 3.13	0.0134
Age du donneur ( $\geq$ 55 ans / < 55 ans)	1.32	1.09 - 1.59	0.0042
Dialyse post-greffe (oui / non)	1.59	1.34 - 1.88	< 0.0001
Sérologie CMV donneur (positive / négative)	1.20	1.02 - 1.42	0.0301
Antécédent vasculaire (oui / non)	1.39	1.10 - 1.75	0.0054
Antécédent cardiaque avant 7 ans (oui / non)	1.19	0.98 - 1.43	0.0786
Antécédent cardiaque après 7 ans (oui / non)	2.45	1.58 - 3.81	< 0.0001
Episode de rejet aigu (oui / non)	2.25	1.84 - 2.76	< 0.0001

TABLE 4.2 – Analyses de survie par un modèle de Cox multivarié sans interaction (N=3460).

Un modèle sans les PRA a été testé, le numéro de greffe devenait alors significatif, avec une modification de son coefficient de 75%. Les PRA sont un facteur de confusion majeur, en effet ils étaient détectables chez 84% des 2<sup>es</sup> greffes contre 30% des 1<sup>res</sup> greffes et étaient très significatifs en univarié (p < 0,0001).

Les interactions ont été testées entre le numéro de greffe et les autres covariables. Deux interactions étaient significatives (le numéro de greffe avec l'âge du donneur et avec les ATC) faisant apparaître un risque d'échec des 2<sup>es</sup> greffes significativement différent de celui des 1<sup>res</sup> greffes dans 2 sous-groupes :

– un excès de risque d'échec chez les receveurs sans ATC et ayant reçu un greffon de donneur jeune :

$$RR_{G_2(N=343)/G_1(N=1518)} = 1.70 [1.25 - 2.32], p = 0.0008,$$

– une diminution du risque d'échec chez les receveurs avec ATC et ayant reçu un greffon de donneur âgé, uniquement dans les 7 premières années de suivi :  $RR_{G_2(N=13)/G_1(N=50)} = 0.61 [0.39 - 0.97], p = 0.0352.$

Les résultats de ce modèle final sont présentés dans le tableau 4.3. Nous avons choisi de représenter le risque relatif lié au numéro de la greffe en fonction des sous-groupes d'âge du donneur et d'ATC.

Variable	Risque Relatif	IC à 95%	Valeur de p
Numéro de greffe (2 / 1)	1.70	[1.25 - 2.32]	<b>0.0008</b>
Période de greffe (< 2005 / ≥ 2005)	1.22	0.98 - 1.52	0.0717
Age du receveur (≥ 55 ans / < 55 ans)	1.51	1.25 - 1.84	<b>&lt; 0.0001</b>
Sexe du receveur (hommes / femmes)	0.93	0.78 - 1.10	0.3927
Nombre d'incompatibilités HLA (> 4 / ≤ 4)	1.17	0.92 - 1.47	0.1966
Traitement d'induction (déplétant / aucun ou non déplétant)	1.08	0.89 - 1.32	0.4452
PRA détectables (oui / non)	1.29	1.06 - 1.57	<b>0.0098</b>
Durée d'ischémie froide avant 7 ans (≥ 36h / < 36h)	1.02	0.77 - 1.35	0.9133
Durée d'ischémie froide après 7 ans (≥ 36h / < 36h)	1.95	1.17 - 3.27	<b>0.0110</b>
Age du donneur (≥ 55 ans / < 55 ans)	2.56	1.47 - 4.46	<b>0.0007</b>
Dialyse post-greffe (oui / non)	1.58	1.33 - 1.88	<b>&lt; 0.0001</b>
Sérologie CMV du donneur (positive / négative)	1.21	1.02 - 1.43	<b>0.0262</b>
Antécédent vasculaire (oui / non)	1.42	1.13 - 1.79	<b>0.0026</b>
Antécédent cardiaque avant 7 ans (oui / non)	2.15	1.22 - 3.78	<b>0.0078</b>
Antécédent cardiaque après 7 ans (oui / non)	3.14	1.12 - 8.84	<b>0.0302</b>
Rejet aigu (oui / non)	2.23	1.82 - 2.73	<b>&lt; 0.0001</b>
Numéro de greffe (2 / 1) :			
- Donneur < 55 ans, receveur sans ATC	1.70	1.25 - 2.32	<b>0.0008</b>
- Donneur < 55 ans, receveur avec ATC, avant 7 ans de suivi	1.06	0.70 - 1.60	0.7980
- Donneur < 55 ans, receveur avec ATC, après 7 ans de suivi	1.39	0.66 - 2.90	0.3862
- Donneur ≥ 55 ans, receveur sans ATC	0.98	0.64 - 1.51	0.9417
- Donneur ≥ 55 ans, receveur avec ATC, avant 7 ans de suivi	0.61	0.39 - 0.97	<b>0.0352</b>
- Donneur ≥ 55 ans, receveur avec ATC, après 7 ans de suivi	0.80	0.36 - 1.77	0.5826

TABLE 4.3 – Analyses de survie par un modèle de Cox multivarié avec interactions.

### 4.3 Analyses de survie relative

La table des risques d'échecs attendus a été construite à partir des données des 1<sup>res</sup> greffes en fonction de l'ensemble des déterminants précédemment identifiés (durée d'ischémie, âge du donneur, sérologie CMV, temps d'épisode de rejet aigu, ..., et centre hospitalier). L'analyse de survie relative retrouvait une survie observée en 2<sup>e</sup> greffe très peu différente de la survie attendue d'un échantillon comparable qui serait composé de 1<sup>res</sup> greffes. Les courbes de survie observée, attendue et relative sont représentées sur la figure 4.2. Elles font apparaître un excès de risque d'échec lié à la 2<sup>e</sup> greffe de l'ordre de 2%. Autrement dit 98% des patients en 2<sup>e</sup> greffe sont estimés comme sans échec lié spécifiquement à la 2<sup>e</sup> greffe.

