

UNIVERSITÉ DE NANTES
UFR DE SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ÉCOLE DOCTORALE BIOLOGIE SANTÉ

Année 2013

N° attribué par la bibliothèque

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

**Apports des modèles de survie relative dans
la modélisation des patients transplantés rénaux :
Application à la cohorte DIVAT**

THÈSE DE DOCTORAT

Discipline : Biologie, médecine et santé

Spécialité : Recherche clinique, Innovation technologique, Santé publique

*Présentée
et soutenue publiquement par*

Katy TRÉBERN-LAUNAY

Le 24 Octobre 2013, devant le jury ci-dessous

Président du jury

Rapporteurs

M. Paul LANDAIS

Professeur, Université de Montpellier 1

M. Emmanuel VILLAR

Praticien hospitalier, Centre Hospitalier de Lyon

Examineurs

Mme Karen LEFFONDRE

Maître de Conférences, Université de Bordeaux

Mme Véronique SÉBILLE

Professeur, Université de Nantes

M. Aurélien BELOT

Chargé d'études, Hospices Civils de Lyon

M. Georges KARAM

PU-PH, Centre Hospitalier Universitaire de Nantes

Directeur de thèse : Mme Magali GIRAL

Co-encadrant de thèse : M. Yohann FOUCHER

Remerciements

Au terme de ce travail, c'est avec émotion que je tiens à remercier tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce projet.

J'adresse en premier lieu mes remerciements les plus sincères à mes deux directeurs Magali Giral et Yohann Foucher, sans qui cette thèse n'aurait pas pu exister, progresser et aboutir. Vous m'avez accueillie, encadrée, aidée, conseillée, soutenue, encouragée et j'en passe, durant toute la durée de cette thèse, en sachant vous rendre toujours disponibles et patients. Merci de la confiance et de l'amitié que vous m'avez accordées. J'ai énormément appris à vos côtés durant ces trois années, tant humainement que scientifiquement. Ce fut un réel plaisir et un enrichissement quotidien. Ce travail n'est que le début d'une longue histoire, je l'espère.

Je remercie Paul Landais et Emmanuel Villar qui m'ont fait l'honneur d'être rapporteurs de cette thèse. Merci également à Karen Leffondré, Véronique Sébille, Aurélien Belot et Georges Karam d'avoir accepté de faire partie de mon jury en tant qu'examineurs. Je n'oublie pas les membres de mon comité de thèse Jean-Pierre Daurès et Eric Thervet dont le regard critique et les remarques pertinentes ont contribué à l'amélioration de ce travail. Merci à tous pour l'attention que vous avez bien voulu porter à ce travail.

Je souhaite témoigner toute ma reconnaissance à Véronique Sébille dont le rôle a été déterminant dans mon parcours bien qu'elle soit loin d'imaginer à quel point. Je remercie également Jean-Paul Soulillou, sans lequel la base DIVAT, l'unité Inserm 1064, la fondation Centaure et de fait ma fonction de Coordinateur Epidémiologiste du Réseau DIVAT n'existeraient probablement pas aujourd'hui. Merci aussi à Jacques Dantal qui partage avec Jean-Paul l'initiation de ce projet et à Sophie Brouard qui m'a accueillie dans son équipe Inserm.

J'aimerais également adresser un merci particulier à madame Maja Pohar Perme pour sa gentillesse et ses précieux conseils.

Un immense merci naturellement à tous les membres de DIVAT qui m'ont permis de trouver ma place au sein du Réseau et m'ont accueillie chaleureusement. Un clin d'oeil tout particulier à Pascal Daguin pour son soutien "technique" et sa bonne humeur.

Merci bien sûr à toute l'équipe de DIVAT-Biostat ainsi qu'aux équipes de l'EA4275-SPHERE et de l'Inserm U1064 pour leur accueil. J'aimerais exprimer mon amitié à tous les collègues que j'ai eu plaisir à retrouver quotidiennement ou presque. Je pense en particulier à Pascal, Etienne, Marine, Florence, Florent, Marie-Cécile, Fanny, Myriam, Elodie, Alice, Emilie, Emmanuelle et Marie-Anne. Sans oublier les collègues de la recherche clinique, de DIVA-Néphrologie, de la coordination ainsi que des équipes nantaises de Cristal et de Rein.

Merci à Sandra Le Floch pour sa présence, sa disponibilité et sa gentillesse. On ne saurait trouver collègue de bureau plus agréable et facile à vivre. Merci à Aline Rigaud-Pajot pour son aide précieuse sur tous les aspects administratifs mais aussi et surtout pour nos pauses café "au grand air" dont je ne saurais me passer. Nous avons tant partagé, discuté de tout et de rien. Merci à toutes les deux pour votre amitié.

Toute ma gratitude revient également à mes proches. Cette thèse n'aurait pas eu lieu sans le soutien et l'amour de ma maman, mes beaux-parents, ma soeurette, mon beauf Mikou, mes nièces chéries, Eva bien sûr et le p'tit biquet. Merci d'avoir cru en moi et d'avoir toujours été présents. Merci pour tous les merveilleux moments passés et à venir. Je salue également toute ma famille et tous mes amis sans exception, ainsi que mes copines de la danse et des claquettes (non, il n'y aura pas de démo le jour de ma soutenance). Et pour ne pas mettre mon avenir en jeu, je n'oublie pas de citer Jean-Marc Classe . . .

Enfin, mes ultimes remerciements vont à mon extraordinaire époux Ronan pour son soutien quotidien indéfectible et son enthousiasme contagieux à l'égard de mes travaux comme de la vie en général. Je ne vois pas comment j'y serais parvenu sans toi. Avec tout mon amour, merci.

Je dédie ce travail à mon regretté Popa. Tu aurais été si fier.

Résumé

L'étude de la survie occupe une place importante de la statistique appliquée aux cohortes en épidémiologie clinique. Récemment, le développement des modèles de survie relative a permis d'étudier la survenue d'événements liés spécifiquement à un groupe sans nécessité de connaître la cause de l'événement, en comparant la survie observée dans un groupe d'étude à celle attendue dans un groupe contrôle. Dans ce manuscrit, nous appliquons cette approche à l'étude de deux cohortes de patients transplantés rénaux. La première application vise à comparer la survie des premières et des secondes transplantations rénales. Nous présentons d'abord une approche de survie classique dont nous discutons les limites. Dans la seconde application, nous nous intéressons à la mortalité relative des patients transplantés pour la première fois par rapport à ceux restés en dialyse. Pour ce faire, nous modélisons d'abord la mortalité attendue en dialyse à l'aide d'un modèle de mélange paramétrique afin de tenir compte de la compétition entre le décès et la transplantation après l'inscription sur liste d'attente de greffe.

Abstract

Survival analysis constitutes an important field of the statistics applied to cohorts' analysis in clinical epidemiology. Recently, the development of relative survival models allowed studying the occurrence of events relative to a particular group without the need for cause-of-event information, by comparing the observed survival rate of a studied cohort to the expected survival rate of a background cohort. In this manuscript, we apply this approach to study two cohorts of kidney transplant recipients. The first application aims to compare survival of first and second kidney transplant recipients. We discuss limits of the first classical survival approach presented. In the second application, we focus on the relative mortality of first kidney transplant recipients compared with end-stage-renal disease patients in dialysis. To this end, we first model the expected mortality of dialysed patients by using a parametric mixture model to take into account the competition between death and transplantation after registration on the renal transplant waiting list.

Table des matières

PARTIE I - INTRODUCTION	11
Contexte.....	13
Problématiques cliniques.....	18
Objectifs et structure de la thèse.....	22
PARTIE II - MATÉRIELS ET MÉTHODES	25
1 Matériels	27
1.1 La cohorte DIVAT.....	27
1.2 Le registre REIN.....	36
2 Modèles de survie classiquement utilisés	39
2.1 Fonctions de survie.....	41
2.2 Modélisation paramétrique.....	43
2.3 Modèle semi-paramétrique de Cox.....	47
2.4 Extensions du modèle de Cox.....	48
2.5 Déterminants des fonctions de survie en transplantation rénale.....	52

3	Modèles de survie relative	67
3.1	Modélisation du risque attendu	69
3.2	Modèle à risques additifs	69
3.3	Modèle à risques multiplicatifs	73
4	Modèles de survie à risques compétitifs	81
4.1	Modèle cause-spécifique	82
4.2	Modèle de mélange paramétrique	86
	 PARTIE III - APPLICATIONS ET RÉSULTATS	 91
5	Modèle de Cox - Secondes transplantations versus premières	93
5.1	Introduction	93
5.2	Patients et Méthode	95
5.3	Résultats	100
5.4	Discussion	116
5.5	Conclusion - Limites du modèle de Cox	120
5.6	Publication	122
6	Survie relative - Secondes transplantations versus premières	131
6.1	Introduction	131
6.2	Patients et Méthode	133
6.3	Résultats	142
6.4	Discussion	151

6.5 Conclusion	156
6.6 Publication	158
7 Risques compétitifs - Mortalité attendue en dialyse	167
7.1 Introduction.....	167
7.2 Patients et Méthode.....	168
7.3 Résultats	174
7.4 Discussion.....	183
7.5 Conclusion	185
PARTIE IV - DISCUSSION	187
Discussion et perspectives	189
Discussion générale.....	189
Perspectives méthodologiques	192
Perspectives de structuration.....	196
ANNEXES	199
A Procédures standardisées mises en place au sein Réseau DIVAT	201
A.1 Thésaurus de la base DIVAT Rein.....	202
A.2 Suivi des modifications de la base DIVAT Rein	208
A.3 Procédure d’audit définie sur le Réseau DIVAT	211
A.4 Rapport d’activité du Réseau DIVAT	215

A.5 Formulaire d'étude en collaboration sur le Réseau	221
A.6 Procédure d'extraction des données de DIVAT.....	223
A.7 Formulaire de demande d'extraction des données	226
A.8 Formulaire de choix des variables à extraire	229
A.9 Exemple de notice explicative des variables extraites	232
A.10 Codages des variables selon le thésaurus DIVAT	236
B Survie patient-greffon des secondes transplantations	241
C Modèle à risques multiplicatifs - Univarié	243
D Analyses additionnelles	245
D.1 Modèle paramétrique de survie relative à risques multiplicatifs après exclusion des 37 patients communs.....	245
D.2 Modèle semi-paramétrique de survie relative à risques multiplicatifs après exclu- sion des 37 patients communs	246
D.3 Résultats du modèle de Cox stratifié après exclusion des 37 patients également inclus dans les PG1	247
E Résultats univariés du modèle de mélange	249
BIBLIOGRAPHIE	259

Partie I - Introduction

Contexte

Données démographiques de l'insuffisance rénale chronique

Actuellement en France, l'insuffisance rénale chronique (IRC) touche deux à trois millions de patients et sa prévalence est en progression constante, en lien avec le vieillissement de la population et l'augmentation des pathologies cardiovasculaires et métaboliques. L'IRC aboutit parfois à une insuffisance rénale chronique terminale (IRT) qui nécessite le recours à une technique d'épuration extra-rénale ou à la transplantation rénale. La moitié des IRT sont consécutives à un diabète ou une hypertension artérielle. Le registre français du Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie (REIN), géré par l'Agence de la Biomédecine (ABM), estime en 2011 la prévalence de l'IRT à 71 000 personnes en France dont 55% sont suppléés par dialyse et 45% ont un greffon rénal fonctionnel. Ainsi l'IRT constitue en France un problème majeur de santé publique avec un coût social (estimé à 4 milliards d'euros par an, dont 80% sont dépensés en dialyse) et humain particulièrement élevé.

L'épuration extra-rénale par hémodialyse ou dialyse péritonéale reste aujourd'hui le premier recours face à l'IRT. Cependant, lorsqu'elle est possible, la transplantation rénale est le traitement de choix de l'IRT en raison du gain en survie [1, 2, 3] et en qualité de vie [4, 5] par rapport à la dialyse et ce d'autant plus que la durée d'attente en dialyse est prolongée [6]. De plus, le coût de la transplantation est inférieur à celui de la dialyse [7, 8, 9]. Le bénéfice de la transplantation par rapport à la dialyse se vérifie en retransplantation également [10, 11, 12, 13] quelle que soit la relation entre donneur et receveur [14, 15] à l'exception des greffons issus de donneur marginaux [16, 17]). Le bénéfice de la transplantation est également montré par rapport aux patients dialysés inscrits sur liste d'attente de transplantation [3, 18, 19] et est retrouvé de façon globale et dans des sous-catégories de receveurs à risque accru d'échec de greffe : les receveurs âgés de plus de 60 ans [20, 21, 22, 23] voire de plus de 70-75 ans [24, 25], porteurs de comorbidités [7, 9, 26, 27], les obèses [14, 28] (excepté ceux avec un IMC \geq à 41 kg/m² [14]) ou encore les diabétiques chez lesquels le bénéfice de la transplantation serait encore plus marqué que chez les non-diabétiques [1].

Mortalité en dialyse

Après une phase précoce de surmortalité (entre 1 et 3 mois selon les auteurs [12, 29]), les patients transplantés ont une diminution significative du risque de mortalité par rapport à des patients comparables restés en dialyse, y compris lorsqu'on considère uniquement les dialysés inscrits sur liste d'attente de transplantation [15, 19, 30]. Wolfe et al. [3] ont confirmé ces résultats en 1999, sur des données américaines, en montrant que les patients transplantés avaient, à court terme, un taux de mortalité plus élevé que ceux restés sur la liste d'attente de greffes (RR=2,84), essentiellement du fait de complications post-chirurgicales aiguës, mais que le rapport s'inversait à partir du troisième mois pour voir apparaître une survie significativement supérieure dans le groupe des transplantés, avec une mortalité à long terme 66% plus faible par rapport aux patients dialysés restés sur liste d'attente (avec ajustement sur l'âge, le sexe et la race). Rabbat et al. [31] au Canada décrivaient en 2000 une phase de surmortalité qui s'inversait à partir du premier mois post-transplantation. En revanche, Ojo et al. [10] ont montré sur des données américaines, que par rapport aux patients restés en dialyse, les patients transplantés présentaient un excès de mortalité au moment de leur retour en dialyse après l'échec de greffe. Ces résultats ont été récemment précisés par ceux de Rao et al. [11, 13] au Canada qui montraient un excès de mortalité juste après l'échec de greffe, plus marqué en présence d'un diabète pré-existant et dans la première semaine suivant le retour en dialyse après l'échec. Finalement, les résultats observés par Gill et al. [6] firent le consensus en montrant sur la base de données américaines, deux périodes à très haut risque de mortalité sont observées : la transition entre la dialyse et la transplantation (0-3 mois post-greffe) ; et la transition entre l'échec de greffe et le retour en dialyse (premier mois suivant l'échec).

Accès à la transplantation

En pratique, l'accès à la transplantation reste relativement rare du fait notamment de la pénurie de greffons mais également du fait de contre-indications nombreuses à la transplantation (en moyenne 30 à 35% des patients inscrits sur liste d'attente sont mis en contre indication temporaire) ou encore du fait de disparités régionales d'accès à la liste d'attente sur le territoire

français [32, 33]. Cette disparité est retrouvée aux États-Unis et en Europe avec des variations importantes d'indications à l'inscription sur liste d'attente et d'accès à la transplantation rénale selon les pays et selon les régions pour un même pays [34, 35, 36, 37]. En France l'inscription sur liste a des déterminants spécifiques médicaux (âge, antécédents cardiovasculaires, de diabète ou de néoplasie) mais aussi non médicaux (proximité ou non d'un centre de transplantation). Lorsque les patients sont inscrits, leur accès à la transplantation est aussi limité par leur groupe sanguin et leur degré d'immunisation anti-HLA [38]. Oniscu et al. [39] ont montré sur des données écossaises, que ce sont les patients en meilleure santé (jeunes, sans comorbidités) qui accèdent à la liste d'attente et que parmi ceux là, ce sont ceux qui sont soignés à proximité des centres de transplantation qui accèdent le plus à la transplantation. Or, le devenir des transplantés serait meilleur pour les patients inscrits plus précocement sur liste d'attente [40, 41, 42]. L'existence d'un diabète, d'une maladie cardiaque, d'une maladie vasculaire (périphérique ou cérébrovasculaire) ou d'une néoplasie chez les dialysés sont des facteurs potentiellement responsables de leur moindre accès à la liste d'attente et à la transplantation en Europe [34]. Rabbat et al. [31] ont montré qu'un âge élevé et un diabète pré-existant étaient liés à une surmortalité des patients dialysés inscrits sur liste pendant l'attente mais également après l'accès à la transplantation et ce d'autant plus que l'attente sur liste a été prolongée. De plus, Wolfe et al. [3] ont montré que les patients dialysés inscrits sur liste d'attente survivaient plus longtemps que ceux n'accédant jamais à la liste d'attente.