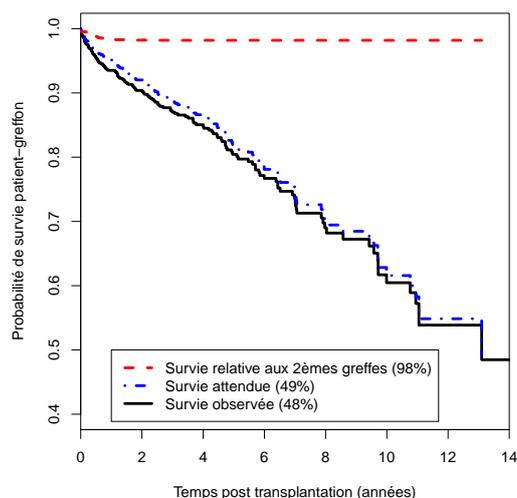


FIGURE 4.2 – Courbes de survie observée, attendue et relative aux 2èmes greffes.

L'objectif de cette analyse était de mettre en évidence les facteurs de risque associés à l'excès de risque en 2<sup>e</sup> greffe (après avoir ôté la part d'échecs attendus). Cependant, étant donné le très faible excès de risque, la recherche des éventuels facteurs de risque (avec détermination des  $\beta_{j,rel}$ ) n'était pas envisageable. Nous nous sommes donc arrêté à une approche en sous-groupes : nous avons cherché à déterminer si le faible excès de risque des 2<sup>es</sup> greffes pouvait varier en fonction de l'âge du donneur et des antécédents cardiaques, les 2 variables impliquées dans les interactions avec le numéro de greffe dans le modèle de Cox. Dans les 2 cas, on ne retrouvait qu'une très faible différence du risque d'échec relatif à la 2<sup>e</sup> greffe dans les sous-groupes considérés (figure 4.3).

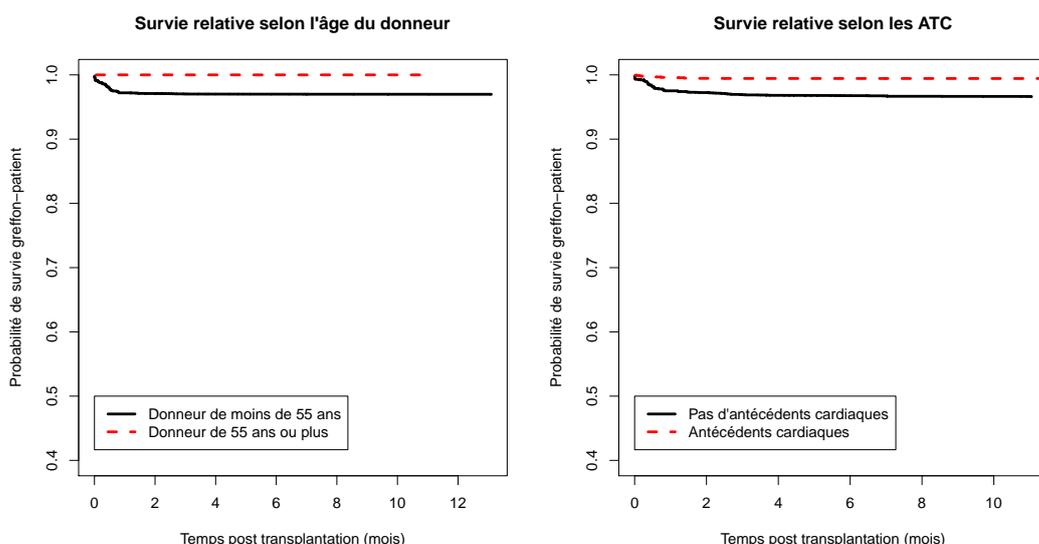


FIGURE 4.3 – Courbes de survie relative à la 2ème greffe selon l'âge du donneur et les ATC.

# 5 DISCUSSION ET PERSPECTIVES

## 5.1 Discussion générale

Dans le contexte actuel d'augmentation des demandes de greffons et de pénurie d'organes, il est déterminant d'évaluer le devenir des patients greffés rénaux une seconde fois. A notre connaissance, aucune étude ne permet actuellement de distinguer l'excès de risque spécifiquement lié à la retransplantation de celui lié à toutes les autres causes. Toutes les études publiées à ce jour sur la retransplantation ont étudié le risque global d'échec (décès et/ou retour en dialyse) indépendamment du numéro de greffe. Dans cette étude, nous utilisons une approche originale avec la survie relative. Elle permet d'identifier l'excès de risque d'échec spécifiquement lié à la retransplantation (seules les 2<sup>es</sup> greffes étaient considérées).

Les données analysées sont issues d'une cohorte de 4124 greffés rénaux, transplantés entre 1996 et 2010 dans quatre centres français. 773 étaient greffés une seconde fois. Nous nous sommes intéressés à la survie patient-greffe, c'est à dire au délai entre la greffe et le premier des deux événements possibles entre le retour en dialyse et le décès du patient avec un greffe fonctionnel. Comparés aux receveurs en 1<sup>re</sup> greffe, les patients retransplantés étaient plus immunisés, ce qui explique qu'ils étaient plus nombreux à recevoir une induction déplétante. Cela est aussi décrit dans la littérature [10, 35]. Parmi les autres caractéristiques qui distinguent les patients en 2<sup>e</sup> greffe, on peut noter qu'ils étaient plus nombreux à avoir nécessité le recours à au moins une dialyse post-greffe.

Une première analyse non paramétrique de la survie globale a permis d'estimer que 65% des patients bénéficiant d'une 1<sup>re</sup> ou d'une 2<sup>e</sup> greffe, étaient vivants et non retournés en dialyse à 10 ans. Ils étaient environ 54% à 14 ans. En analysant les survies brutes, on trouvait qu'à 10 ans 67% des patients en 1<sup>re</sup> greffe et 58% des patients en 2<sup>e</sup> greffe n'avaient pas eu d'échec. L'analyse non paramétrique montrait que les 2<sup>es</sup> greffes étaient significativement plus à risque d'échec que les 1<sup>ères</sup> greffes. La même observation est constamment reportée dans la littérature en l'absence d'ajustement sur les facteurs de confusion [61, 4]. Ainsi la retransplantation était historiquement associée à moins bon pronostic que la 1<sup>re</sup> greffe [8, 9], mais des publications récentes sont venues contredire cette hypothèse en indiquant que, lorsque l'analyse est ajustée sur les facteurs de confusion, la survie des patients et celle des greffons ne seraient pas différentes entre les 1<sup>res</sup> et les 2<sup>es</sup> greffes [11, 12, 6]. Ces derniers résultats sont confirmés par notre étude. En ef-

fet, après ajustement sur les facteurs de confusion (période de greffe, sexe et âge du receveur, nombre d'incompatibilités HLA, type de traitement d'induction, durée d'ischémie froide, PRA, âge du donneur, dialyse post-greffe, sérologie CMV du donneur, antécédents cardiaques et vasculaires du receveur et épisode de rejet aigu) et stratification sur le centre, l'analyse par un modèle de Cox multivarié n'a pas permis de montrer que le risque d'échec des 2<sup>es</sup> greffes était significativement supérieur à celui des 1<sup>res</sup> greffes ( $p = 0.1872$ ). Ce résultat s'explique assez simplement par le fait que la plupart des facteurs évoqués pour expliquer le plus mauvais pronostic des 2<sup>es</sup> greffes (l'immunosuppression initiale, la survenue d'épisodes de rejet aigu [15] ou l'immunisation [13]) ont tous été pris en compte.

L'introduction d'interactions dans ce modèle multivarié faisait apparaître un excès de risque d'échec des 2<sup>es</sup> greffes par rapport aux 1<sup>res</sup> greffes chez les receveurs sans ATC et ayant reçu un greffon de donneur jeune. A l'inverse, une diminution du risque d'échec des 2<sup>es</sup> greffes par rapport aux 1<sup>res</sup> greffes a été relevée chez les receveurs avec des ATC et ayant reçu un greffon de donneur âgé mais uniquement pendant les 7 premières années de suivi post-greffe. Ces résultats sont à prendre avec une certaine mesure. D'une part il est difficile de trouver une raison cliniquement pertinente pour expliquer ces interactions. D'autre part, ils ne concernent que des sous-catégories dont certaines ont de très faibles effectifs (par exemple, seuls 13 patients en 2<sup>e</sup> greffe, suivis plus de 7 ans, avaient des ATC et un greffon de donneur âgé). Cependant, ces résultats pourraient laisser supposer l'existence, dans la pratique clinique, d'un biais de sélection des candidats à une 2<sup>e</sup> greffe, qui ferait par exemple que les patients en 2<sup>e</sup> greffe qui reçoivent des greffons plus "à risque" sont hypersélectionnés et sont moins susceptibles d'évoluer vers un échec.

Avec notre seconde approche, nous avons exploré le risque d'échec relatif aux 2<sup>es</sup> greffes. La méthode consiste à supprimer la part d'échecs attendus en 1<sup>re</sup> greffe et ne retenir indirectement que l'excès de risque en 2<sup>e</sup> greffe. La survie observée étant très peu différente de la survie attendue (déterminée à partir d'un échantillon comparable de 1<sup>res</sup> greffes), l'analyse a fait apparaître un très faible excès de risque d'échecs relatif à la 2<sup>e</sup> greffe, de l'ordre de 2%, ne permettant pas d'explorer les éventuels facteurs de risque. Ceci souligne bien la fragilité des interactions mises en évidence par le modèle de Cox : elles concernent des sous-groupes de faibles effectifs et un risque très faible. De plus, on peut rappeler qu'avec le modèle de Cox, tous les décès sont considérés comme liés à la greffe, or on sait qu'une partie de la mortalité observée est indépendante de la greffe. On se soustrait de cette hypothèse avec la survie relative.

Nous avons souhaité renouveler l'analyse de survie relative mais cette fois en ne prenant pas en compte le rejet pour la construction de la table d'échecs attendus. Plusieurs raisons justifient ce choix. D'abord, le rejet n'est pas fixé en pré-greffe. Ensuite, il a été montré que la réduction du taux de rejets aigus contribuait à diminuer le taux d'échecs de greffe par rejet chronique [62] et que l'effet du rejet aigu était délétère sur la survie du greffon en retransplantation [10, 15]. Enfin, les épisodes de rejet aigu pourrait

être plus fréquents en 2<sup>e</sup> greffe. Cette hypothèse devra être confirmée par l'analyse ajustée de la "survie du rejet" des 2<sup>es</sup> greffes comparativement aux 1<sup>res</sup> greffes. Seules les courbes de "survie du rejet" brutes (sans ajustement) sont présentées figure 5.1. L'écart conséquent constaté sur les estimations brutes de survie entre les 1<sup>res</sup> et les 2<sup>es</sup> greffes pourrait donc être expliqué par une plus grande incidence ou une plus forte agressivité des rejets aigus en 2<sup>e</sup> greffe.

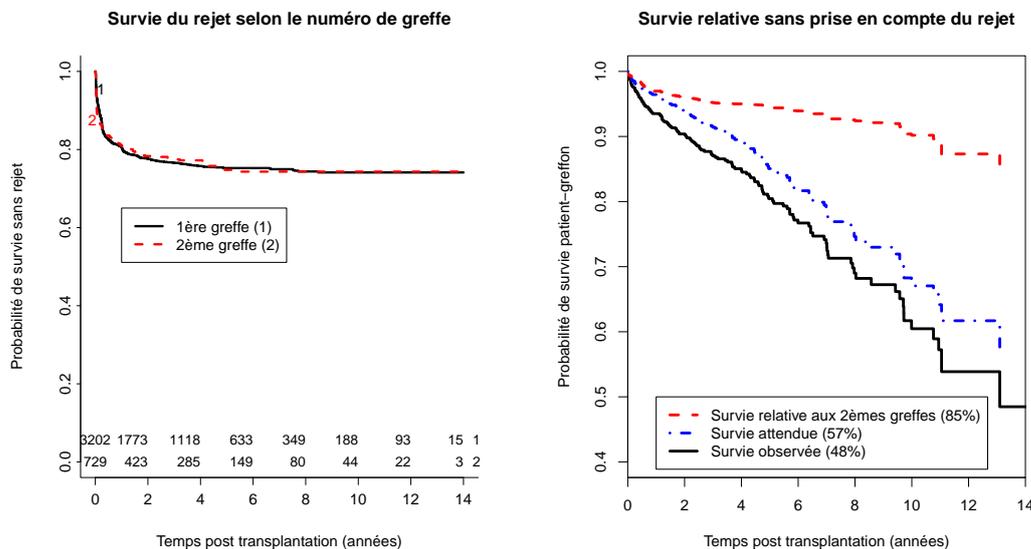


FIGURE 5.1 – "Survie du rejet" selon le numéro de greffe et survie relative sans prise en compte du rejet.