D'après le dernier rapport de l'ABM, 2976 greffes rénales ont été recensées en France en 2011 (après un temps d'attente médian de 8 mois après l'inscription sur liste d'attente) alors que 8436 patients étaient inscrits en liste d'attente de transplantation au 1^{er} janvier 2011 et que 3884 nouveaux patients ont rejoint la liste d'attente au cours de l'année. De plus, il faut noter que l'activité de transplantation rénale à partir de donneurs vivants ne représentait en 2011 que 10,2% des transplantation en France, ce qui reste très inférieur à ce qu'on observe dans la plupart des pays européens et aux États-Unis. Ces chiffres, en plus d'illustrer la grave pénurie d'organes en France, soulignent l'intérêt des axes de recherche visant à identifier les facteurs susceptibles d'influencer le succès de la transplantation rénale et ainsi à optimiser l'allocation des greffons et la durée de vie des patients et des greffons.

Analyses de survie en transplantation

L'optimisation de l'allocation des greffons est en partie construite à partir des facteurs pronostiques liés à l'évolution du patient ou de son greffon. Dans la littérature, l'étude de ces facteurs potentiellement associés à la survie chez les patients transplantés est presque toujours basée sur l'estimateur de Kaplan-Meier [43] et/ou sur le modèle de Cox [44]. Ces modèles de survie permettent l'étude du temps d'apparition d'un événement unique (décès, retour en dialyse ou épisode de rejet aigu par exemple) et s'intéressent à la survie brute, c'est à dire en prenant en compte toutes les causes possibles d'échec. Ainsi, quand on s'intéresse à la survie du greffon, soit on censure les décès en les considérant tous indépendants de la transplantation, soit à l'inverse on se place dans le cadre le plus pénalisant en considérant tous les décès comme des échecs de la transplantation. La première solution est critiquable puisqu'un nombre non négligeable de décès est dû à la transplantation. L'équipe de Néphrologie de Nantes a d'ailleurs montré l'augmentation du risque de cancers cutanés dus aux traitements immunosuppresseurs [45]. La surestimation de la survie qui en découle n'est pas le seul problème de cette approche. En effet, le modèle de Cox suppose une indépendance entre le processus de censure et le temps de survie étudié. Cette hypothèse est difficilement acceptable puisque le niveau de filtration glomérulaire est lié à de nombreuses comorbidités. La seconde approche est critiquable également car beaucoup de décès sont indépendants de la transplantation. De plus en plus d'études utilisent à la fois les deux approches [46, 47, 48], en supposant qu'une certaine vérité est comprise entre ces deux choix extrêmes. La perte d'information, liée à l'écart entre la réalité de l'évolution de la transplantation et la modélisation statistique proposée, peut conduire à biaiser ou mal interpréter les conclusions issues de ces analyses.

Si on prend l'exemple du lien entre l'âge du receveur à la transplantation et l'évolution du patient transplanté, on note que de nombreuses études montrent une plus faible survie du greffon (sans censure des décès) et une plus faible survie du patient chez les receveurs les plus âgés [26, 49]. Il est cependant attendu que les receveurs âgés présentent une mortalité plus importante. Au centre des travaux de Hernandez et al. [50, 51] sur des données espagnoles, l'âge du receveur est ainsi le facteur le plus important dans la construction d'un score de prédiction de la mortalité des patients transplantés, ce qui justifierait la priorisation des greffons vers les patients jeunes.

En revanche, si on s'intéresse uniquement à la survie du greffon en censurant les décès avec un greffon fonctionnel, beaucoup d'études montrent l'absence de lien avec l'âge du receveur [52, 53, 54, 55, 56]. En termes d'allocation de greffon, ceci sous-entend que les personnes âgées ne doivent pas être exclues de l'indication d'une transplantation. Cette conclusion est valide si on fait l'hypothèse que la plus grande part de la mortalité est indépendante de la transplantation (censure non-informative). Cependant, on est en droit de penser qu'une partie de la mortalité est spécifiquement due à la transplantation. Pour faire la part des choses, une solution serait de censurer uniquement les décès indépendants de la transplantation mais la cause des décès est souvent méconnue et/ou non-attribuable.

Une alternative pour estimer la survie nette, c'est à dire la survie si les seules causes de décès sont liées à la transplantation, mais sans nécessité de savoir si la cause de décès est imputable ou non à la pathologie, a été apportée par les modèles de survie relative [57]. En effet, la survie observée dans le groupe d'étude est corrigée par la survie attendue estimée à partir d'un groupe contrôle. Ce concept de survie relative a été introduit dans les années 1940 par Berkson [58]. Les premières méthodes de calcul ont ensuite été introduites par Ederer et al. [59] en 1961 puis améliorées par Hakulinen [60] en 1982. Ces méthodes reposent essentiellement sur le calcul de la survie attendue à partir de la population générale et sur des méthodes d'estimation non paramétriques. Ensuite, des approches fondées sur la modélisation de la fonction de risque ont fait leur apparition. Plusieurs approches de régression ont été proposées dans la littérature : les modèles à risques additifs d'Estève et al. [57] et d'Hakulinen et al. [61] et les modèles à risques multiplicatifs de Breslow [62, 63] et d'Andersen et al. [64]. Andersen et al. [65] ont ensuite proposé une modélisation combinée de la mortalité en excès et de la mortalité relative, ce modèle étant un cas particulier du modèle de régression linéaire à risques additifs d'Aalen [66]. Récemment, Elie et al. [67] ont montré l'intérêt de cette approche pour mettre en évidence les déterminants de la surmortalité des patients en IRT dialysés par rapport à la population générale.

Les modèles à risques additifs sont les plus souvent utilisés car leur interprétation est plus intuitive et qu'ils permettent l'estimation de cette survie nette. On soustrait l'échec attendu pour estimer l'échec spécifiquement causé par la pathologie étudiée et on regarde l'effet des facteurs sur ce risque spécifique. Cependant, une des contraintes importantes de ces modèles est que le risque d'échec observé dans le groupe d'étude doit être supérieur au risque d'échec attendu

dans le groupe servant de contrôle. Or, cette propriété ne correspond pas toujours à une réalité clinique. Par exemple, comme cité plus haut, Wolfe et al. [3] ou Rabbat et al. [31] ont montré que, par rapport aux patients restés en dialyse, les patients transplantés ont un risque augmenté de décéder pendant les trois premiers mois, ce risque s'inversant ensuite. Parmi les applications que nous présenterons dans ce manuscrit, nous montrerons également qu'un modèle à risques additifs n'est pas adapté à l'étude du risque d'échec de greffe des retransplantés par rapport aux patients transplantés pour la première fois. Les modèles à risques multiplicatifs sont alors une alternative intéressante car ils présentent l'avantage de ne pas faire l'hypothèse d'un risque observé supérieur au risque attendu. De plus, ces modèles nous apparaissent complémentaires des modèles à risques additifs car ils permettent de comparer l'effet des facteurs pronostiques entre le groupe d'intérêt et un groupe contrôle. La finalité et l'interprétation des deux approches à risques multiplicatifs et à risques additifs, sont donc différentes. Nous allons évaluer les apports de ces modèles de survie relative à deux problématiques en transplantation.

Problématiques cliniques

Evolution des secondes greffes par rapport aux premières

La première application sera la comparaison de l'effet des facteurs de risque d'échec de greffe entre les premières et les secondes transplantations rénales. Après un échec d'une première transplantation, les deux options possibles sont soit le retour en dialyse avec ses conséquences sur la qualité de vie et la survie [68], soit la retransplantation. La fréquence des retransplantations rénales a considérablement augmenté ces dix dernières années [69] et elle concerne aujourd'hui une part importante des patients. Il est clairement établi que la retransplantation, lorsqu'elle est envisageable, est le traitement qui donne les meilleures chances de survie à long terme mais également la meilleure qualité de vie, comparée au maintien prolongé en dialyse [10, 11, 12, 13]. Cependant si les facteurs influençant la survie des secondes transplantations ont été bien étudiés et sont assez clairement établis [16, 52, 70, 71, 72, 73, 74], ceux liés à l'excès de risque potentiel des secondes transplantations par rapport aux premières restent

encore mal connus.

Les études les plus anciennes montraient toutes une moins bonne survie des secondes transplantations [10, 52, 75, 76, 77, 78] possiblement en lien avec des taux augmentés d'anticorps anti-HLA préformés [79]. Cependant, de très nombreux facteurs de confusion n'étaient pas pris en compte dans ces études. Pour les études plus récentes, les auteurs ont commencé à ajuster sur quelques facteurs de confusion. Plusieurs travaux américains n'ont pas montré de différence de survie du patient et du greffon entre des premières et des secondes transplantations issus de cohortes monocentriques [27, 80, 81]. Wang et al. [71] n'ont pas reporté non plus de différences de survie entre les deux groupes à partir de données monocentriques chinoises. Cependant, les interprétations de ces études étaient limitées du fait des effectifs faibles de secondes transplantations (faible puissance statistique), du design monocentrique (faible représentativité des résultats), du faible nombre de facteurs d'ajustement (biais de confusion) et de la courte période de suivi. Magee et al. [69] ont, à partir d'une large cohorte américaine, conclu à l'inverse que, même en ajustant sur les facteurs de confusion, le risque d'échec de greffe demeurait significativement plus élevé pour les secondes transplantations que pour les premières. Les facteurs d'ajustement de cette étude étaient cependant limités (âge du receveur, race, indice de masse corporelle, néphropathie initiale, pic d'immunisation anti-HLA, durée de traitement de l'IRT, nombre d'incompatibilités HLA et type d'assurance) et le temps de suivi était court (5 ans). Ainsi, en appliquant une méthodologie plus rigoureuse c'est à dire en ajustant sur les facteurs de confusion, le moins bon pronostic des secondes transplantations par rapport aux premières n'est pas clairement établi pour des patients ayant des caractéristiques identiques entre les deux groupes. Or, dans le contexte actuel de pénurie de greffons, la compréhension de ces facteurs est déterminante pour optimiser l'allocation des greffons.

Notre objectif principal sera l'analyse de l'évolution des patients transplantés une seconde fois par rapport à des patients ayant bénéficié d'une première transplantation. Pour cela, nous utiliserons une première approche de survie classique par un modèle de Cox [44], en ajustant au mieux sur tous les facteurs de confusion potentiels. Après avoir discuté les limites de ce modèle, nous présenterons les apports d'un modèle de survie relative à risques multiplicatifs dans ce contexte, en proposant une approche paramétrique puis une approche semi-paramétrique. Ces modèles permettront d'évaluer les différences d'effet des facteurs de risque d'échec de

greffe entre les premières et les secondes transplantations rénales. Ce travail s'appuiera sur les données extraites de la cohorte DIVAT (Données Informatisées et VALidées en Transplantation) décrite dans le chapitre 1.

Evolution des transplantés par rapport aux dialysés

Dans la seconde application, nous nous intéresserons à comparer les facteurs pronostiques de mortalité entre les patients transplantés pour la première fois et les patients restant en dialyse après avoir été inscrits sur la liste d'attente de transplantation. L'étude des différences de survie entre patients transplantés et patients dialysés a fait l'objet de plusieurs travaux scientifiques antérieurs. Les premières études présentaient des lacunes méthodologiques importantes car elles confondaient l'effet de la transplantation et celui de la sélection des patients inscrits sur liste [82, 83, 84, 85, 86]. Pour limiter ce biais, Kjellstrand et al. [87] ont comparé en 1980 la survie dans les deux groupes après avoir exclus les patients diabétiques et les patients hypertendus. Des modèles multivariés ont ensuite été utilisés pour prendre en compte les facteurs de confusion nombreux, les deux populations étant très différentes par définition [88]. Cependant, il subsistait un biais important, la date d'origine correspondait à l'entrée en dialyse pour les patients dialysés et au jour de la transplantation pour les transplantés, impliquant une troncature à gauche (ces patients ont survécu jusqu'à la date de transplantation).

Ce n'est qu'en 1999 avec l'étude américaine de Wolfe et al. [3] que ce biais a été contrôlé avec l'utilisation d'un modèle de Cox où la transplantation était modélisée par une variable explicative dont la valeur dépend du temps. Ce modèle permet d'évaluer l'effet de la transplantation à partir du moment où elle a lieu en ajustant sur les potentiels facteurs de confusion. Les auteurs ont aussi proposé des critères d'inclusion favorisant la comparabilité des groupes : seuls les transplantés de moins de 70 ans, inscrits sur liste d'attente, avec au moins une dialyse (exclusion des transplantations pré-emptives) et avec un greffon de donneur décédé étaient inclus. L'analyse a été menée en intention de traiter : les patients n'étaient pas exclus de l'analyse si on les enlevait de la liste d'attente. Cette approche est importante car la plupart des décès en dialyse ont lieu alors que les patients ont été exclus de la liste d'attente suite à la dégradation de leur état de santé. La même méthodologie avait été adoptée par Schnuelle et al. [18] en Allemagne

mais il s'agissait d'une base de données locale monocentrique. Beaucoup d'études ont ensuite été proposées pour valider les résultats de Wolfe et al. dans d'autres pays. Rabbat et al. [31] au Canada ont également proposé un modèle avec un risque relatif différent sur trois intervalles de temps : de 0 à 30 jours, de 30 jours à 1 an et à plus long terme. On peut aussi citer les études écossaise [19], australienne [89] ou suédoise [90]. Tous ces récents travaux ont tenté de limiter les biais en incluant uniquement des patients inscrits sur liste d'attente et en prenant une même origine (la date d'inscription sur liste d'attente) pour tous les sujets. Cependant il est important de noter que les délais d'attente sur liste et les taux de mortalité des patients dialysés en attente de transplantation sont très différents entre les Etats-Unis et les autres pays Européens ayant mené des études sur l'impact de la transplantation sur la survie [91, 92]. De ce fait, ces résultats sont difficilement généralisables à la population des dialysés et des transplantés français. De plus, ces études n'ajustaient que sur un nombre limité de facteurs et en particulier uniquement sur des variables communes à la dialyse et à la transplantation. Par exemple, on ne peut pas quantifier le gain de mortalité en transplantation selon les variables spécifiques de la transplantation (caractéristiques du donneur et de la transplantation) dont les valeurs sont par définition manquantes pendant le suivi du patient sur liste d'attente. En respectant la stratégie des articles précédemment cités, seule une analyse en sous-groupes serait possible et cette stratégie serait synonyme de perte de puissance.

Notre objectif principal sera de modéliser la mortalité spécifique des patients transplantés pour la première fois par rapport à celle de patients comparables restés en dialyse (après leur inscription sur la liste d'attente de transplantation) et d'identifier les facteurs liés à cette mortalité spécifique des transplantés en dépassant les limites des modèles précédemment réalisés. Pour cela, nous utiliserons un modèle de survie relative à risques multiplicatifs que nous ajusterons *(i)* sur les principaux paramètres de confusion liés à la sélection des patients ayant le meilleur pronostic pour la transplantation, et *(ii)* sur tous les facteurs de risque spécifiques de la transplantation (par exemple : âge du donneur, relation donneur-receveur, nombre d'incompatibilités HLA entre donneur et receveur, temps d'ischémie froide, . . .). Ce travail s'appuiera sur les données extraites de la cohorte DIVAT pour les patients transplantés et sur les données du registre REIN pour les patients dialysés (chapitre 1). Nous ne présenterons dans ce manuscrit que la première étape du travail, la seconde étant encore en cours de développement. Cette première étape

a consisté en la modélisation de la mortalité attendue en dialyse et s'est appuyée sur un modèle à risques compétitifs afin de prendre en compte la compétition entre le décès et la transplantation pour les dialysés après leur inscription sur liste d'attente.

Structure du travail

L'objectif principal de ce travail est de discuter les apports des modèles de survie relative dans la modélisation des patients transplantés rénaux, au travers de deux applications.