Comme l'indique la figure 5.1, sans ajustement sur les épisodes de rejet aigu, la survie attendue semble plus élevée que la survie observée. Ceci renforce l'hypothèse qu'une part de l'excès de risque observé en 2<sup>e</sup> greffe serait due aux épisodes de rejet aigu plus fréquents (ou plus agressifs) en 2<sup>e</sup> qu'en 1<sup>re</sup> greffe.

## 5.2 Limites et perspectives

D'un point de vue méthodologique, quelques limites sont à signaler. Tout d'abord, on aurait gagné en puissance si on avait analysé plus de secondes greffes (par rapport aux premières) et si on avait eu moins de données manquantes. Ce problème des données manquantes est justement important concernant les PRA alors qu'il s'agit d'un paramètre de confusion central dans la comparaison de la survie des 1<sup>res</sup> et des 2<sup>es</sup> greffes. Ensuite, la caractérisation des PRA en détectable ou non détectable est difficilement acceptable, parce qu'elle ne permet pas de distinguer l'hyperimmunisation (dont on suspecte l'impact sur la survie) mais également parce que les méthodes de détection des PRA et leurs niveaux de sensibilité n'ont cessé d'évoluer depuis 10 ans et ne sont pas uniformisées sur les centres. La survie relative présente l'avantage de limiter cette difficulté puisqu'elle compare explicitement des patients greffés sur la même période, dans

un même centre et avec le même niveau de PRA relatif. Enfin, seules les 2<sup>es</sup> greffes étaient considérées. Le choix de ne pas inclure les 3<sup>es</sup> greffes (et plus) est justifié par le fait que ces greffes itératives sont relativement rares et ne permettent pas de constituer des échantillons d'effectifs suffisants.

Pour réaliser notre analyse de survie, nous avons été contraints de faire des choix parmi l'ensemble des 300 variables proposées sur la base de données. Ce choix a été réfléchi en fonction des facteurs les plus souvent cités dans les publications internationales sur les retransplantations mais il a parfois aussi été imposé à cause du trop grand nombre de données manquantes (pour le crossmatch par exemple). Il faut signaler également que l'évaluation de l'impact des traitements sur la survie, reste toujours difficile, d'abord parce que les stratégies thérapeutiques évoluent constamment et que cette évolution est faussement lissée par la survie, ensuite parce que le choix des traitements par le praticien n'est jamais indépendant du patient.

Pour l'analyse de survie relative, certaines variables spécifiques des 2<sup>es</sup> greffes auraient pu être intéressantes à analyser, notamment la durée de survie du 1<sup>er</sup> greffon ou le temps entre les 2 greffes. Car contrairement au modèle de Cox qui impose d'avoir des groupes comparables, le modèle de survie relative permet de prendre en compte des variables propres à la population étudiée. Cet avantage est particulièrement intéressant pour l'étude des secondes greffes. Le problème aujourd'hui est que ces données ne sont pas toujours disponibles (si un patient a changé de centre par exemple). Un des inconvénients de notre modèle est qu'il nous a obligé à modéliser la table d'échecs attendus (contrairement aux tables de mortalité qui sont observationnelles) et donc à ajouter une part d'hypothèse. Cette modélisation est acceptable globalement mais on ne peut pas chercher à interpréter sa forme notamment sur les premiers mois post-greffe où le risque varie beaucoup. Enfin, la dialyse post-greffe n'est pas une variable pré-greffe proprement dite. Ainsi, on peut s'interroger sur la nécessité d'ajustement sur cette variable. Nous allons donc reprendre les analyses en testant la pertinence d'ajustement uniquement sur les paramètres pré-greffes stricts.

En conclusion, outre l'avantage de surmonter certaines limites du modèle de Cox, l'approche de survie relative était tout à fait originale dans cette problématique des secondes greffes. En effet, la survie relative est habituellement utilisée pour étudier la mortalité relative d'une population de malades à partir de tables de mortalité. De plus, c'est la première fois qu'une quantification de l'excès de risque des 2<sup>es</sup> greffes par rapport aux 1<sup>res</sup> est disponible. Cette étude constitue une première étape car elle a ouvert de nombreuses perspectives. Nous allons poursuivre les analyses en étudiant notamment le temps entre la greffe et le premier épisode de rejet aigu. Nous souhaitons déterminer si l'excès de risque des 2<sup>es</sup> greffes est lié à un excès de risque d'épisodes de rejet aigu. Nous utiliserons les mêmes modèles (Cox et survie relative). Si les résultats de ces futures études sont probants, l'approche de survie relative pourrait bien participer à améliorer le pronostic des secondes greffes en guidant l'adaptation des pratiques.

# BIBLIOGRAPHIE

- [1] Stengel B, Couchoud C, Helmer C, Loos-Ayav C, and Kessler M. Epidemiology of chronic kidney disease in France. *Presse Médicale*, 36 :1811–1821, 2007.
- [2] Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesche H-U, Okechukwu CN, Wolfe RA, Leichtman AB, Agodoa LY, Kaplan B, and Port FK. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *Journal of the American Society of Nephrology*, 12 :589–597, 2001.
- [3] Kaplan B and Meier-Kriesche HU. Death after graft loss : An important late study endpoint in kidney transplantation. *American Journal of Transplantation*, 2 :970–974, 2002.
- [4] Pour-Reza-Gholi F, Nafar M, Saeedinia A, Farrokhi F, Firouzan A, Simforoosh N, Basiri A, and Einnollahi B. Kidney retransplantation in comparison with first kidney transplantation. *Transplantation Proceedings*, 37 :2962–2964, 2005.
- [5] Rao PS, Schaubel DE, Wei G, and Fenton SS. Evaluating the survival benefit of kidney retransplantation. *Transplantation*, 82 :669–674, 2006.
- [6] Gruber SA, Brown KL, El-Amm JM, Singh A, Mehta K, Morawski K, Cincotta E, Nehlsen-Cannarella S, Losanoff JE, West MS, and Doshi MD. Equivalent outcomes with primary and retransplantation in African-American deceased-donor renal allograft recipients. *Surgery*, 146 :646–653, 2009.
- [7] Oniscu GC, Brown H, and Forsythe JL. Impact of cadaveric renal transplantation on survival in patients listed for transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology*, 16 :1859–1865, 2005.
- [8] Magee JC, Barr ML, Basadonna GP, Johnson MR, Mahadevan S, McBride MA, Schaubel DE, and Leichtman AB. Repeat organ transplantation in the United States, 1996-2005. *American Journal of Transplantation*, 7 :1424–1433, 2007.
- [9] Cecka JM and Terasaki PI. The UNOS Scientific Renal Transplant Registry-1991. *Clinical Transplantation*, pages 1–11, 1991.
- [10] Coupel S, Giral-Classe M, Karam G, Morcet JF, Dantal J, Cantarovich D, Blancho G, Bignon JD, Daguin P, Soullillou JP, and Hourmant M. Ten-year survival of second kidney transplants : impact of immunologic factors and renal function at 12 months. *Kidney International*, 64 :674–680, 2003.

- [11] Rao PS, Schaubel DE, and Saran R. Impact of graft failure on patient survival on dialysis : a comparison of transplant-naive and post-graft failure mortality rates. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 20 :387–391, 2005.
- [12] Arnol M, Prather JC, Mittalhenkle A, Barry JM, and Norman DJ. Long-term kidney regraft survival from deceased donors : risk factors and outcomes in a single center. *Transplantation*, 86 :1084–1089, 2008.
- [13] Gjertson DW, Dabrowska DM, Cui X, and Cecka JM. A multi-factor analysis of kidney regraft outcomes. *Clinical Transplantation*, pages 335–349, 2002.
- [14] El-Agroudy AE, Wafa EW, Bakr MA, Donia AF, Ismail AM, Shokeir AA, Shehab El-Dein AB, and Ghoneim MA. Living-donor kidney retransplantation : Risk factors and outcome. *British Journal of Urologie*, 94 :369–373, 2004.
- [15] Wang D, Xu TZ, Chen JH, Wu WZ, Yang SL, Lin WH, Cai JQ, and Tan JM. Factors influencing second renal allograft survival : a single center experience in China. *Transplant Immunology*, 20 :150–154, 2009.
- [16] Imhoff O, Caillard S, and Moulin B. Le receveur limite : existe-t-il encore des freins à l’inscription des patients sur liste d’attente de transplantation rénale ? *Néphrologie and Thérapeutique*, 3 :282–288, 2007.
- [17] Cox DR. Regression models and life-tables. *Journal of the Royal Statistical Society : Series B*, 34 :187–220, 1972.
- [18] Esteve J, Benhamou E, Croasdale M, and Raymond L. Relative survival and the estimation of net survival : elements for further discussion. *Statistics in Medicine*, 9 :529–538, 1990.
- [19] Pohar M and Stare J. Making relative survival analysis relatively easy. *Computers in Biology and Medicine*, 37 :1741–1749, 2007.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] Campos EF, Tedesco-Silva H, Machado PG, Franco M, Medina-Pestana JO, and Gerbase-DeLima M. Post-transplant anti-HLA class II antibodies as risk factor for late kidney allograft failure. *American Journal of Transplantation*, 6 :2316–2320, 2006.
- [23] Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Leavey SF, Hanson JA, Leichtman AB, Magee JC, Cibrik DM, and Kaplan B. Gender differences in the risk for chronic renal allograft failure. *Transplantation*, 71 :429–432, 2001.

- [24] Bradley BA. Rejection and recipient age. *Transplant Immunology*, 10 :125–132, 2002.
- [25] Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Cibrik DM, Hanson JA, Leichtman AB, Magee JC, Port FK, and Kaplan B. Relationship of recipient age and development of chronic allograft failure. *Transplantation*, 70 :306–310, 2000.
- [26] Moreso F, Ortega F, and Mendiluce A. Recipient age as a determinant factor of patient and graft survival. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 19 Suppl 3 :16–20, 2004.
- [27] Meier-Kriesche HU, Cibrik DM, Ojo AO, Hanson JA, Magee JC, Rudich SM, Leichtman AB, and Kaplan B. Interaction between donor and recipient age in determining the risk of chronic renal allograft failure. *Journal of the American Geriatrics Society*, 50 :14–17, 2002.
- [28] Meier-Kriesche HU, Ojo A, Hanson J, Cibrik D, Lake K, Agodoa LY, Leichtman A, and Kaplan B. Increased immunosuppressive vulnerability in elderly renal transplant recipients. *Transplantation*, 69 :885–889, 2000.
- [29] Boucek P, Saudek F, Pokorna E, Vitko S, Adamec M, Koznarova R, and Lanska V. Kidney transplantation in type 2 diabetic patients : a comparison with matched non-diabetic subjects. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 17 :1678–1683, 2002.
- [30] Schiel R, Heinrich S, Steiner T, Ott U, and Stein G. Long-term prognosis of patients after kidney transplantation : a comparison of those with or without diabetes mellitus. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 20 :611–617, 2005.
- [31] Pessione F, Cohen S, Durand D, Hourmant M, Kessler M, Legendre C, Mourad G, Noël C, Peraldi MN, Pouteil-Noble C, Tuppin P, and Hiesse C. Multivariate analysis of donor risk factors for graft survival in kidney transplantation. *Transplantation*, 75 :361–367, 2003.
- [32] Johnson DW, Isbel NM, Brown AM, Kay TD, Franzen K, Hawley CM, Campbell SB, Wall D, Griffin A, and Nicol DL. The effect of obesity on renal transplant outcomes. *Transplantation*, 74 :675–681, 2002.
- [33] Drafts HH, Anjum MR, Wynn JJ, Mulloy LL, Bowley JN, and Humphries AL. The impact of pre-transplant obesity on renal transplant outcomes. *Clinical Transplantation*, 11 :493–496, 1997.
- [34] Terasaki PI and Cai J. Humoral theory of transplantation : further evidence. *Current Opinion in Immunology*, 17 :541–545, 2005.
- [35] Terasaki PI. Humoral theory of transplantation. *American Journal of Transplantation*, 3 :665–673, 2003.
- [36] Susal C and Opelz G. Kidney graft failure and presensitization against HLA class I and class II antigens. *Transplantation*, 73 :1269–1273, 2002.