Dans une partie "Matériels et Méthodes" (chapitres 1 à 4), nous détaillons les cohortes d'études et les concepts statistiques nécessaires aux applications cliniques de ce travail de thèse. Le chapitre 1 présente les deux cohortes utilisées pour l'application des différents modèles présentés. Les données de la cohorte DIVAT servent de support pour l'ensemble du travail, celles du registre REIN ont été requises pour modéliser la mortalité attendue des patients dialysés après leur inscription sur liste d'attente de transplantation. Dans le chapitre 2 nous présentons les définitions et concepts de base des modèles de survie classiquement utilisés en transplantation rénale. Nous détaillons notamment le modèle de Cox et l'introduction de variables explicatives dépendantes du temps. Sont ensuite exposés, dans le chapitre 3, la notion de survie relative et les méthodes de calcul des survies observée et attendue. Nous présentons les deux approches de régression : les modèles à risques additifs et les modèles à risques multiplicatifs. Enfin, le chapitre 4 présente les concepts du modèle à risques compétitifs. Nous détaillons les méthodes d'estimation des paramètres et l'introduction des variables.

Ces méthodes d'estimation et de modélisation sont ensuite illustrées dans la partie "Applications et Résultats" (chapitres 5 à 7). La première application vise à comparer l'évolution des patients bénéficiant d'une seconde transplantation par rapport à des patients comparables transplantés pour la première fois. Une première approche de survie classique par un modèle de Cox ajusté sur les tous les facteurs de confusion possibles, est utilisée dans le chapitre 5. Après avoir discuté les limites de ce modèle, nous proposons de comparer la survie des premières et des secondes transplantations en appliquant un modèle de survie relative à risques multiplicatifs, selon une

approche paramétrique puis selon une approche semi-paramétrique dans le chapitre 6. Nous montrons pourquoi le modèle de survie relative à risques additifs n'était pas adapté à cette problématique. Nous explicitons l'interprétation des variables explicatives de la partie relative car elle est différente selon si les variables sont prises en compte ou non dans la partie attendue. Enfin, nous comparons les résultats de l'approche semi-paramétrique avec ceux d'un modèle de Cox stratifié. La seconde application vise à comparer la mortalité des patients transplantés pour la première fois (issus de DIVAT) par rapport à celle de patients comparables restés en dialyse (issus du registre REIN). La première étape de ce travail, présentée dans le chapitre 7, vise à modéliser la mortalité attendue des patients dialysés après leur inscription sur liste d'attente de transplantation, en considérant la compétition avec la transplantation. La seconde étape visant à comparer l'effet des facteurs liés à la mortalité entre transplantés et des dialysés en appliquant un modèle de survie relative à risques multiplicatifs selon une approche semi-paramétrique est en cours de développement, elle sera donc explicitée dans les perspectives.

Le dernier chapitre synthétise les résultats obtenus et décrit nos perspectives de travail.

Partie II - Matériels et Méthodes

1	Matériels	27
2	Modèles de survie classiquement utilisés	39
3	Modèles de survie relative	67
4	Modèles de survie à risques compétitifs	81

Chapitre 1

Matériels

Sommaire

1.1 La cohorte DIVAT	27
1.2 Le registre REIN	36

1.1 La cohorte DIVAT

1.1.1 Constitution du Réseau DIVAT

L'Institut de Transplantation Urologie Néphrologie (ITUN) du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nantes a mis au point : (i) un logiciel DIVAT (Données Informatisées et VALidées en Transplantation) permettant la constitution d'une base de données informatique regroupant des informations recueillies dans les dossiers médicaux de patients ayant bénéficié de transplantations rénales et/ou pancréatiques ; et (ii) un logiciel permettant l'extraction des données de la base à des fins d'analyses d'épidémiologie clinique. Ces deux interfaces (base de production et base d'extraction) sont disponibles via une connexion internet sécurisée. Le CHU de Nantes a installé dans les CHU de Nancy, Montpellier, Toulouse, Paris-Necker, Lyon, Paris-Saint-Louis et Nice (les deux derniers centres sont en cours d'entrée dans le réseau) le logiciel permettant l'accès à la base de données pour la saisie et l'extraction des données. La Commission Natio-

nale Informatique et Libertés (CNIL) a été informée (Avis favorable du 17/09/2004 n°891735, Réseau DIVAT : 10.16.618). Un consentement préalable, écrit des patients quant à l'accès au dossier médical, au recueil et au traitement des données les concernant, est obligatoirement établi ainsi qu'un consentement spécifique pour les collections biologiques associées. Les données du dossier médical des patients sont anonymisées pour les extractions. Un numéro informatique (unique par patient) est créé systématiquement dans la base pour chaque patient, permettant si besoin les échanges d'informations en conservant l'anonymat des patients.

1.1.2 Objectifs du Réseau DIVAT

Les huit centres de transplantation rénale qui constituent aujourd'hui le Réseau DIVAT ont établi entre eux un Accord de Consortium rédigé par la chef de projet en Recherche Non Interventionnelle du CHU de Nantes qui apporte également son aide pour toutes les démarches auprès des instances d'autorisation d'études (CNIL, Comités d'Éthique, ...). Les objectifs du Réseau DIVAT sont multiples : pouvoir recueillir et échanger des informations, initier et mener des études épidémiologiques ou des essais cliniques en commun (PHRC national 2003, 2005, 2007, 2009, 2010, 2011), utiliser les résultats pour des publications destinées à la communauté scientifique ou pour d'éventuels partenariats avec l'industrie pharmaceutique et créer une banque de données biologiques liées aux données cliniques (pour Nantes, Necker et Lyon faisant partie du réseau CENTAURE¹). La Biocollection récemment couplée avec la base DIVAT (DIVAT-Biocoll), permet d'enrichir les informations socio-démographiques et médicales fournies par la base. Elle rassemble les urines, le sérum, le plasma et les cellules des donneurs et des receveurs au sein de Centre de Ressources Biologiques (CRB) dans les CHU concernés. Elle permet ainsi de réaliser des travaux sur les biomarqueurs en s'appuyant notamment sur les compétences de l'unité de recherche U1064 de l'INSERM. Enfin, la Cellule de Biostatistique et d'Épidémiologie de DIVAT (DIVAT-Biostat), sous la responsabilité du Dr Yohann Foucher,

1. Créée en 2007, la Fondation CENTAURE bénéficie du label de Réseau thématique de Recherche et de Soins (RTRS). Le RTRS vise à rassembler, autour d'un noyau dur d'unités de recherche, une masse critique de chercheurs de très haut niveau, fédérés dans le cadre d'une stratégie partagée autour d'un objectif scientifique commun. La Fondation CENTAURE réunit les chercheurs, enseignants et cliniciens de trois des plus grands centres français de transplantation : Nantes, Lyon et Paris, reconnus pour l'excellence de leurs équipes et leur exceptionnelle capacité d'innovation (www.fondation-centaure.fr).

qui s'est progressivement mise en place, permet de proposer des outils performants pour le pronostic non-invasif et précoce de la survie à long terme du greffon et du patient.

1.1.3 Fonctionnement

Les données de chaque centre participant sont enregistrées dans la base en temps réel par des Assistants de Recherche Clinique (ARC) spécifiquement formés, suivant un thésaurus mis au point en accord avec l'ensemble des centres et actualisé annuellement. Une réunion annuelle des ARCs permet de garantir l'homogénéité du remplissage des données (études de cas, problème spécifiques, discussion des résultats du croisement sur les remplissages d'item). Le contenu de ces rencontres fait l'objet de compte-rendus systématiques. Les ARCs complètent l'identité du patient et saisissent les antécédents, les données de base, les données immunologiques, les données cliniques et thérapeutiques avec leur suivi et les données anatomo-pathologiques. Ils saisissent également les paramètres relatifs au donneur tels que recueillis par l'Agence de la Biomédecine (ABM). Les données sont collectées en pré-greffe puis prospectivement en post-greffe après chaque visite de suivi des patients transplantés. Les visites programmées sont assez rapprochées au début du suivi (3 mois, 6 mois et 1 an), elles sont plus espacées ensuite (à chaque date anniversaire par rapport au jour de la transplantation). En plus de ces visites obligatoires, les patients peuvent également être revus au cours de visites intermédiaires motivées par une demande du patient, une modification de son état clinique, une perturbation biologique ou tout autre événement nécessitant une visite médicale. Ces visites intermédiaires ne font pas l'objet de rapports systématiques dans la base, cependant les éventuelles complications signalées sont consignées dans le suivi post-greffe. Le suivi du patient dans la base est maintenu tant qu'il garde un greffon fonctionnel et qu'il poursuit son suivi post-transplantation obligatoire. Si le suivi médical n'est pas interrompu par le patient (perte de vue), le report des informations dans la base est poursuivi jusqu'au moment où le patient retourne en dialyse suite à la perte définitive de son greffon. A partir de ce moment, le patient continue à être suivi médicalement par l'équipe, cependant les événements survenant après le retour en dialyse ne sont plus collectés dans la base de données à l'exception de l'information éventuelle sur le décès du patient lorsqu'elle connue de l'équipe. De ce fait la base DIVAT permet d'analyser uniquement la mortalité

des patients avec un greffon fonctionnel et non la mortalité globale.

L'ensemble des modifications de la base de production et de la base d'extraction est tracé dans un document mis à jour bi-annuellement par l'ARC du Centre de Nantes. Ces modifications sont ensuite reportées dans le thésaurus lors de sa mise à jour annuelle. Ces documents (suivi des modifications et thésaurus) sont archivés sur le Centre de Nantes et partagés avec les autres centres par voie sécurisée via le site internet. Le système est validé par un audit annuel, réalisé par un ARC indépendant de l'équipe auditée et diligenté par le Réseau pour cette mission. Chaque centre est responsable de la qualité de ses données et doit accepter de se soumettre aux audits. L'audit, tel qu'il s'organise aujourd'hui, se compose de plusieurs niveaux : (i) Un audit de dossiers qui vise à contrôler la qualité de saisie des données. Pour chaque centre, 30 dossiers sont tirés au hasard par le Responsable Informatique de DIVAT, 15 jours avant la réalisation de l'audit, parmi les dossiers de patients adultes, greffés à partir de l'année 2000, toujours vivants, non perdus de vue et avec un greffon fonctionnel. Pour chaque dossier, 30 items tirés au sort par le Responsable de la Cellule DIVAT-Biostat, parmi les items de base et de suivi, sont contrôlés. Les erreurs et données manquantes sont alors consignées dans une fiche d'audit. (ii) Un audit d'exhaustivité des données qui vise à contrôler le remplissage des données. Les critères des dossiers possiblement audités sont les mêmes que pour l'audit de dossiers. Pour les 10 dossiers tirés au sort, 5 items de suivi sont contrôlés pour toutes les dates de visite renseignées. (iii) Un audit des valeurs manquantes via l'édition d'une liste exhaustive des valeurs manquantes permet soit de compléter la base soit de valider que la donnée est réellement manquante. Les résultats de l'audit font l'objet d'un compte-rendu systématique rédigé par l'ARC du Centre de Nantes et présenté à l'ensemble du Réseau au cours d'une des réunions bi-annuelle du Conseil Scientifique du Réseau.

L'audit est complété par des contrôles automatiques de cohérence portant sur les données à remplissage obligatoire. Ces contrôles, mis en place par le Responsable de la Cellule DIVAT-Biostat, sont générés toutes les semaines pour chaque centre sous forme de rapports pdf qui signalent les données manquantes, les valeurs et dates incohérentes, les données suspectes et les pertes de vue. Des liens hypertextes permettent, directement à partir du rapport pdf, d'ouvrir la fiche électronique DIVAT à la page concernée par le problème et de le corriger le cas échéant. Enfin, si des erreurs de remplissage, des incohérences ou des données manquantes sont

rencontrées lors des étapes de data-management (après l'extraction de données) en vue d'analyses statistiques, elles sont signalées au fil de l'eau, par la Cellule de Coordination du Réseau DIVAT, aux ARCs des centres concernés afin qu'ils puissent vérifier et éventuellement corriger les données.

Chaque centre supporte ses propres coûts de saisie de données dans la base et s'occupe de trouver le financement de son ARC. Chaque centre est propriétaire de ses données, la base de chaque centre étant accessible uniquement par le centre concerné (code d'accès propre) et par le Responsable Informatique de DIVAT. Chaque centre a la libre utilisation et la libre disposition de ces propres données pour réaliser des études et des travaux. Cependant afin de mener des études en commun, les centres peuvent collaborer entre eux ou sur l'ensemble de la base. Cette collaboration est toujours formalisée par un document écrit : une proposition d'étude en collaboration est diffusée à tout le réseau, le formulaire est alors rempli obligatoirement par chaque centre qu'ils choisissent ou non de participer à l'étude proposée. Le centre initiateur du projet est alors autorisé à utiliser les données du ou des autres centres participants. Les publications se font sous la signature du centre initiateur du projet, suivie de celles des centres participants (au prorata du nombre de patients inclus dans la base par ordre décroissant).

1.1.4 Coordination du Réseau DIVAT

La Cellule de DIVAT-Biostat progressivement mise en place au sein du Réseau DIVAT est multidisciplinaire et se compose du Pr Magali Giral (Responsable Scientifique du Réseau DIVAT et Responsable de la Biocollection DIVAT), de M. Pascal Daguin (Responsable Informatique de DIVAT), du Dr Yohann Foucher (Responsable de la Cellule Biostatistique de DIVAT et Maître de Conférences en Biostatistique), du Dr Etienne Dantan (Maître de Conférences en Biostatistique), de Marine Lorent, Florence Gillaizeau, Florent Le Borgne et Marie-Cécile Fournier (Etudiants en Thèse de Science actuels et futurs), de Mme Sandra Le Floch (ARC de DIVAT Nantes) et de moi-même (Docteur en Médecine et Etudiante en Thèse de Science). Au sein de cette structure, la Cellule de Coordination du Réseau DIVAT est gérée par Magali Giral, Sandra Le Floch et moi-même. Ainsi, j'exerce depuis septembre 2010, à mi-temps, la fonction de Coordinateur-Épidémiologiste du Réseau DIVAT, grâce au soutien de la fondation CENTAURE.

Dans ce cadre, je suis en charge de la coordination et de l'animation du Réseau DIVAT avec un rôle très transversal à la fois de data-manager, ingénieur qualité et chef de projet du Réseau, à l'interface entre la clinique, la biostatistique, le data-management et la recherche en épidémiologie. En parallèle, j'ai effectué au cours des trois dernières années, mes propres travaux de recherche de thèse au sein de l'Institut de Transplantation, Urologie, Néphrologie (ITUN - INSERM U1064) crée par le Pr Jean-Paul Souillou et dirigé aujourd'hui par le Pr Gilles Blancho ; et du laboratoire de "bioStatistics, Pharmacoepidemiology and Human sciEnces REsearch" (SPHERE - EA4275) dirigé par le Pr Véronique Sébille-Rivain. Ma fonction s'articule autour de quatre missions principales :

(i) *La première mission* consiste à assurer la qualité, la fiabilité et la traçabilité des données et concevoir des outils visant à les améliorer ; conformément aux diverses exigences réglementaires et législatives en vigueur. La première étape de cette mission a donc été la mise en place de procédures standardisées consignées dans des documents écrits avec entre autres : la mise à jour des thésaurus de la base DIVAT (rein et rein-pancréas), la rédaction d'un suivi des modifications des bases de production et d'extraction (traçage des modifications avec date de prise d'effet), la rédaction d'une procédure d'audit et de documents standardisés pour la réalisation de l'audit. Ces trois documents sont présentés partiellement en annexe A. De plus, avec mes collègues de la Cellule de Coordination, nous organisons et animons une réunion annuelle des ARCs au cours de laquelle nous discutons les éventuels problèmes rencontrés pour le remplissage des données, nous décidons collégalement de procédures de remplissage et proposons éventuellement la création de nouveaux items. Je suis en charge de la rédaction et de la diffusion du compte-rendu de ces réunions au Réseau. En complément de ces procédures d'assurance qualité en amont du remplissage, je participe également à la vérification de la qualité des données en aval du remplissage (monitorage) par des demandes de clarifications aux ARCs concernant les éventuelles erreurs, incohérences ou données manquantes constatées au moment du data-management suite à l'extraction de données de la base. Cette vérification est également assurée par les rapports de contrôles automatiques évoqués plus haut (section 1.1.3). Enfin, j'ai participé activement à la mise en place d'un rapport annuel d'activité du Réseau, finalisé par Florent Le Borgne qui génère des données en temps réel sur la globalité des données de DIVAT. Ce rapport comporte une partie multicentrique, envoyée à tous les centres et mise en ligne sur le

site internet de DIVAT (<http://www.divat.fr/images/rapport2013.pdf>) et une partie monocentrique, envoyée à chaque centre pour les données qui le concernent. Quelques extraits du rapport multicentrique d'activité sont présentés en annexe A.