- [37] 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.
- [38] Neugarten J, Srinivas T, Tellis V, Silbiger S, and Greenstein S. The effect of donor gender on renal allograft survival. *Journal of the American Society of Nephrology*, 7 :318–324, 1996.
- [39] Mackenzie HS, Azuma H, Rennke HG, Tilney NL, and Brenner BM. Renal mass as a determinant of late allograft outcome : insights from experimental studies in rats. *Kidney International Supplement*, 52 :38–42, 1995.
- [40] Giral M, Nguyen JM, Karam G, Kessler M, Bruno Hurault de Ligny B, Buchler M, Bayle F, Meyer C, Foucher Y, Daguin P, Martin ML, and Souillou JP. Impact of Graft Mass on the Clinical Outcome of Kidney Transplants. *Journal of the American Society of Nephrology*, 16 :261–268, 2005.
- [41] Giral M, Foucher Y, Karam G, Labrune Y, Kessler M, de Ligny BH, Büchler M, Bayle F, Meyer C, Trehet N, Daguin P, Renaudin K, Moreau A, and Souillou JP. Kidney and recipient weight incompatibility reduces long-term graft survival. *Journal of the American Society of Nephrology*, 21 :1022–1029, 2010.
- [42] 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.
- [43] de Fijter JW. The impact of age on rejection in kidney transplantation. *Drugs Aging*, 22 :433–449, 2005.
- [44] Rao PS, Schaubel DE, Guidinger MK, Andreoni KA, Wolfe RA, Merion RM, Port FK, and Sung RS. A comprehensive risk quantification score for deceased donor kidneys : the kidney donor risk index. *Transplantation*, 88 :231–236, 2009.
- [45] Sellers MT, Velidedeoglu E, Bloom RD, Grossman RA, Markmann JW, Najj A, Frank AM, Kass AB, Nathan HM, Hasz RD, Abrams JD, and Markmann JF. Expanded-criteria donor kidneys : a single-center clinical and short-term financial analysis-cause for concern in retransplantation. *Transplantation*, 78 :1670–1675, 2004.
- [46] Cicciarelli J and Cho Y. HLA matching : univariate and multivariate analyses of UNOS Registry data. *Clinical Transplantation*, pages 325–333, 1991.
- [47] Billen EV, Christiaans MH, Doxiadis II, Voorter CE, and van den Berg-Loonen EM. HLA-DP antibodies before and after renal transplantation. *Tissue Antigens*, 75 :278–285, 2010.
- [48] Meier-Kriesche HU, Scornik JC, Susskind B, Rehman S, and Schold JD. A lifetime versus a graft life approach redefines the importance of HLA matching in kidney transplant patients. *Transplantation*, 88 :23–29, 2009.

- [49] Thompson JS, Thacker LR 2nd, and Krishnan G. Human leukocyte antigens DR and AB and kidney retransplantation. *Transplantation*, 75 :718–723, 2003.
- [50] 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.
- [51] Giral-Classe M, Hourmant M, Cantarovich D, Dantal J, Blancho G, Daguin P, Ancelet D, and Soullou JP. Delayed graft function of more than six days strongly decreases long-term survival of transplanted kidneys. *Kidney International*, 54 :972–978, 1998.
- [52] Kaplan EL and Meier P. Non-parametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American Statistical Association*, 53 :457–481, 1958.
- [53] Bland JM and Altman DG. Statistics notes : The logrank test. *British Medical Journal*, 328 :1073, 2004.
- [54] Therneau T and Grambsch P. *Modeling Survival Data*. Springer - Statistics for Biology and Health, 2000.
- [55] Berkson J. *The calculation of survival rates*. In *Carcinoma and Other Malignant Lesions of the Stomach*, Walters W, Gray HK, Priestley JT (eds), Philadelphia : Sanders, 1942.
- [56] Andersen PK, Borch-Johnsen K, Deckert T, Green A, Hougaard P, Keiding N, and Kreiner. A Cox regression model for relative mortality and its application to diabetes mellitus survival data. *Biometrics*, 41 :921–932, 1985.
- [57] Dickman PW, Sloggett A, Hills M, and Hakulinen T. Regression models for relative survival. *Statistics in Medicine*, 23 :51–64, 2004.
- [58] Buckley JD. Additive and multiplicative models for relative survival rates. *Biometrics*, 40 :51–62, 1984.
- [59] Stare J, Pohar M, and Henderson R. Goodness of fit of relative survival models. *Statistics in Medicine*, 24 :3911–3925, 2005.
- [60] Pohar M and Stare J. Relative survival analysis in R. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 81 :272–278, 2006.
- [61] Ahmed K, Ahmad N, Khan MS, Koffman G, Calder F, Taylor J, and Mamode N. Influence of number of retransplants on renal graft outcome. *Transplantation Proceedings*, 40 :1349–1352, 2008.
- [62] Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, and Stablein D. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *New England Journal of Medicine*, 342 :605–612, 2000.