(ii) *La seconde mission* consiste à extraire et vérifier la qualité des données de la base en vue d'analyses statistiques et concevoir des outils pour structurer et professionnaliser ce travail de data-management. Ici également, la première étape a été la mise en place de procédures standardisées visant à structurer l'extraction et le traitement des données, consignées dans des documents écrits, avec comme impératif d'homogénéiser l'ensemble des documents utilisés par le Réseau DIVAT selon un même trame. Cette étape a comporté, en amont de l'extraction : la mise en place d'une procédure d'extraction des données, la rédaction d'un formulaire de demande d'extraction des données de DIVAT et la rédaction d'un formulaire de choix des variables à extraire dans un listing exhaustif de l'ensemble des données disponibles dans la base. Ces documents sont présentés en annexe A. En aval de l'extraction, le travail de data-management a comporté : la définition de codages standardisés pour le traitement homogénéisé des données afin de rendre possible leur exploitation par le statisticien de l'étude (production d'un fichier électronique de données validées) et la rédaction d'une notice explicative du codage des variables pour les rendre lisibles par le statisticien et le clinicien de l'étude. Cette notice indique par exemple, pour les variables qualitatives, les différentes modalités de la variable et le codage choisi. Un exemple de notice faite pour une extraction récente est montré partiellement en annexe A. Lorsque je suis responsable de l'analyse statistique d'une étude, je rédige également un rapport statistique pour présenter des résultats synthétiques des analyses réalisées. Il faut noter que la réalisation d'extractions des données de DIVAT peut être faite à la demande de tous les partenaires scientifiques de DIVAT mais également à la demande de centres extérieurs français ou étrangers sollicitant les données de DIVAT.

(iii) *La troisième mission* consiste à valoriser scientifiquement les données du réseau DIVAT et proposer un soutien méthodologique pour la réalisation d'analyses statistiques sur des projets d'étude en collaboration avec le Réseau DIVAT dans le cadre d'études épidémiologiques. Cette mission passe par la réception et la diffusion des formulaires de demandes d'études en collaboration à tout le réseau puis la collecte des formulaires remplis par chaque centre (participant ou non). Les propositions peuvent émaner de centres internes ou externes au Réseau DIVAT (fran-

çais ou étrangers), elles seront systématiquement discutées au cours d'une réunion du Conseil Scientifique. Je suis également en charge d'une veille bibliographique et le cas échéant, je diffuse aux membres du Réseau les articles concernant leurs projets d'études propres. Un des objectifs du rapport d'activité évoqué plus haut et auquel j'ai activement participé, est également d'aider à initialiser des idées de projets d'études épidémiologiques. Sur l'aspect réalisation, lorsque je suis responsable de l'analyse statistique d'une étude, naturellement je discute avec l'investigateur le plan d'étude et d'analyse (critères population et type d'analyse). Avec mes collègues de la Cellule de Coordination du Réseau DIVAT, nous étudions également les demandes de partenariats pour l'extension de DIVAT à d'autres centres (français ou européens) et le cas échéant, organisons leur mise en place. Ma mission de valorisation passe également par l'organisation bi-annuelle et l'animation de réunions du Conseil Scientifique du Réseau DIVAT. Cela comporte, en amont de la réunion : la prise de contact avec tous les membres du Réseau pour connaître leurs souhaits de projets à aborder et rédiger l'ordre du jour ; et en aval de la réunion : la rédaction et la mise en ligne du compte-rendu de la réunion sur le site internet de DIVAT. Ces compte-rendus sont en consultation restreinte, seuls les membres de DIVAT y ont accès via un identifiant et un mot de passe.

(iv) La quatrième mission consiste à développer et entretenir le site internet de DIVAT (<http://www.divat.fr>). La première étape a donc été d'enrichir l'arborescence du site. J'ai utilisé pour cela le logiciel Joomla (<http://www.joomla.fr>) qui est un interface de gestion de contenu fonctionnant avec un système "d'articles" qu'il est possible ensuite d'intégrer à l'un ou l'autre des menus. Ce logiciel me permet de gérer le site assez simplement et j'essaie d'y mettre tous les articles en français et anglais afin d'augmenter la lisibilité du site. Deux drapeaux sur le site permettent à l'utilisateur d'accéder en un clic à la version française ou anglaise. Grâce à ce travail, j'actualise au fil de l'eau : les pages biostatistiques (qualité des données, recherche méthodologique, enseignement, offres de stage, logiciels et calculateurs en ligne), les travaux réalisés à partir des données de DIVAT (publications, communications orales, posters, mémoires et thèses), les procédures d'extraction, de traitement et de contrôle des données qui sont en consultation restreinte (thésaurus DIVAT, formulaire d'étude en collaboration, procédure d'extraction, formulaire de demande d'extraction, listing des variables à extraire, classification des complications et infections graves selon le thésaurus DIVAT, classification des traitements d'en-

retien et d'induction selon le thésaurus DIVAT, procédure d'audit et rapports d'activité) ainsi que les "fiches contacts" et les modules présentant l'articulation du Réseau (Responsable Scientifique, Conseil Scientifique, Responsable Informatique, ARCs, Cellule DIVAT-biostat). J'y ai également ajouté un *template* pour les présentations DIVAT pouvant servir pour la rédaction de communications orales mais aussi de cours ; ainsi qu'un papier à en-tête DIVAT pouvant servir pour toutes les communications avec d'éventuels partenaires ou avec les instances potentiellement impliquées dans la réalisation d'études à partir des données de DIVAT. Enfin, avant chaque réunion du conseil scientifique, je rend disponible un lien *Doodle* pour permettre aux partenaires du Réseau de s'inscrire. Après les réunions, je mets en ligne, en consultation restreinte, le compte-rendu avec des liens vers les diapositives des présentations faites par les différents intervenant.

1.1.5 Données disponibles

La cohorte DIVAT n'est pas un simple registre car elle rassemble, depuis 1990, l'ensemble des paramètres cliniques et biologiques utiles à la prise en charge et au suivi médical du patient transplanté. Aujourd'hui, elle comporte plus de 300 variables, relatives au receveur, au donneur ou à la transplantation, disponibles pour réaliser des études épidémiologiques ou de recherche clinique. Les données sont collectées dans différentes "pages" de la base de production. Les pages principales qui aident à comprendre l'organisation de la base DIVAT sont les suivantes : Antécédents, Base, Donneur, Immunologie, Rejets, Biopsie, Infections, Complications, Survie et Suivi. Ces pages sont retrouvées selon la même arborescence dans la base d'extraction. Les données de la cohorte sont exhaustives depuis 1996 pour Nantes, Necker, Nancy et Montpellier, depuis 2003 pour Toulouse et depuis 2007 pour Lyon. Ainsi, si le nombre total de patients inscrits dépasse les 15000, le nombre de patients analysables pour des études varie de 3000 à 5000 environ en fonction du type d'analyse et en fonction des critères plus ou moins larges d'inclusion. De manière générale, seules les patients majeurs au moment de la transplantation, les transplantations d'un rein unique et les transplantés avec au moins une visite de suivi ou un événement connu après la transplantation sont inclus dans nos analyses. Pour les analyses multivariées, nous excluons généralement les patients avec au moins une donnée manquante sur

les variables d'ajustement suivantes : âge et sexe du receveur, rang de la greffe, maladie initiale, comorbidités (antécédents de diabète, hypertension, maladie cardiovasculaire, hépatite B ou C et néoplasie), nombre d'incompatibilités HLA-ABDR, immunisation anti-HLA de classe I et II, temps d'ischémie froide, relation entre donneur et receveur et âge du donneur.

1.2 Le registre REIN

Le Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie (REIN) repose sur l'enregistrement prospectif des informations concernant l'ensemble des patients en insuffisance rénale chronique nécessitant un traitement de suppléance par dialyse ou transplantation rénale. Ce Réseau, dont le support institutionnel est l'Agence de la Biomédecine, a notamment pour objectif de décrire l'incidence et la prévalence des traitements de suppléance de l'insuffisance rénale chronique, mais également de décrire les caractéristiques de la population traitée, la mortalité, les modalités de prise en charge et l'accès à la liste d'attente et à la transplantation. La finalité du registre REIN est de donner une image précise de l'activité néphrologique de chaque région afin de contribuer à une bonne évaluation des stratégies sanitaires et d'adapter au mieux la prise en charge de l'insuffisance rénale chronique. Un rapport épidémiologique complet est publié chaque année et mis en ligne sur le site de l'Agence de la Biomédecine.

Depuis 2002, le Réseau REIN s'est développé progressivement sur l'ensemble du territoire français. Début 2012, toutes les régions de France métropolitaine et d'Outre-Mer ont intégré le réseau REIN. Le système d'information du réseau REIN s'appuie sur l'application Diadem qui est l'outil de recueil des informations sur les patients suppléés par dialyse. Jusqu'à récemment, les données des dialysés d'Ile de France étaient saisies dans l'application SIMS@REIN développée par le laboratoire de Biostatistique et d'Informatique Médicale de l'Hôpital Necker-Enfants malades, et les données des dialysés de Lorraine étaient saisies dans une application locale appelée Néphrolor qui est une base totalement intégrée au réseau de soin des insuffisants rénaux de Lorraine. Ces deux applications ont tout récemment fusionné avec Diadem. Le déploiement de Diadem sur l'ensemble de la France permet aujourd'hui de faire le lien avec l'application Cristal, également gérée par l'ABM, qui est l'outil centralisé de recueil des infor-

mations sur les patients transplantés rénaux. Diadem et Cristal partagent un thésaurus commun ainsi qu'un système d'accès sécurisé. La qualité des données saisies est validée par des audits. Tous les nouveaux patients ayant atteint le stade terminal de l'insuffisance rénale chronique et nécessitant une prise en charge par dialyse sont enregistrés dans le système d'information REIN. Les patients ne signent pas de consentement, ils reçoivent juste une information. Les patients sont enregistrés dans l'application Cristal à partir de l'inscription sur la liste d'attente de transplantation rénale.

Le dossier d'inclusion des patients dans Diadem comporte des informations sur : (i) les caractéristiques socio-démographiques des patients ; (ii) la période relative à l'initiation du traitement : néphropathie initiale, données biologiques et activité du patient au début du traitement ; et (iii) l'état du patient : données bio-cliniques, comorbidités, handicaps, modalités de traitement et inscription sur la liste d'attente de transplantation. Les patients sont également suivis, au moyen de l'enregistrement continu d'un certain nombre d'événements (changements de modalité de prise en charge en dialyse, transferts entre structure, sevrage, transplantation rénale, décès) et un point annuel est réalisé pour tous les patients bénéficiant toujours de la dialyse à cette date. Cristal contient les informations suivantes : date d'inscription sur liste d'attente de transplantation, bilan médical du receveur à l'inscription sur la liste d'attente, suivi annuel avant la transplantation, rapport de greffe (compte rendu des événements péri-opératoires), suivi annuel post-transplantation ainsi que les informations sur le donneur et sur l'allocation des greffons. Ainsi, Cristal permet de disposer d'informations concernant le décès, la mise en contre-indication temporaire et la sortie de liste des patients en attente de transplantation.

Pour modéliser la mortalité attendue en dialyse (PHRC national MaKiT - Mortality After Kidney Transplantation), les données de suivi des patients dialysés issues de REIN ont été extraites. Toutes les régions utilisant l'application Diadem ont été considérées car elles disposent d'un identifiant commun pour les patients permettant de faire le lien avec l'application Cristal. Ce lien était indispensable pour récupérer les dates d'inscription sur liste qui ne sont pas collectées dans Diadem. Afin de compléter l'extraction nationale faite à partir de Diadem, une extraction à partir de l'application Néphrolor a également été requise car la fusion avec Diadem n'était pas encore effective quand les données ont été demandées. Seules les données de la région Ile de France n'ont pas été intégrées dans l'extraction nationale du fait : (i) de l'absence de numéro

commun avec Cristal rendant la récupération des dates d'inscription impossible ; et (ii) de l'absence de l'information concernant les dates de transplantation, cette date étant essentielle pour prendre en compte la compétition entre le décès et la transplantation chez les patients dialysés. Les données recueillies via Diadem et Cristal comportaient : (i) les dates (naissance, premier traitement de suppléance, transplantation autre que rénale, inclusion dans le registre, inscription sur liste d'attente, décès, transplantation, dernier suivi) ; (ii) les données démographiques (sexe, néphropathie initiale, groupe sanguin) ; et (iii) les données cliniques à l'inscription sur liste d'attente (poids, taille, type de traitement de suppléance, antécédents, sérologies) ou au cours de l'attente (immunisation anti-HLA).

Chapitre 2

Modèles de survie classiquement utilisés

Sommaire

2.1 Fonctions de survie	41
2.2 Modélisation paramétrique	43
2.3 Modèle semi-paramétrique de Cox	47
2.4 Extensions du modèle de Cox	48
2.5 Déterminants des fonctions de survie en transplantation rénale	52

Les modèles de survie permettent d'étudier une variable aléatoire T représentant le temps jusqu'à la survenue d'un événement (décès, complications, rejet aigu, ...), souvent en fonction de certains facteurs explicatifs pouvant accélérer ou ralentir cette vitesse d'apparition. La particularité des données de survie est qu'elles sont le plus souvent incomplètes. On définit ainsi la censure à droite qui correspond soit à un individu qui n'a pas subi l'événement à la fin de l'étude (il est censuré à la date de point), soit à un individu qui est perdu de vue mais n'avait pas encore subi l'événement à sa dernière observation (il est censuré à la date de dernières nouvelles). A l'inverse, la censure à gauche correspond au cas où l'individu aurait subi l'événement avant un certain temps sans connaître ce temps avec exactitude. Par ailleurs, une observation est dite tronquée si elle est conditionnelle à l'événement étudié. Le cas le plus courant est celui de la troncature à gauche. Elle implique qu'un individu n'est observable que si son temps de survie

est supérieur à une certaine valeur.

L'analyse de survie est souvent associée à un temps d'apparition d'un événement unique. Une hypothèse importante et souvent peu évaluée est l'indépendance entre le processus de censure et celui de l'événement étudié. Pour les études de survie en transplantation rénale, deux événements sont cependant en compétition : le retour en dialyse et le décès du patient avec un greffon fonctionnel. Dans la base DIVAT, les données des patients retournés en dialyse ne sont pas collectées. Ainsi, seuls les décès des patients avec greffon fonctionnel sont pris en compte. En transplantation, trois choix de variables à expliquer sont généralement rencontrés, suivant les recommandations publiées par l'European Best Practice Guidelines for renal transplantation [93] :

Le délai entre la transplantation et le décès du patient avec un greffon fonctionnel, les retours en dialyse sont alors traités comme des censures à droite. On parle d'analyse de survie du patient ("patient survival"). Ainsi que nous l'avons signalé plus haut, avec la base de données DIVAT il n'est pas possible d'étudier la mortalité globale car l'information du décès est le plus souvent manquante pour les patients retournés en dialyse. Ainsi quand on étudie la mortalité sur les données de DIVAT, il s'agit toujours de la mortalité avec un greffon fonctionnel.

Le délai entre la transplantation et le retour en dialyse, les décès avec un greffon fonctionnel sont alors traités comme des censures à droite. On parle d'analyse de survie du greffon avec censure des décès ("death-censored graft survival"). Dans ce cas, tous les décès sont considérés comme indépendants de la transplantation. Néanmoins, on peut raisonnablement penser sur des arguments cliniques qu'un nombre non-négligeable de décès est dû à la transplantation ou à sa prise en charge. Il en résulte une surestimation de la survie du greffon. En effet, si tous les décès sont censurés, le modèle analysant la survie du greffon peut sous-estimer par exemple l'effet de l'âge ou de complications apparues en post-transplantation dont on peut penser qu'il sont naturellement associés à la mortalité.

Le délai entre la transplantation et le premier des deux échecs possibles : retour en dialyse ou décès du patient avec un greffon fonctionnel. On parle d'analyse de survie du greffon sans censure des décès ("graft survival"), on parle également d'analyse de survie patient-greffon

("patient and graft survival") ou encore d'analyse de survie globale du greffon ("overall graft survival"). Ce cas est le plus pessimiste ("worst case scenario") puisqu'il considère tous les décès comme liés à la transplantation alors que beaucoup d'entre eux sont indépendants. Il en résulte une sous-estimation de la survie du greffon. Si on prend le cas des cancers, il a été montré une augmentation du risque en lien avec les traitements immunosuppresseurs [45], cependant on peut penser que certains cancers seraient survenus en dehors de la transplantation du fait de comorbidités notamment. De plus, cette stratégie est synonyme de pertes d'informations puisqu'un effet moyen des facteurs de risque est modélisé, alors qu'une même variable peut avoir des effets différents selon l'échec. En pratique, pour étudier la survie du greffon, il est recommandé d'étudier les deux dernières variables aléatoires : avec et sans censure des décès.

Différentes approches existent pour analyser les données de survie. On distingue deux grands types de méthodes, les méthodes paramétriques et les méthodes non paramétriques. Parmi les méthodes non-paramétriques, la plus connue est celle de Kaplan-Meier [43], la comparaison des courbes pouvant être réalisée grâce à un test du Log-rank [94]. Cet estimateur ne permet pas de prendre en compte plusieurs variables explicatives et d'estimer leur effet. Les méthodes paramétriques reposent en revanche sur des hypothèses concernant la distribution du temps T . Les plus utilisées sont les fonctions Exponentielle et de Weibull. Beaucoup d'autres lois peuvent être utilisées [95]. L'effet d'un facteur explicatif peut être quantifié (en respectant le plus souvent l'hypothèse de proportionnalité des risques). A ces deux types de méthodes vient s'ajouter une méthode intermédiaire, dite semi-paramétrique. Il s'agit du modèle de Cox, pour lequel la fonction de risque n'a pas besoin d'être estimée grâce à la vraisemblance partielle. Ce chapitre définit les notations de ces modèles très souvent utilisés en épidémiologie de la transplantation dont nous décrivons quelques déterminants importants en dernière section.

2.1 Fonctions de survie

Le temps T est une variable aléatoire continue positive. Cinq fonctions peuvent définir la loi de probabilité de T :

- ★ **La fonction de survie $S(t)$.** Elle est égale à la probabilité que l'événement ne se produise pas avant un temps t fixé.

$$S(t) = P(T > t) \quad (2.1)$$

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

- ★ **La fonction de répartition $F(t)$.** Elle est égale à la probabilité que l'événement se produise avant un temps t .

$$F(t) = P(T \leq t) = 1 - S(t) \quad (2.2)$$

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

- ★ **La fonction de densité $f(t)$.** Elle représente la probabilité que l'événement se produise au temps t .

$$f(t) = \lim_{dt \rightarrow 0^+} \frac{P(t \leq T < t + dt)}{dt} = \frac{dF(t)}{dt} = -\frac{dS(t)}{dt} \quad (2.3)$$

Cette fonction n'est pas forcément bornée à 1 comme le serait une probabilité.

- ★ **La fonction de risque instantané $h(t)$.** Elle représente la probabilité que l'événement se produise au temps t , conditionnellement au fait que l'événement n'a pas eu lieu avant t . Elle représente la vitesse d'apparition de l'événement au temps t et elle est donc à rapprocher de la notion d'incidence en épidémiologie.

$$h(t) = \lim_{dt \rightarrow 0^+} \frac{P(t \leq T < t + dt | T \geq t)}{dt} = \frac{f(t)}{S(t)} \quad (2.4)$$

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

$$H(t) = \int_0^t h(u) du = -\log(S(t)) \quad (2.5)$$

2.2 Modélisation paramétrique

2.2.1 Principe du modèle

Soit un échantillon constitué de n individus indicés par i ($i = 1, \dots, n$). Nous posons $z = (z_{i,1}, \dots, z_{i,p})'$ le vecteur des p variables explicatives pour l'individu i et $\beta = (\beta_1, \dots, \beta_p)$ le vecteur des coefficients de régression associés à ces variables. Le modèle paramétrique à risques proportionnels s'écrit :

$$h(t_i|z_i) = h_0(t_i) \exp(\beta z_i) \quad (2.6)$$

où $h_0(t_i)$ est la fonction de risque instantané de base au temps t_i , toutes les variables explicatives étant nulles (population de référence). La fonction $h_0(t_i)$ peut être prédéfinie. Les distributions les plus utilisées sont :

(i) **La loi Exponentielle**, où le risque est constant au cours du temps :

$$h_E(t_i) = \frac{1}{\sigma} \quad \forall \sigma > 0 \quad (2.7)$$

(ii) **La loi de Weibull**, où l'évolution du risque est monotone au cours du temps :

$$h_W(t_i) = \nu \left(\frac{1}{\sigma} \right)^\nu t_i^{\nu-1} \quad \forall \nu, \sigma > 0 \quad (2.8)$$

(iii) **La loi de Weibull Généralisée**, où l'évolution du risque est non-monotone au cours du temps, en forme de \cup ou de \cap :

$$h_{WG}(t_i) = \frac{1}{\theta} \left(1 + \left(\frac{t_i}{\sigma} \right)^\nu \right)^{\frac{1}{\theta}-1} \nu \left(\frac{t_i}{\sigma} \right)^{\nu-1} \quad \forall \nu, \sigma, \theta > 0 \quad (2.9)$$

(iv) **La loi Exponentielle constante par morceaux**. Si on prend l'exemple d'une fonction à 3 morceaux, c'est à dire à deux discontinuités en τ_1 et τ_2 (avec $\tau_1 < \tau_2$), la fonction de risque de

base $h_0(t_i)$ s'écrit :

$$h_0(t_i) = \alpha_1 \mathbb{1}_{\{t_i \leq \tau_1\}} + \alpha_2 \mathbb{1}_{\{\tau_1 < t_i \leq \tau_2\}} + \alpha_3 \mathbb{1}_{\{t_i > \tau_2\}} \quad \forall \alpha_1, \alpha_2, \alpha_3 > 0 \quad (2.10)$$

où $\mathbb{1}_{\{a\}} = 1$ si a est vrai et 0 sinon.

2.2.2 Estimation des paramètres

L'estimation des paramètres de tels modèles est obtenue en maximisant la vraisemblance, notée \mathcal{V} , qui se définit comme le produit des probabilités d'observer chaque trajectoire individuelle, que l'événement soit observé ou non. Par définition, la probabilité d'observer un événement au temps t_i est équivalente à la fonction de densité (2.3) et la probabilité d'observer un événement après ce temps t_i (censure à droite) est équivalente à la fonction de survie (2.1). De ce fait, l'écriture générale de la vraisemblance est la suivante :

$$\mathcal{V} = \prod_{i=1}^n f(t_i|z_i)^{\delta_i} S(t_i|z_i)^{1-\delta_i} = \prod_{i=1}^n h(t_i|z_i)^{\delta_i} S(t_i|z_i) \quad (2.11)$$

avec δ_i l'indicatrice de l'événement ($\delta_i = 1$ si l'événement est observé pour l'individu i , 0 sinon). Cette écriture de vraisemblance suppose l'indépendance entre tous les individus ainsi que l'indépendance entre la censure et l'événement. En pratique, on utilise le plus souvent la log-vraisemblance pour l'estimation des modèles, elle s'écrit :

$$\log \mathcal{V} = \sum_{i=1}^n \left\{ \delta_i \log(h(t_i|z_i)) - H(t_i|z_i) \right\} \quad (2.12)$$

L'estimation de la variance des paramètres s'appuie sur la matrice Hessienne qui correspond à la matrice des dérivées partielles secondes de la vraisemblance. Elle s'écrit :

$$\mathbf{I}(\beta) = \frac{\partial^2 \mathcal{V}}{\partial \beta \partial \beta'} \quad (2.13)$$

L'inverse de la matrice Hessienne représente l'estimation de la matrice de variance-covariance des β , elle s'écrit $[\mathbf{I}(\beta)]^{-1}$.

2.2.3 Hypothèse de proportionnalité des risques

Les modèles à risques proportionnels ont une interprétation en termes de rapport de risques (RR). Leur validité repose sur l'hypothèse d'un risque constant au cours du temps. Si z_1 est une variable à 2 modalités, $z_1 = \{1/0\}$, parmi les p variables explicatives, le RR associé à cette variable s'écrit :

$$\text{RR}_{z_1=1/z_1=0} = \frac{h_0(t_i) \exp(\beta_1) \exp\left(\sum_{j=2}^p \beta_j z_{i,j}\right)}{h_0(t_i) \exp\left(\sum_{j=2}^p \beta_j z_{i,j}\right)} = \exp(\beta_1) \quad \forall t_i \quad (2.14)$$

Les patients ayant la variable explicative $\{z_1 = 1\}$ ont $\exp(\beta_1)$ fois plus de risques d'échec que ceux ayant la variable explicative $\{z_1 = 0\}$. Le RR lié à la variable z_1 est dit ajusté sur toutes les autres variables, autrement dit toutes les autres variables étant constantes par ailleurs. Il est constant au cours du temps puisqu'il ne dépend que du coefficient de régression β_1 . L'hypothèse H_0 intéressante à tester est l'égalité des fonctions de risque de chaque modalité de la variable explicative $z_1 : \{\beta_1 = 0 \iff \text{RR}_{z_1=1/z_1=0} = 1\}$. L'hypothèse alternative H_1 est le plus souvent bilatérale, c'est à dire la non-égalité des fonctions de risque de chaque modalité de la variable explicative $z_1 : \{\beta_1 \neq 0 \iff \text{RR}_{z_1=1/z_1=0} \neq 1\}$. Si H_0 est rejetée, alors il semble qu'il y ait une différence de survie entre les 2 populations définies par la variable z_1 .

Pour vérifier l'hypothèse de proportionnalité des risques, on peut utiliser deux méthodes complémentaires : graphique et analytique. La première consiste à tracer pour chaque groupe, les courbes du logarithme de la fonction de risque cumulé $\log(H(t))$ par rapport au temps t . Si les risques sont proportionnels, les courbes doivent avoir un écart constant au cours du temps. Si les courbes n'ont pas un écart constant, alors l'effet de la variable z_1 n'est pas proportionnel et le modèle à risques proportionnels n'est pas adapté. Cette approche graphique est subjective. De plus, elle ne permet de tester qu'une seule variable, sans ajustement.

La seconde méthode consiste en l'analyse des résidus de Schoenfeld [96]. Cette approche analytique est plus objective. Cependant, elle fait des hypothèses sur la forme de la corrélation entre les résidus et le temps. De plus, ce test est peu puissant : on pourra voir des courbes divergentes alors que l'analyse des résidus de Schoenfeld ne permet pas de rejeter la proportionnalité. En

cas d'incohérence, dans la suite de ce rapport, entre les résultats graphiques et l'analyse par les résidus de Schoenfeld, on privilégiera l'analyse graphique qui permet d'évaluer la relevance clinique de prendre en compte ou pas une non-proportionnalité.

2.2.4 Hypothèse de log-linéarité

Pour les variables explicatives continues introduites dans un modèle à risques proportionnels, l'hypothèse de log-linéarité suppose que le RR est multiplié par $\exp(\beta)$ pour une augmentation d'une unité de la variable quelle que soit sa valeur initiale (équation 2.14). Le risque est multiplié par $\exp(\beta)^n$ pour une augmentation de n unités de la variable. Plusieurs méthodes existent pour évaluer l'écart à la log-linéarité des variables continues. Une première méthode est basée sur l'analyse des résidus en fonction des valeurs de la variable. Une autre méthode, plus descriptive, consiste à discrétiser la variable en plusieurs classes et représenter le logarithme des risques relatifs en fonction des niveaux de la variable. La linéarité de ces points reflète une relation log-linéaire. Pour tous les modèles réalisés dans ce travail, l'ensemble des variables quantitatives a été recodé pour ne conserver que des variables catégorielles. L'avantage de tels modèles est d'avoir une interprétation plus simple pour les cliniciens et de se soustraire à cette hypothèse de log-linéarité.

2.2.5 Tests d'inférence

Pour tester si une variable explicative est liée significativement à la survie, on peut utiliser le test de Wald ou le test du Rapport de Vraisemblance.

Le test de Wald (W)

Soit β_j ($j = 1, \dots, p$) le coefficient de régression correspondant à la j ème variable. L'hypothèse à tester est $H_0 : \{\beta_j = 0\}$, contre l'hypothèse alternative $H_1 : \{\beta_j \neq 0\}$. Sous H_0 , le rapport

du coefficient à son écart type suit une loi normale centrée réduite (Théorème Central Limite) :

$$W = \frac{\widehat{\beta}_j}{\sqrt{\widehat{Var}(\widehat{\beta}_j)}} \rightsquigarrow N(0, 1) \quad (2.15)$$

Le test de Wald repose sur l'hypothèse que les estimations de $\widehat{\beta}_j$ et de $\widehat{Var}(\widehat{\beta}_j)$ sont correctes. Généralement, $\widehat{\beta}_j$ est assez bien estimé par le maximum de vraisemblance. En revanche, l'estimation de $\widehat{Var}(\widehat{\beta}_j)$ utilise la matrice Hessienne souvent plus difficile à estimer (équation 2.13). C'est pourquoi le test du rapport de vraisemblance est souvent préféré. Cependant, le test de Wald autorise des tests uni- ou bilatéraux alors que le test du rapport de vraisemblance est bilatéral.

Le test du Rapport de Vraisemblance (RV)

Soit $\tilde{\beta}$ le vecteur des d paramètres que l'on veut tester, \mathcal{V}_0 la vraisemblance du modèle sans ces paramètres et \mathcal{V}_1 la vraisemblance du modèle avec ces paramètres. L'hypothèse à tester est $H_0 : \{ \text{tous les coefficients du vecteur } \tilde{\beta} \text{ sont égaux à } 0 \}$, contre l'hypothèse alternative $H_1 : \{ \text{au moins un des } d \text{ coefficients du vecteur } \tilde{\beta} \text{ est différent de } 0 \}$. Sous l'hypothèse nulle, RV suit une loi du χ^2 à d degrés de liberté. La statistique du test s'écrit :

$$RV = -2 \times \log \left(\frac{\mathcal{V}_0}{\mathcal{V}_1} \right) \rightsquigarrow \chi_d^2 \quad (2.16)$$

2.3 Modèle semi-paramétrique de Cox

Le modèle semi-paramétrique à risques proportionnels proposé par Cox [44] au début des années 1970 est dit semi-paramétrique. C'est le modèle le plus souvent rencontré dans le domaine médical car il permet de prendre en compte l'effet de plusieurs variables explicatives pour expliquer la survenue d'un événement (partie paramétrique) sans faire d'hypothèse sur la fonction de risque instantané de base (partie non-paramétrisée). Ces modèles évitent donc des hypothèses

paramétriques inutiles lorsque le seul objectif est d'évaluer l'effet des facteurs qui accélèrent ou ralentissent le temps étudié (sans pour autant estimer les vitesses elles-mêmes). La forme générale est similaire au modèle paramétrique à risques proportionnels (2.6) et les interprétations associées sont équivalentes (2.14).