# Appendices

# LES FONCTIONS DE SURVIE

★ **La fonction de densité de probabilité**  $f(t)$  représente la limite de probabilité que l'événement se produise au temps  $t$ . C'est la dérivée de la fonction de répartition et l'inverse de la dérivée de la fonction de survie :

$$f(t) = \lim_{dt \rightarrow 0^+} \frac{P(t \leq T < t + dt)}{dt} = \frac{dF(t)}{dt} = F'(t) = -\frac{dS(t)}{dt} = -S'(t) \quad (1)$$

★ **La fonction de répartition**  $F(t)$  est la probabilité que l'événement se produise avant un temps  $t$ . C'est l'intégrale de la fonction de densité de 0 à  $t$  :

$$F(t) = P(T \leq t) = \int_0^t f(u)du = 1 - S(t) \quad (2)$$

$F(t)$  est une fonction monotone croissante et continue, telle que :  $F(0) = 0$  et  $F(\infty) = 1$

★ **La fonction de survie**  $S(t)$  est la probabilité que l'événement se produise après un temps  $t$ . C'est l'intégrale de la fonction de densité de  $t$  à  $\infty$ . Elle est liée à la fonction de risque cumulé :

$$S(t) = P(T > t) = \int_t^{\infty} f(u)du = 1 - F(t) = \exp(-H(t)) \quad (3)$$

$S(t)$  est une fonction monotone décroissante et continue, telle que :  $S(0) = 1$  et  $S(\infty) = 0$

★ **La fonction de risque instantané**  $h(t)$  représente la limite de probabilité que l'événement se produise juste après  $t$  sachant qu'il ne s'est pas produit avant. C'est la dérivée de la fonction de risque cumulé :

$$h(t) = \lim_{dt \rightarrow 0^+} \frac{P(t \leq T < t + dt | T \geq t)}{dt} = \frac{dH(t)}{dt} = H'(t) = \frac{f(t)}{S(t)} = -\frac{S'(t)}{S(t)} \quad (4)$$

★ **La fonction de risque cumulé**  $H(t)$ . C'est l'intégrale de la fonction de risque instantané de 0 à  $t$ . Elle est liée à la fonction de survie :

$$H(t) = \int_0^t h(u)du = -\log(S(t)) \quad (5)$$

# ANALYSES DE SURVIE UNIVARIÉES

Variable	Risque Relatif	IC à 95%	Valeur de p
<b>RELATIVES AU RECEVEUR</b>			
Sexe (hommes / femmes)	0.96	0.83 - 1.12	0.6350
Age ( $\geq 55$ ans / $< 55$ ans)	1.72	1.48 - 1.98	< 0.0001
Maladie initiale récidivante (oui / non)	0.97	0.83 - 1.13	0.6700
Antécédent de diabète (oui / non)	1.40	1.10 - 1.77	0.0055
Antécédent néoplasique (oui / non)	1.34	1.03 - 1.74	0.0282
Antécédent urologique (oui / non)	0.99	0.83 - 1.20	0.9780
Antécédent d'hépatite B ou C (oui / non)	1.11	0.85 - 1.46	0.4330
Antécédent d'HTA (oui / non)	1.06	0.89 - 1.26	0.5080
Antécédent vasculaire (oui / non)	1.72	1.41 - 2.09	< 0.0001
Antécédent cardiaque avant 7 ans (oui / non)	1.49	1.27 - 1.75	< 0.0001
Antécédent cardiaque après 7 ans (oui / non)	3.06	2.05 - 4.57	< 0.0001
IMC ( $\geq 30 \text{ kg.m}^{-2}$ / $< 30 \text{ kg.m}^{-2}$ )	1.56	1.23 - 1.98	0.0003
PRA-b ou PRA-t détectables (oui / non)	1.49	1.28 - 1.73	< 0.0001
Sérologie EBV (positive / négative)	0.93	0.65 - 1.33	0.6870
Sérologie CMV (positive / négative)	1.21	1.04 - 1.40	0.0145
Survenue rejet (oui / non)	1.97	1.66 - 2.33	< 0.0001
<b>RELATIVES AU DONNEUR</b>			
Sexe (hommes / femmes)	0.90	0.77 - 1.04	0.1480
Age ( $\geq 55$ ans / $< 55$ ans)	1.60	1.38 - 1.85	< 0.0001
Cause du décès (cérebro-vasculaire / non vasculaire)	1.48	1.27 - 1.72	< 0.0001
Créatinine ( $\geq 133 \mu\text{mol/l}$ / $< 133 \mu\text{mol/l}$ )	1.27	1.04 - 1.55	0.0181
Sérologie EBV (positive / négative)	1.13	0.83 - 1.54	0.4480
Sérologie CMV (positive / négative)	1.12	0.97 - 1.30	0.1190
<b>RELATIVES A LA GREFFE</b>			
Numéro de la greffe (2 / 1)	1.39	1.17 - 1.64	0.0002
Période de greffe ( $< 2005$ / $\geq 2005$ )	1.22	1.03 - 1.45	0.0227
Relation donneur/receveur (donneur décédé / donneur vivant)	1.95	1.43 - 2.66	< 0.0001
Nb d'incompatibilités HLA ( $> 4$ / $\leq 4$ )	1.18	0.97 - 1.45	0.0987
Crossmatch b (positif / négatif)	1.12	0.84 - 1.50	0.4290
Crossmatch t (positif / négatif)	1.15	0.76 - 1.74	0.5200
Ischémie froide ( $\geq 36\text{h}$ / $< 36\text{h}$ )	1.35	1.08 - 1.67	0.0069
Dialyse post-greffe (oui / non)	2.05	1.76 - 2.39	< 0.0001
Traitement d'induction (déplétant / aucun ou non déplétant)	1.29	1.11 - 1.49	0.0007

TABLE 1 – Analyses de survie par un modèle de Cox univarié.