L'estimation des paramètres β du modèle est obtenue en maximisant la vraisemblance partielle, notée \mathcal{VP} qui correspond au produit des probabilités d'observer l'événement du sujet i en t_i sachant les k individus à risque au même moment. En considérant tous les sujets indépendants, la vraisemblance partielle est obtenue par le produit de ces probabilités pour tous les individus observés avec l'événement ($\delta_i = 1$). Elle s'écrit :

$$\mathcal{VP} = \prod_{i=1}^n \left\{ \frac{h_0(t_i) \exp(\beta z_i)}{\sum_{k:t_k \geq t_i} h_0(t_i) \exp(\beta z_k)} \right\}^{\delta_i} = \prod_{i=1}^n \left\{ \frac{\exp(\beta z_i)}{\sum_{k:t_k \geq t_i} \exp(\beta z_k)} \right\}^{\delta_i} \quad (2.17)$$

La vraisemblance partielle ne dépend donc pas de la fonction de risque instantané de base. Les paramètres $\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_p$ peuvent être estimés par maximisation de cette fonction. Comme pour les modèles paramétriques, on utilise le plus souvent la log-vraisemblance pour l'estimation de ces modèles, elle s'écrit :

$$\log \mathcal{VP} = \sum_{i=1}^n \delta_i \left\{ \beta z_i - \log \left(\sum_{k:t_k \geq t_i} \exp(\beta z_k) \right) \right\} \quad (2.18)$$

2.4 Extensions du modèle de Cox

2.4.1 Modèle de Cox stratifié

Le modèle de Cox peut être stratifié sur une variable catégorielle. Il s'agit d'une solution possible lorsqu'une variable ne respecte pas l'hypothèse de proportionnalité des risques et/ou lorsque 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, par exemple pour ajuster sur un effet centre sans quantifier les écarts entre eux. Contrairement

à la terminologie utilisée en épidémiologie, il ne s'agit pas de l'estimation d'un modèle entièrement différent par strate. Pour un modèle de Cox stratifié, chaque strate possède une fonction de risque instantané de base spécifique. En revanche, les coefficients de régression β sont le plus souvent supposés communs à l'ensemble des strates (même si une interaction entre variables et strates peut être introduite). Si on reprend l'équation (2.6), la fonction de risque instantané d'un individu i de la strate k ($k = 1, 2, \dots, K$) au temps t_i s'écrit donc :

$$h_k(t_i|z_i) = h_{k,0}(t_i) \exp(\beta z_i) \quad (2.19)$$

où $h_{k,0}(t_i)$ est la fonction de risque instantané de base dans la strate k au temps t_i . L'estimation des paramètres d'un tel modèle est obtenue en maximisant la vraisemblance partielle qui est équivalente au produit des vraisemblances partielles par strate. Si \mathcal{VP}_k est la vraisemblance partielle des individus de la strate k , alors la vraisemblance partielle totale s'écrit :

$$\mathcal{VP} = \prod_{k=1}^K \mathcal{VP}_k \quad (2.20)$$

Il faut noter que la puissance des tests peut diminuer avec le nombre de strates.

2.4.2 Prise en compte des variables temps-dépendantes

La valeur de la variable dépend du temps

Le principe est d'utiliser une fonction de risque instantané qui dépend de la valeur de la variable explicative au temps t . En transplantation, cette extension peut par exemple s'appliquer lorsqu'on intègre des variables explicatives telles que des paramètres de suivi biologiques (créatininémie, protéinurie, ...) ou des événements post-transplantation (épisodes de rejet aigu, complications, ...). Si on reprend l'équation (2.6) et en considérant z_1 comme une variable dont la valeur dépend du temps, le modèle s'écrit :

$$h(t_i|z_{i,1}(t_i), \dots, z_{i,p}) = h_0(t_i) \exp\left(\beta_1 z_{i,1}(t_i) + \sum_{j=2}^p \beta_j z_{i,j}\right) \quad (2.21)$$

Dans ce modèle, la contribution individuelle à la vraisemblance peut être divisée en plusieurs contributions. Plus précisément, la vraisemblance partielle ne fait pas la différence entre un individu qui entre dans l'étude au temps 0 et présente l'événement à un temps t , et deux individus dont l'un entre au temps 0 et est censuré à la date τ ($0 < \tau < t$) et l'autre entre au temps τ et présente l'événement à un temps t . τ correspond au temps de changement de la valeur de z_1 ("update Cox model"). Par exemple, s'il s'agit d'un épisode de rejet aigu ($z_1 = 1$ si rejet aigu et 0 sinon), alors pour le sujet i ayant eu un épisode de rejet aigu, la valeur de $z_{i,1}$ sera fixe et égale à 0 avant τ et la valeur de $z_{i,1}$ sera fixe et égale à 1 après τ .

Lorsqu'on introduit une variable dépendante du temps dans le modèle, la vraisemblance partielle reste donc utilisable mais change d'écriture car les patients considérés à risque sont identifiés différemment, en fonction de leur temps d'entrée et de sortie. Supposons n individus ($i = 1, 2, \dots, n$). Pour le i ème individu, on note $t_{i,1}$ le dernier temps de suivi avec $\delta_i = 1$ si l'événement est observé et $\delta_i = 0$ sinon, et $t_{i,0}$ le temps d'entrée dans l'étude. Si on reprend l'équation (2.17), la vraisemblance partielle devient :

$$\begin{aligned} \mathcal{VP} &= \prod_{i=1}^n \left\{ \frac{h_0(t_i) \exp\left(\beta_1 z_{i,1}(t_{i,1}) + \sum_{j=2}^p \beta_j z_{i,j}\right)}{\sum_{k:\{t_{k,1} \geq t_{i,1} \cap t_{k,0} < t_{i,1}\}} h_0(t_i) \exp\left(\beta_1 z_{k,1}(t_{k,1}) + \sum_{j=2}^p \beta_j z_{k,j}\right)} \right\}^{\delta_i} \\ &= \prod_{i=1}^n \left\{ \frac{\exp\left(\beta_1 z_{i,1}(t_{i,1}) + \sum_{j=2}^p \beta_j z_{i,j}\right)}{\sum_{k:\{t_{k,1} \geq t_{i,1} \cap t_{k,0} < t_{i,1}\}} \exp\left(\beta_1 z_{k,1}(t_{k,1}) + \sum_{j=2}^p \beta_j z_{k,j}\right)} \right\}^{\delta_i} \end{aligned} \quad (2.22)$$

L'effet de la variable dépend du temps

Dans ce cas, l'effet de la variable est non-proportionnel avec le temps. C'est le principe utilisé dans le modèle de Cox par morceaux ("piecewise Cox model") [97, 98]. Si on reprend l'équation (2.6), le modèle s'écrit :

$$h(t_i|z_i) = h_0(t_i) \exp\left(\beta_j(t_i) z_{i,j}\right) \quad (2.23)$$

En ne considérant que z_1 comme variable dont l'effet dépend du temps et en supposant que l'effet de la variable z_1 change au temps τ ($\tau > 0$), on peut ré-écrire l'équation (2.23) :

$$h(t_i|z_i) = h_0(t_i) \exp\left(\beta_1 z_{i,1} + \gamma_1 z_{i,1} \mathbb{1}_{\{t_i > \tau\}} + \sum_{j=2}^p \beta_j z_{i,j}\right)$$

Avec $\mathbb{1}_{\{t_i > \tau\}}$ une indicatrice égale à 1 si $t_i > \tau$ et à 0 sinon. Le RR lié à la variable z_1 , ajusté sur toutes les autres variables est alors dépendant du temps :

– Pour $t_i \leq \tau$:

$$\text{RR}_{z_{i,1}=1/z_{i,1}=0} = \frac{h_0(t_i) \exp(\beta_1) \exp(\sum_{j=2}^p \beta_j z_{i,j})}{h_0(t_i) \exp(\sum_{j=2}^p \beta_j z_{i,j})} = \exp(\beta_1)$$

– Pour $t_i > \tau$:

$$\text{RR}_{z_{i,1}=1/z_{i,1}=0} = \frac{h_0(t_i) \exp(\beta_1 + \gamma_1) \exp(\sum_{j=2}^p \beta_j z_{i,j})}{h_0(t_i) \exp(\sum_{j=2}^p \beta_j z_{i,j})} = \exp(\beta_1 + \gamma_1)$$

Si $\gamma_1 = 0$, alors le RR est constant avant et après τ . Si $\gamma_1 \neq 0$, alors l'effet de la variable explicative est dépendant du temps en supposant qu'il est constant dans chaque intervalle $[0; \tau]$ et $]\tau; \infty[$. Pour estimer le temps de changement de l'effet de la variable explicative, on choisira la valeur τ qui minimise le critère de sélection BIC (Bayesian Information Criterion).

Le BIC classiquement utilisé pour la sélection de variables en modélisation statistique est donné par :

$$\text{BIC} = -2\hat{\mathcal{V}} + k \log(n) \quad (2.24)$$

où $\hat{\mathcal{V}}$ est le maximum de vraisemblance pour le modèle défini par k paramètres et n est le nombre d'individus. Volinsky et Raftery [99] ont proposé une révision du terme de pénalité en utilisant le nombre d'événements observés plutôt que le nombre d'individus :

$$\text{BIC} = -2\hat{\mathcal{V}} + k \log(\sum \delta_i) \quad (2.25)$$

2.4.3 Modèles de fragilité paramétriques

Dans certaines situations, l'événement d'intérêt peut être répété pour un même individu. Dans ce cas, la dépendance des observations rend la vraisemblance (2.11) invalide. Un terme aléatoire individuel (appelé fragilité) est alors introduit dans l'expression du risque instantané de chaque sujet, et la variance de la fragilité quantifie l'hétérogénéité entre sujets. Pour le j ème individu du groupe i , posons t_{ij} l'observation de l'individu j et $\omega_i h(t_{ij})$ sa fonction de risque avec h la fonction de risque commune à tout l'échantillon et ω_i le facteur aléatoire individuel de fragilité. Conditionnellement à ω_i ($i \in \{1, \dots, C\}$), les observations du groupe i sont considérées indépendantes. Considérons un échantillon composé de C groupes, chacun d'entre eux présentant n_i individus ($j = 1, \dots, n_i$). La vraisemblance marginale est donnée par :

$$\mathcal{V} = \prod_{i=1}^C \int_0^{+\infty} \left\{ \prod_{j=1}^{n_i} f(t_{ij}|\omega_i)^{\delta_{ij}} S(t_{ij}|\omega_i)^{1-\delta_{ij}} \right\} g(\omega_i) d\omega_i \quad (2.26)$$

où $g(\omega_i)$ est la densité de probabilité associée à la distribution de l'effet aléatoire. N'importe quelle distribution peut être affectée à la fragilité. Cependant, cette distribution est généralement choisie parmi les distributions appartenant à la famille exponentielle. Le plus souvent, la fragilité est supposée suivre une distribution Gamma. La loi Gamma est une généralisation de la loi exponentielle, sa fonction de densité est donnée par :

$$g(\omega_i) = \left(\omega_i^{(\gamma^{-1}-1)} \exp(-\omega_i \gamma^{-1}) \right) / \left(\Gamma(\gamma^{-1}) \gamma^{\gamma^{-1}} \right), \forall \gamma \geq 0 \quad (2.27)$$

où $\Gamma(\gamma^{-1}) = \int_0^{\infty} t^{(\gamma^{-1}-1)} \exp(-t) dt$ est la fonction Gamma.

2.5 Déterminants des fonctions de survie en transplantation rénale

Afin de mieux comprendre et interpréter les développements qui vont suivre, nous décrivons ici les déterminants important (pré-greffe et à la greffe) de l'évolution des patients transplantés

rénaux disponibles dans DIVAT (<http://www.divat.fr/images/rapport2013.pdf>) et qui seront intégrés dans les différents modèles présentés.

Variables relatives au receveur

(i) *Le sexe.* Son effet sur la survie du greffon a été retrouvé indépendamment du sexe du donneur [100, 101]. Il a été montré pour des premières transplantations que la perte des greffons est corrélée au sexe masculin du receveur [102]. Les receveurs femmes auraient un risque accru d'épisodes de rejet aigu (ERA) [103]. Cependant, Gjertson [52] a montré une meilleure survie du greffon en retransplantation chez les receveurs de sexe féminin. Plus récemment, Seggev et al. [104] ont montré sur des données américaines que les femmes âgées ou avec des comorbidités accédaient globalement moins à l'inscription que les femmes plus jeunes et sans comorbidités mais que, une fois inscrites, elles étaient transplantées autant que les hommes et présentaient une survie du greffon comparable. A l'inverse, Moranne et al. [105] ont montré sur des données françaises monocentriques que le sexe féminin impliquait constamment un déclin plus rapide de la fonction rénale.

(ii) *L'âge.* Malgré une moindre incidence d'ERA chez les plus de 60 ans [106, 107], pour certains auteurs, l'âge du receveur serait un facteur de risque de mortalité et de perte de greffon [108, 109, 110]. 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. Pour d'autres auteurs, l'âge du receveur serait associé uniquement à la mortalité. Beaucoup d'études montrent l'absence de lien entre la survie du greffon et l'âge du receveur en faisant l'hypothèse que la mortalité est indépendante de la transplantation [52, 53, 54, 55]. Pour Hernandez et al. [50, 51], l'âge du receveur est le facteur le plus important dans la construction d'un score de prédiction de la mortalité des patients transplantés. Récemment Kauffman et al. [111] ont décrit à partir de données américaines, une surmortalité des patients de plus de 60 ans avec des comorbidités par rapport à ceux de plus de 60 sans comorbidités, par rapport à ceux de moins de 60 ans mais également par rapport aux patients de plus de 60 ans avec des comorbidités restés en dialyse et inscrits sur liste d'attente.

(iii) *La maladie initiale.* D'après les données du rapport REIN 2011, les néphropathies hypertensive et vasculaire (24%) et celles liées au diabète (22%) représentent près de la moitié des néphropathies initiales. Les glomérulonéphrites primitives qui représentaient il y a quelques années encore près de 30% des causes d'IRT [112], sont aujourd'hui passées au second plan (11%). Viennent ensuite la polykystose (6%), les pyélonéphrites (4%) et toutes les autres causes parmi lesquelles les rares glomérulopathies d'origine immunologique (lupus, sclérodermie, périartérite noueuse). Il semble que la cause de la maladie rénale initiale soit inconnue pour 15% des patients à l'initiation du traitement de suppléance, souvent en l'absence de biopsie rénale. Toujours d'après les données de REIN, la distribution des néphropathies initiales diffère entre les hommes et les femmes : il y aurait plus de néphropathies hypertensives et de glomérulonéphrites chroniques chez les hommes, et plus de néphropathies diabétiques chez les femmes. Certaines pathologies à l'origine de l'IRT sont susceptibles de récidiver sur le greffon notamment les maladies de système et autres maladies auto-immunes ou les glomérulonéphrites chroniques. L'impact des maladies récidivantes est supposé différent de celui des maladies non récidivantes mais selon les cas, le rôle supposé de la récurrence n'est pas toujours tranché. Concernant les glomérulonéphrites, la récurrence semble être une cause importante de perte du greffon et ce d'autant plus que la survie du greffon est prolongée [113, 112, 114] et que la sévérité initiale de la glomérulonéphrite est plus importante [115]. A l'inverse, pour Choy et al. [116], la survie du greffon des patients avec une glomérulonéphrite peut-être comparable à celle des autres néphropathies initiales. Pour le lupus, si les récurrences sont relativement fréquentes (30%) [117], les pertes de greffons liées aux récurrences de lupus seraient relativement rares et la survie à long-terme de ces patients ne serait pas différente de celle des autres maladies initiales [117, 118, 119].

(iv) *La technique d'épuration.* Il a été montré que la survie des greffons et des patients est meilleure pour les patients ayant été transplantés de façon pré-emptive plutôt qu'après un certain temps en dialyse [41, 120, 40] et ce même en considérant uniquement les dialysés inscrits sur liste [121]. Ces résultats seraient expliqués par une moindre survenue d'ERA et de retards au démarrage du greffon. Ces données sont retrouvées quelle que soit la technique d'épuration (hémodialyse ou dialyse péritonéale) [122] et le type de donneur (vivant ou décédé) [42]. Le bénéfice de la transplantation pré-emptive serait d'autant plus marqué que la dialyse est pro-

longée [26, 123]. Cependant, des données récentes indiquent qu'une dialyse courte (< 6 mois) serait associée à une survie du patient et du greffon comparables à celles de la transplantation pré-emptive [124]. De plus, les bénéfices d'une transplantation pré-emptive seraient moindres pour les secondes transplantations lorsque le premier greffon a survécu moins de un an [125]. Si le bénéfice de la transplantation pré-emptive par rapport à la dialyse semble admis, celui de la dialyse péritonéale (DP) par rapport à l'hémodialyse (HD) est moins clair. Plusieurs auteurs montrent que les dialysés par DP accèdent plus à la transplantation que les dialysés par HD [122, 126]. Cependant Snyder et al. [126] ont montré que la survie du greffon à court terme (dans les trois mois post-transplantation) était moins bonne après dialyse par DP. En revanche, de nombreux auteurs ont montré que la dialyse par DP en pré-transplantation était associée à une moindre mortalité (de toutes causes et de causes cardiovasculaires) [127] et à une meilleure survie du greffon [124, 128] que la dialyse par HD.

(v) *Les antécédents.* Un diabète, un antécédent cardiaque, un antécédent vasculaire ou une hypertension artérielle (HTA) chez le receveur sont corrélés à une plus grande mortalité post-transplantation [129] et à une moins bonne survie du greffon [130, 131]. Cependant, en ajustant sur les facteurs de confusion (âge, sexe, année, ischémie froide, immunisation), Boucek et al. [132] n'ont pas montré de différence de survie du patient ou du greffon entre des diabétiques de type 2 et des non-diabétiques transplantés pour la première fois. À l'inverse, certains auteurs décrivent une surmortalité des diabétiques par rapport aux non-diabétiques [133] y compris pour les transplantations avec donneur vivant [54], en lien avec une survenue plus importante d'infections et de décès de causes cardiovasculaires. Les antécédents de néoplasie sont également associés à une augmentation du risque de décès en post-transplantation principalement en lien avec des récurrences [134]. Les antécédents vasculaires sont associés à une moins bonne survie du patient et du greffon, et leur effet serait encore plus marqué en cas d'amputation pré-existante à la transplantation [131]. Les antécédents de dyslipémie et d'hépatite (B ou C), sont plus discutés. Les effets de la dyslipémie seraient surtout liés à ceux des maladies cardiovasculaires qui leurs sont fréquemment associées [135, 136]. À l'inverse des résultats de Maluf et al. [137], Arango et al. [138] ne montrent pas de différence de survie du greffon ni du patient entre les patients porteurs d'une hépatite C chronique et les non-porteurs. Contrairement à ce qui avait été montré par Pirson et al. [139], l'hépatite B pourrait être associée uniquement à la mortalité

des patients mais sans effet sur le greffon [140], elle pourrait également n'avoir aucun impact sur la survie du patient et du greffon [141].

(vi) *Le statut sérologique.* En transplantation rénale, le risque de survenue d'une infection à Cytomégalovirus (CMV) est très important (70%) lorsque la sérologie du donneur est positive et celle du receveur négative, on parle alors de primo-infection. Le principal facteur de risque est l'absence de contact antérieur du receveur avec le CMV [142]. On utilise le terme d'infection secondaire dans les autres cas, qu'il s'agisse d'une réactivation chez le receveur CMV-positif ou d'une surinfection lorsque le receveur est CMV-positif et que le donneur l'est également. En l'absence de symptômes, on parle d'infection asymptomatique à CMV. Si l'infection s'accompagne de symptômes, il s'agit d'une maladie à CMV. La configuration avec un receveur CMV-négatif et un donneur CMV-positif a été montrée comme particulièrement à risques sur la survie du greffon [143, 144, 145]. Le risque de réactivation est moindre (20 à 30%) lorsque la sérologie pré-transplantation du receveur est positive. À l'heure actuelle, une prophylaxie anti-CMV est généralement administrée à tous les patients à l'exception des cas avec receveur CMV-négatif et donneur CMV-négatif. La primo-infection par l'Epstein Barr Virus (EBV) peut être responsable d'une infection aiguë symptomatique mais reste asymptomatique dans la plupart des cas. L'EBV infecte préférentiellement les lymphocytes B et aurait ainsi un impact surtout sur la survenue de syndromes lymphoprolifératifs B en post-transplantation en cas de sérologie donneur positive et de sérologie receveur négative [146, 147]. Une prophylaxie par antiviraux (ganciclovir, acyclovir) est parfois proposée mais son efficacité n'est pas établie [148].

(vii) *L'Index de Masse Corporelle (IMC).* L'obésité, définie par un IMC supérieur à 30 kg/m², est associée à une incidence élevée d'HTA, de diabète, de maladies cardiovasculaires et de décès prématurés [149]. Il a été montré à partir de données australiennes que l'obésité était associée à une meilleure survie des patients en dialyse [150]. Cependant, Segev et al. [151] ont montré à partir des données américaines de l'United Network for Organ Sharing (UNOS) que l'obésité était également associée à un moindre accès à la transplantation chez les patients inscrits sur liste avec un effet d'autant plus marqué que le degré d'obésité est important. En transplantation, le rôle de l'obésité est encore controversé. Pour certains, après ajustement sur les facteurs de confusion, on ne montre pas de différence de survie patient ou greffon entre obèses et non-obèses [150]. Pour d'autres, l'obésité du receveur en pré- ou post-transplantation est associée

à une survie diminuée du greffon et du patient [152], y compris en retransplantation [52]. Cet effet serait en lien avec la survenue plus fréquente de retards au démarrage du greffons [153], de complications post-chirurgicales [154] et/ou d'infections en post-transplantation [152]. Ces données sont retrouvées en présence de donneurs vivants comme décédés [152]. La maigreur, définie par un IMC inférieur à 18 kg/m², est également associée à une moins bonne survie du patient et du greffon malgré une moindre survenue de retards au démarrage du greffon dans ce groupe [153]. Aucun lien n'a été montré entre les IMC extrêmes et la survenue d'ERA [153]. Par ailleurs, les modifications importantes du poids en post-transplantation (perte ou gain) ont été montrées comme associées à une surmortalité dans les deux années suivant la transplantation, avec des décès liés à des causes cardiovasculaires principalement en cas de perte de poids et à des causes infectieuses en cas de gain de poids [46].

(viii) *L'immunisation anti-HLA - PRA* (Panel Reactive Antibodies). La présence d'une immunisation anti-HLA en pré-transplantation, du fait d'une transplantation antérieure, d'une transfusion ou d'une grossesse, constitue un risque accru de survenue d'ERA et de perte du greffon [102, 155, 156], y compris pour les retransplantations [52]. Susal et al. [157] ont montré un effet négatif de l'immunisation anti-HLA sur la survie du greffon uniquement en présence d'un nombre élevé d'incompatibilités HLA (≥ 3) entre le donneur et le receveur. La même équipe a ensuite confirmé l'effet négatif des incompatibilités HLA sur la survie du greffon mais uniquement en présence d'anticorps anti-HLA de classe I et de classe II [158]. Les anticorps anti-HLA sont distingués selon leur direction contre des molécules de classe I (HLA-A, HLA-B, HLA-C) ou des molécules de classe II (HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ). Afin d'éviter le risque de rejet aigu et hyperaigu, les greffons ne doivent pas être porteurs d'antigènes HLA contre lesquels sont dirigés les anticorps anti-HLA du receveur. Qu'ils soient préformés ou qu'ils apparaissent de novo par rapport à la transplantation, les anticorps spécifiques du donneurs (Donor Specific Antibodies - DSA) impactent négativement sur le devenir de la transplantation [159, 160, 161, 162], du fait notamment d'une augmentation de la survenue d'ERA [163]. Les DSA en post-transplantation ont également été associés à une aggravation des lésions d'artériosclérose lorsque celles-ci sont pré-existantes [163] et de fait à une surmortalité de cause vasculaire [164]. Pour Lachmann et al. [160], la présence d'anticorps anti-HLA non-DSA est associée à une moins bonne survie du greffon que lorsque qu'aucune immunisation anti-HLA

n'est détectée. A l'inverse, pour Caro-Oleas et al. [162], aucun lien n'a pu être établi entre la présence d'anti-HLA non DSA et la survie du greffon. Il faut noter que la présence d'anticorps non-HLA (anti-MICA et anti-récepteurs de type I de l'angiotensine [165, 166] notamment) a également récemment été associée à une moins bonne survie des greffons par augmentation de la survenue d'ERA dans les premiers mois post-transplantation [167, 168].

La détection des anticorps anti-HLA s'est profondément modifiée ces dernières années, grâce à l'arrivée de nouvelles techniques. La technique historique, basée sur la fixation et la cytotoxicité du complément, n'était ni spécifique ni très sensible. De nouvelles approches par ELISA (Enzyme linked immuno sorbent assay) et plus récemment Luminex (cytométrie de flux avec des microbilles fluorescentes) ont révolutionné la détection des anticorps anti-HLA en permettant une analyse très précise et beaucoup plus sensible de leurs spécificités. Il est important de tenir compte de ces évolutions dans les analyses réalisées.

Variables relatives au donneur

(i) *Le sexe.* Plusieurs études ont rapporté une moins bonne survie des greffons à court et à long termes lors de la transplantation d'un greffon de donneur femme [169], en particulier pour un receveur homme [101, 170]. Cet effet du sexe du donneur serait plus marqué pour des donneurs de moins de 45 ans [169]. Il pourrait être expliqué soit par une inadéquation entre le nombre de néphrons et la masse du receveur [169, 171, 172, 173, 174] qui serait responsable d'un phénomène d'hyperfiltration, soit par une plus grande fréquence d'échecs par problèmes techniques au moment de la transplantation (le plus souvent attribués à l'âge du donneur ou à son état vasculaire) ou encore par une plus forte immunogénicité des greffons de femmes responsable d'une survenue plus fréquente d'épisodes de rejet aigu dans les trois premiers mois post-transplantation [101, 169].

(ii) *L'âge.* L'âge du donneur semble augmenter l'immunogénicité du greffon et être à l'origine de l'incidence accrue d'ERA, qui à terme, seraient délétères sur la survie du greffon [175, 176, 177] mais également sur la survie du patient [54, 178] et ceci quel que soit le groupe d'âge du receveur [179, 180]. Un donneur âgé serait également associé à une moins bonne survie pour les retransplantations [52, 73]. Des données récentes indiquent que cet effet délétère

serait uniquement retrouvé pour les transplantations à partir de donneurs décédés [181] et qu'il serait potentialisé en présence d'une immunisation pré-transplantation [182]. La littérature est unanime sur le fait que la survie du greffon est significativement diminuée lorsque le donneur est plus âgé : de plus de 50 ans [183] dans certaines études, 55 ans [74], 60 ans [54, 130] ou 65 ans dans d'autres [30, 184]. Cependant, la survie d'un greffon de donneur vivant âgé est toujours supérieure à celle d'un greffon de donneur décédé de même âge [185].

(iii) *Le type de donneur : vivant ou décédé.* Les publications internationales montrent toutes que la survie des greffons issus de donneurs vivants est significativement meilleure que celle des greffons de donneurs décédés [186] et ceci quel que soit le rang de la transplantation [52, 187] et l'âge du receveur excepté pour les patients de plus 70 ans [185]. En effet, lorsque le greffon provient d'un donneur vivant, celui-ci est en bonne santé (sans comorbidités) et son groupage HLA est généralement compatible avec le receveur (sauf entre époux cependant [188]). La transplantation réalisée à partir de donneurs vivants, marginale en France jusqu'à la précédente révision des lois de bioéthique (2004), connaît un développement significatif depuis cette période. Cependant, en France, d'après les données du rapport REIN, la part prise par la transplantation de greffons provenant de donneurs vivants est de seulement 10% en 2011, expliquant en partie la pénurie d'organes observée en France. Sur DIVAT, les donneurs vivants représentaient 8,3% des greffes en 2002, ils étaient 15% en 2011. Cette proportion se situe loin derrière les Etats-Unis (40%), les pays d'Europe du Nord (32 %) ou encore la Grande-Bretagne (25 %).

(iv) *La cause du décès.* Le décès du donneur est classé selon son origine cérébrovasculaire ou non, sur la base de la définition américaine du donneur marginal [180, 189]. En effet, il a été montré que les décès de causes cardiovasculaires sont liés à une moins bonne survie des greffons à long terme [186] mais également à une moins bonne survie des patients [130]. Il faut noter que la cause de décès du donneur est très corrélée à l'âge du donneur (plus de traumatismes et moins de décès de causes cardiovasculaires chez les moins de 30 ans), ce qui pourrait expliquer en partie la meilleure survie des greffons issus de donneurs jeunes.

(v) *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 μ mol/l), est associée à une moindre survie du greffon [180, 189].

(vi) *Le type de donneur décédé : à critères standard (Standard Criteria Donor - SCD) ou à critères étendus (Expanded Criteria Donor - ECD).* Ce critère synthétise les 4 précédentes variables. En effet, le terme d'ECD a été défini pour les donneurs décédés d'au moins 60 ans ou les donneurs décédés entre 50-59 ans avec deux caractéristiques parmi les trois suivantes : créatinine sérique avant décès supérieure à 1,5 mg/dl, HTA ou décès de cause cérébrovasculaire [190]. Avant l'utilisation en pratique courante de ce terme d'ECD, Pessione et al. avaient montré en 2003, après ajustement sur les critères de confusion, une augmentation significative du risque d'échec de greffe en présence d'un greffon de donneur décédé de cause cardiovasculaire, hypertendu ou avec une créatinine sérique élevée ($\geq 150 \mu\text{mol/l}$) avant le décès mais sans lien significatif avec l'âge par rapport à un seuil de 60 ans [130]. Certains auteurs ont montré que l'effet négatif sur la survie du patient et du greffon des critères étendus de donneur (par rapport aux critères standards) n'était observé qu'en retransplantation [189] et était toujours absent en présence de receveurs très âgés (≥ 80 ans pour Huang [191] ou ≥ 70 ans pour Molnar [185]). Pour Mezrich et al. [192] à l'inverse, c'est uniquement chez les patients de plus de 60 ans qu'on retrouve cet effet négatif des ECD par rapport aux SCD. Enfin pour Smail et al. [193], ces résultats sont surtout dépendants de la survenue ou non d'un retard au démarrage du greffon. Rao et al. [180] ont proposé en 2009 un "score donneur" combinant tous les critères de définition des ECD avec d'autres caractéristiques du donneur (diabète, IMC) et des caractéristiques de la transplantation (nombre d'incompatibilités HLA, ischémie froide), ce score n'est pour l'instant pas utilisé en pratique clinique pour l'attribution des greffons. Tout récemment, Watson et al. [178] ont proposé un "score donneur" simplifié (par rapport à celui de Rao et al. [180]) incluant l'âge, l'HTA, l'IMC, la durée d'hospitalisation avant décès et l'utilisation d'adrénaline avant le décès. Cependant, le critère ECD reste aujourd'hui encore la référence. Dans les modèles que nous présenterons, les variables définissant l'ECD seront intégrées séparément.

(vii) *Le type de donneur décédé : à cœur battant ou à cœur arrêté.* Cette dernière décennie, l'utilisation de greffons de donneurs à cœur arrêté a été autorisée en France. Ainsi, quelques centres de DIVAT (Nantes, Necker, Lyon et Saint-Louis) ont commencé à utiliser ce type de greffon. Etant donné le faible recul et surtout les faibles effectifs de transplantations avec donneurs à cœur arrêté, ces transplantations sont systématiquement exclues des études épidémiologiques réalisées à partir de notre base de données. Cependant, ce type de transplan-

tation va probablement gagner du terrain dans les années à venir et il n'est pas inintéressant de regarder les résultats rapportés par les centres qui en ont l'expérience. Tous les auteurs rapportent jusqu'ici une survie du greffon à long terme comparable entre les receveurs d'un greffon de donneur à cœur arrêté et les receveurs d'un greffon de donneur à cœur battant [2, 180, 194, 195, 196, 197, 198, 199]. Sur le dernier rapport de l'ABM, les résultats issus des transplantations avec donneur à cœur arrêté sont comparables à ceux des transplantations avec donneur à critères étendus. Plusieurs auteurs [199, 200] ont suggéré que le contrôle de l'ischémie froide (< 12h) pourrait contre-balancer les effets négatifs des retards au démarrage du greffon plus fréquents en présence d'un donneur à cœur arrêté [198].

(viii) *Le statut sérologique.* Le statut sérologique du donneur est susceptible d'influencer le devenir de la transplantation du fait du risque de survenue de primo-infections ou de réactivations à CMV ou EBV. Ces données ont été présentées un peu plus haut dans la partie qui traite du statut sérologique du receveur.