# TEST DE PROPORTIONNALITÉ DES RISQUES

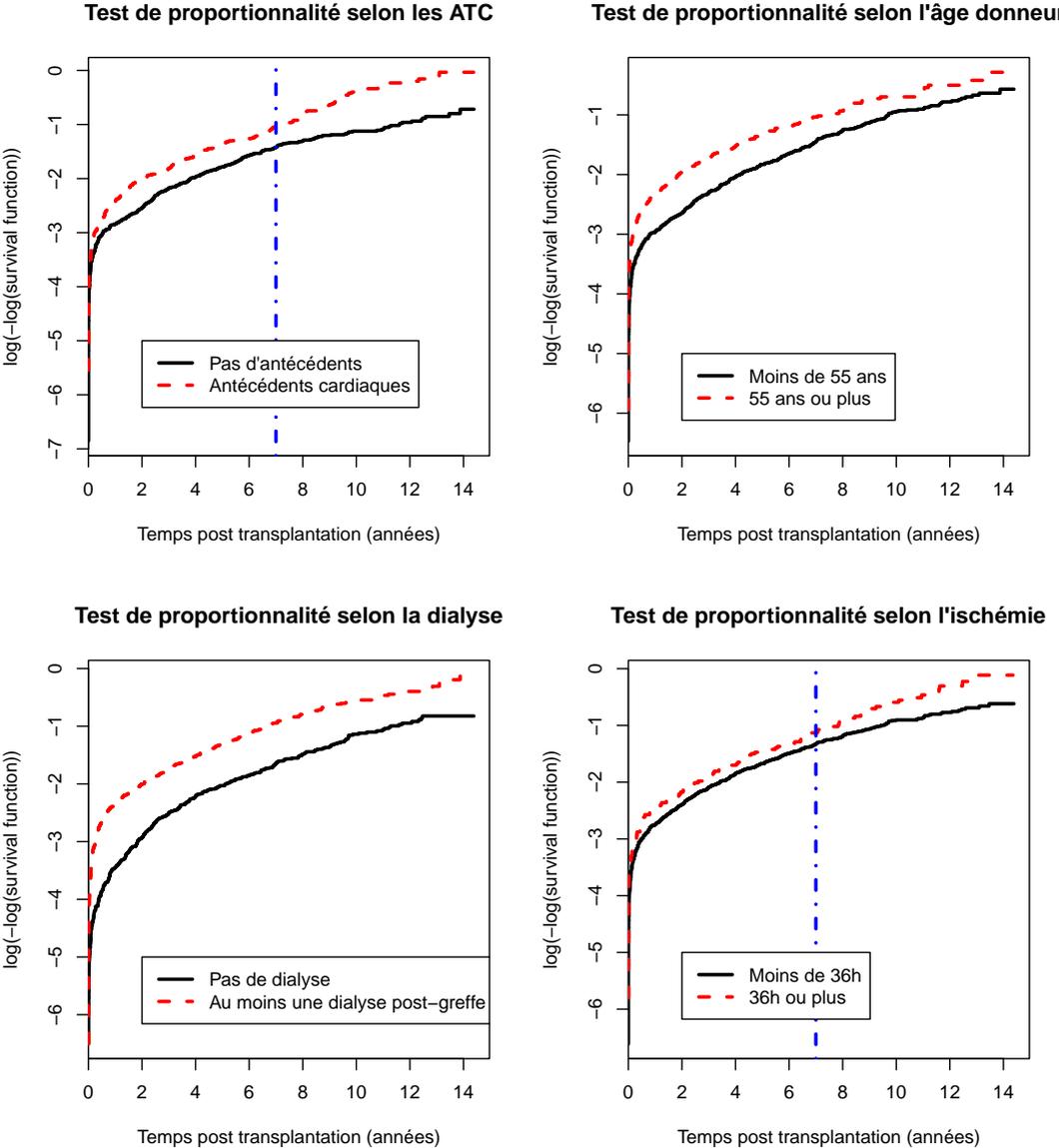


FIGURE 2 – Estimation de la survie selon les antécédents cardiaques et l'ischémie froide.

## Résumé

L'identification des facteurs de risque d'échec (retour en dialyse ou décès) en retransplantation rénale est cruciale dans le contexte actuel de pénurie de greffon. Récemment, le développement des modèles de survie relative a permis d'étudier la mortalité relative à partir de tables de mortalité. C'est la première fois que cette méthodologie est utilisée pour étudier la survie relative des secondes greffes comparativement aux premières greffes et quantifier l'excès de risque d'échec. Notre cohorte, extraite de la base de données DIVAT, a inclus 4124 patients adultes ayant bénéficié d'une première ou deuxième greffe, entre janvier 1996 et mai 2010, dans quatre centres français et ayant reçu des corticoïdes en traitement d'entretien. Les retransplantés étaient plus immunisés, ils avaient eu plus d'induction déplétante et plus de dialyse post-greffe. Les courbes de survie brute montraient une survie significativement moins bonne en 2<sup>e</sup> greffe ( $p = 0.0002$ ). Après ajustement sur l'ensemble des facteurs de confusion, l'analyse de Cox ne permettait pas de montrer que les 2<sup>es</sup> greffes étaient plus à risque d'échec que les 1<sup>res</sup> greffes ( $RR = 1,18, p = 0,1872$ ). L'approche de survie relative montrait que seulement 2% des retransplantés auraient un échec lié spécifiquement à la 2<sup>e</sup> greffe. Lorsque la table d'échecs attendus est construite sans ajustement sur le rejet, il semble que cet excès de risque lié à la 2<sup>e</sup> greffe augmente à 15%. Il pourrait donc être en partie expliqué par des épisodes de rejet aigu plus fréquents ou plus agressifs en retransplantation. Cette hypothèse mérite d'être explorée. (Mots-clefs : Seconde greffe rénale, Survie relative)

## Abstract

Identifying failure (return to dialysis or death) risk factors of renal retransplantation is crucial whereas the demand of graft exceeds the supply. Recently relative survival analysis was used to estimate the specific mortality rate for a disease after allowing for mortality from other causes in a matched general population. To this end, this methodology was the first of its kind to accurately identify second renal graft related failure risk factors by removing the expected failure on first graft. Our cohort from DIVAT database included adults recipients ( $n=4124$ ), who received their first or second renal graft between January 1996 and May 2009, in four French centers and received steroid. The retransplanted patients were more sensitized and received more lymphopeniant induction. They had more post-graft dialysis too. The Kaplan-Meier plot showed a lower overall graft success rate in retransplantation. In the covariate-adjusted analysis, Cox model didn't conclude that second graft were more at risk than the first ones. By relative survival approach, retransplanted patients had only 2% of graft failure specifically due to their second graft. Without adjustment on the acute rejection when modelling the expected failure table on first graft, the excess of risk raised to 15%. Further investigations are necessary to confirm the hypothesis that excess of risk of retransplantation could be related to acute rejection. (Key-words : Second renal graft, Relative survival)