Variables relatives à la transplantation

(i) *Le rang de transplantation.* Le nombre de retransplantations a considérablement augmenté au cours des deux dernières décennies [69] et de très nombreux auteurs se sont intéressés à comparer la survie des secondes et des premières transplantations. Nous reviendrons en détails sur toutes ces études dans le chapitre 5. Les facteurs influençant la survie des secondes transplantations ont été bien étudiés et sont aujourd'hui assez clairement établis : une forte immunisation anti-HLA (PRA > 50%), des âges extrêmes du donneur (< 6 ans ou > 55 ans) [74], la survenue d'ERA [70, 71], une ischémie froide de plus de 24 heures [52], un donneur décédé [16], une survie courte du premier greffon [73], ainsi que des caractéristiques démographiques du patients au moment de sa première transplantation [72], etc. Pour Goldfarb et al. [201] l'effet négatif de la retransplantation serait observé uniquement sur la survie du second greffon mais pas sur la survie du patient. Pour les troisièmes transplantations et plus en revanche, cet effet négatif serait observé sur la survie du greffon et du patient.

(ii) *La période de transplantation.* Le devenir des transplantations a été considérablement amé-

lioré depuis la fin des années 1990 [202] avec, d'une part, l'introduction de nouveaux immunosuppresseurs (diminution des incidences d'ERA : 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 froide) et des techniques de diagnostic immunologique pré-transplantation (diminution des incompatibilités HLA entre donneur et receveur). La dichotomie de la période selon l'année 2005 que nous utiliserons dans la première application est justifiée par le fait qu'elle correspond à l'introduction en routine des techniques de haute sensibilité d'identification de l'immunisation anti-HLA. L'année 2005 correspond également à la période charnière d'introduction de la nouvelle classification de Banff (permettant de mieux classer les rejets à médiation humorale) et à l'année moyenne d'élargissement des critères du donneur sur le plan national.

(iv) *Le nombre d'incompatibilité HLA.* Si la compatibilité HLA entre donneur et receveur en pré-transplantation demeure un critère immunologique d'appariement pour la répartition des greffons, son impact sur la survenue d'ERA et sur la survie du greffon [203, 186] est aujourd'hui remis en cause parmi les patients ayant moins de 6 incompatibilités, y compris pour les transplantations avec donneurs vivants [54]. Les incompatibilités d'une première transplantation, HLA-DR notamment [70], pourraient en revanche avoir un impact négatif sur la survie de la seconde transplantation [204, 205, 206] en lien avec une survenue plus fréquente de PRA [207]. Des données récentes indiquent que, chez le donneur vivant, la présence d'incompatibilités HLA serait associée à une moins bonne survie du greffon malgré une ischémie froide souvent plus courte [208, 209] mais n'aurait pas d'impact sur la mortalité [209]. Dans le cas de donneurs décédés, c'est l'association d'un âge élevé du donneur et d'un nombre élevé d'incompatibilités qui impacterait sur le devenir de la transplantation [181]. Moranne et al. [105] ont défini un seuil de plus de 3 incompatibilités HLA au delà duquel on observe un rapide déclin de la fonction rénale en post-transplantation.

(v) *Le temps d'ischémie froide.* Il correspond au temps de conservation du greffon entre son clampage et son déclampage. En 1995, Cecka n'avait pas trouvé de lien entre la durée d'ischémie froide et la survie du greffon à long terme [186]. Plus tard, certains auteurs ont montré une moins bonne survie du greffon lorsque l'ischémie était supérieure à 24 heures en première greffe [210] comme en retransplantation [52, 208]. L'augmentation de la durée d'ischémie

froide est un des principaux facteurs de risque de survenue d'un retard au démarrage du greffon (DGF - défini par la nécessité de recours à au moins une séance de dialyse dans la première semaine post-transplantation) avec un effet péjoratif sur la survie du greffon [211, 212, 213, 214] mais également sur la survie du patient [215, 216]. Cependant, l'effet péjoratif d'une ischémie froide de plus de 24 heures a été montrée même en l'absence de DGF [217]. Le seuil de durée d'ischémie froide critique définissant un groupe à risque varie selon les équipes cependant, en pratique, pour répondre à l'augmentation du risque de DGF en présence d'une ischémie prolongée, l'utilisation d'un traitement d'induction renforcé par Anti-Thymocyte Globuline (ATG) est parfois proposée [218, 219]. Sur la cohorte DIVAT, nous avons montré que chaque heure additionnelle d'ischémie froide augmentait de façon constante le risque de perte de greffon et de mortalité [220].

(vi) *Le type de traitement d'induction.* Les deux contraintes majeures en transplantation rénale sont de prévenir le DGF et la survenue d'ERA et de complications infectieuses, tout en limitant les effets secondaires de l'immunosuppression. La survenue d'un DGF et la survenue d'un ERA dans la période post-transplantation précoce représentent des facteurs de risque majeurs de perte du greffon rénal [221, 222, 223] et justifient l'utilisation d'une immunosuppression suffisante avec cependant un bon rapport efficacité/toxicité. L'immunosuppression comprend généralement : (i) un traitement d'induction administré pendant la première semaine post-transplantation, afin de réduire la survenue d'ERA et de façon plus débattue la survenue de retards au démarrage du greffon ; et (ii) un traitement d'entretien maintenu tout au long de la vie du greffon qui repose le plus souvent sur une bi- ou trithérapie associant un inhibiteur de la calcineurine ou des cytokines et un antiprolifératif, et plus ou moins un corticoïde. On définit deux types de traitement d'induction selon le mécanisme d'action : (i) les anticorps polyclonaux (ATG), qualifiés de déplétants car ils sont susceptibles d'entraîner une profonde lymphopénie ; et (ii) les anticorps anti-récepteurs de l'interleukine 2 (basiliximab ou daclizumab) qui ne sont pas déplétants pour les lymphocytes. Il faut cependant noter que l'ATG est généralement préféré pour les transplantations avec des receveurs à haut-risque immunologique [224, 225, 226] présentant : des PRA supérieurs à 25-50%, une retransplantation (à l'exception des patients ayant présenté une maladie sérique suite à une induction par ATG au cours de la première transplantation), une ischémie prolongée (mais, ainsi que mentionné plus haut, sa définition est très

variable selon les équipes) ou des DSA en pré-transplantation. L'ATG est également préféré en seconde transplantation pour les patients ayant perdu leur premier greffon suite à un épisode de rejet aigu [225].

Dans les études de cohortes, l'immunosuppression d'entretien constitue toujours un cas particulier de variable puisqu'elle est le reflet de la décision thérapeutique du clinicien à une situation clinique donnée. L'immunosuppression initiale dépend non seulement de l'état clinique du patient mais aussi des habitudes des centres de transplantation, de la période étudiée et des habitudes du clinicien lui-même. Ceci engendre un biais d'indication en créant des groupes non comparables selon le traitement. Pour notre travail, nous avons choisi de faire un ajustement sur le traitement d'induction (étant donné que celui-ci est déterminé au moment de la transplantation) mais pas sur le traitement d'entretien (diversité à l'initiation mais également adaptation au cours du temps en post-transplantation). Nous avons donc choisi, pour toutes nos analyses, de considérer les patients en intention de traitement, quels que soit les modifications de traitement qui peuvent survenir au cours du suivi. De plus, même si ce facteur permet un meilleur ajustement, l'effet propre du traitement sur le devenir du patient n'est jamais discuté et aucune causalité n'est supposée.

Variables spécifiques des secondes transplantations

Pour la partie d'analyse de survie relative des secondes transplantations rénales par rapport aux premières, il sera possible d'intégrer des variables spécifiques des secondes transplantations (figure 2.1). Lorsqu'elles étaient disponibles, nous avons mis en commun les données de la première et de la seconde transplantation pour un même patient afin de déterminer les variables suivantes :

(i) *Le temps de survie du premier greffon.* Cette variable a été calculée à partir de la date de première transplantation et de la date de retour en dialyse. Cho et al. [74] ont été les premiers à soulever l'hypothèse que la durée de survie du greffon pour une seconde transplantation était liée à la durée de survie de la première transplantation. Ces résultats ont ensuite été confirmés par d'autres avec des seuils différents. Abouljoud et al. [73] ont montré une moins bonne survie

des seconds greffons pour une durée de survie du premier greffon inférieure à 6 mois. Pour Gjertson [52], le seuil de survie courte du premier greffon était défini comme inférieur à 2 ans et il a montré un impact négatif sur la survie du second greffon en dessous de ce seuil, pour le court et le long termes. Arnol et al. [80] ont montré les mêmes résultats pour un seuil à 1 an. Pour Goldfarb et al. [201], l'effet est d'autant plus marqué que la survie du premier greffon est plus courte. L'effet de la survie du premier greffon sur celle du second greffon a également été montré pour les transplantations à partir de donneurs vivants [187].

(ii) *La transplantectomie du premier greffon.* Cette information, qui n'était pas disponible initialement dans la base de donnée, a été récupérée à posteriori à partir des dossiers cliniques et des données de CRISTAL pour tous les patients inclus dans l'analyse de secondes transplantations, puis importée dans la base DIVAT. L'effet de la néphrectomie du greffon en échec sur la survie de la seconde transplantation est encore discuté. Pour certains, la préservation du premier greffon après l'échec est associée à une meilleure survie de la seconde transplantation [73], suggérant une régulation de la réponse immune par ce greffon non fonctionnel. A l'inverse, pour Lair et al. [205], même si les patients en seconde transplantation ont une plus forte immunisation anti-HLA quand leur premier greffon non fonctionnel a été retiré, la survie de leur second greffon n'est pas significativement différente de celle des patients chez lesquels le greffon non fonctionnel a été préservé. Del Bello et al. ont montré récemment que l'arrêt de l'immunosuppression qui survient après la néphrectomie est associé à une augmentation de l'apparition d'anticorps anti-HLA DSA [227] mais également non DSA [228].

(iii) *Le temps d'attente en dialyse avant retransplantation.* Cette variable a été calculée à partir de la date de retour en dialyse (après l'échec de la première greffe) et de la date de la seconde transplantation. Abouljoud et al. [73] ont montré une moins bonne survie des seconds greffons en présence d'un intervalle long (> 1 an) entre l'échec de la première greffe et la retransplantation. Ces résultats ont été confirmés par Arnol et al. [80] avec la même valeur seuil de 1 an et par Goldfarb et al. [201] qui ont montré une association entre un temps avant retransplantation augmenté et une moins bonne survie du greffon mais aussi du patient.

(iv) *La durée de l'IRT.* Cette variable a été calculée à partir de la date du premier traitement de suppléance : mise en dialyse ou transplantation pré-emptive (début de l'IRT) et de la date de

seconde transplantation. En pratique, cette durée ne pourra pas être utilisée pour comparer les premières et les secondes transplantations car sa définition est différente entre les deux groupes.

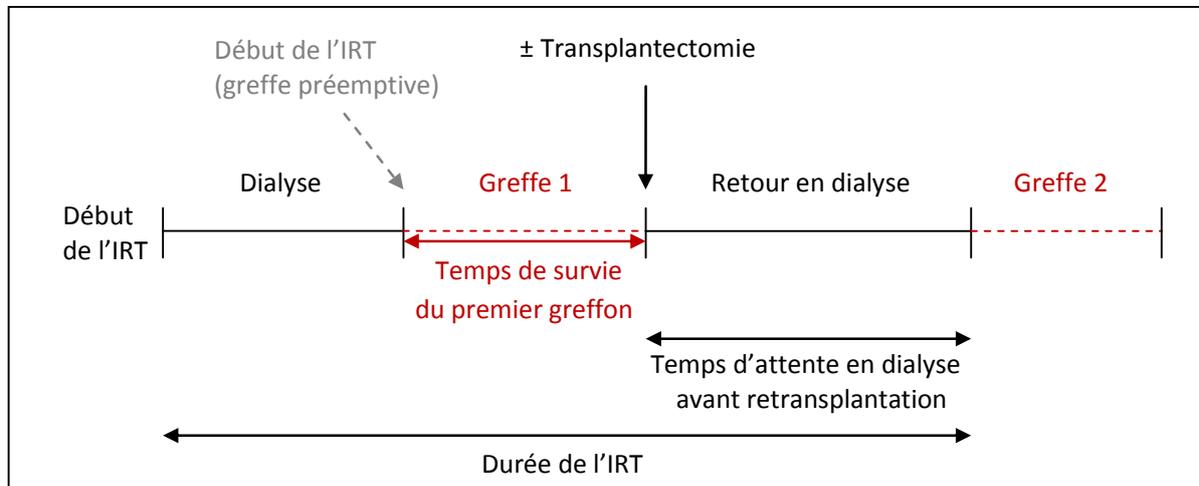


FIGURE 2.1 – Représentation des variables spécifiques des secondes transplantations.

Chapitre 3

Modèles de survie relative

Sommaire

3.1 Modélisation du risque attendu.....	69
3.2 Modèle à risques additifs.....	69
3.3 Modèle à risques multiplicatifs.....	73

Les modèles de survie classique s'intéressent à la survie observée, autrement dit la survie prenant en compte toutes les causes possibles de l'échec étudié, sans pouvoir distinguer une cause donnée de toutes les autres causes. On peut, à l'inverse, s'intéresser à la survie nette, autrement la survie pour la pathologie à l'étude dans la situation hypothétique où toutes les causes d'échecs indépendantes de la pathologie seraient éliminées. La survie nette peut être estimée par la méthode de survie spécifique, qui ne prend en compte que les échecs directement imputable à la pathologie étudiée, les échecs pour autres causes étant traités comme des données censurées (cause-specific models). Cependant, cette méthode est rarement utilisable, car elle nécessite de connaître la cause exacte de l'échec, information qui est rarement disponible en pratique. La notion de survie relative, introduite dans les années 1940 par Berkson [58], constitue une alternative intéressante à la survie spécifique car elle ne nécessite pas de savoir si la cause de l'échec est imputable ou non à la pathologie.

La survie relative se définit comme la survie observée corrigée par la survie attendue estimée

à partir d'un groupe contrôle. Des modèles à risques additifs [57, 61] ou à risques multiplicatifs [62, 63, 64] ont été proposés dans la littérature. Les objectifs de ces deux approches sont différents. Les modèles de survie relative à risques additifs sont généralement utilisés pour l'évaluation de la mortalité en excès associée à une maladie chronique par rapport à la mortalité attendue dans la population générale. Le principe est d'utiliser les tables de mortalité de la population générale pour des individus présentant des caractéristiques identiques à celles des individus du groupe étudié (généralement pour l'âge, le sexe et l'année calendaire). Ces modèles sont très utilisés en cancérologie. Si on reste dans le cas où l'événement étudié est la mortalité, les modèles à risques multiplicatifs s'intéressent eux à comparer l'effet des facteurs sur la mortalité entre une population d'intérêt et une population contrôle. Ils supposent la mortalité observée dans la population d'intérêt équivalente au produit de la mortalité attendue dans la population contrôle et de la mortalité relative à la pathologie étudiée. Contrairement aux modèles à risques additifs, ils ne supposent pas la mortalité observée supérieure à la mortalité attendue.

Même si c'est l'application la plus fréquemment retrouvée dans la littérature, le décès n'est pas forcément l'événement d'intérêt et la population générale ne constitue pas forcément le groupe contrôle pour estimer le risque attendu. Concernant la transplantation rénale, on peut s'intéresser au retour en dialyse (en censurant ou non les décès) mais également à la survenue de complications post-greffe telles que les épisodes de rejets aigus ou les cancers. A notre connaissance, peu d'études basées sur des modèles de survie relative se sont intéressées à un autre événement que le décès avec un autre groupe contrôle que la population générale. On peut citer une étude de Voirin et al. [229] dont l'objectif était de comparer le risque de contracter une infection transmissible au cours d'une hospitalisation au risque attendu de contracter une infection transmissible dans la population générale. Ce modèle était appliqué à la grippe saisonnière. Les données concernant le risque attendu de grippe communautaire étaient issues du Réseau des GROG (Groupes Régionaux d'Observation de la Grippe). Notre objectif est d'illustrer l'intérêt de ce type d'approche en transplantation rénale.

3.1 Modélisation du risque attendu

Pour modéliser la fonction de risque attendu, nous utiliserons un modèle à risques proportionnels (2.6) paramétrique ou semi-paramétrique selon les cas. En reprenant les notations précédentes, la fonction de risque instantané attendu dans le groupe contrôle s'écrit :

$$h^a(t_i|z_i^a) = h_0^a(t_i) \exp(\beta^a z_i^a) \quad (3.1)$$

avec $h_0^a(t_i)$ la fonction de risque instantané attendu de base (estimé ou non selon le choix de modélisation), $z^a = (z_{i,1}^a, \dots, z_{i,p^a}^a)'$ le vecteur des p^a variables explicatives liées au risque attendu et observées pour l'individu i et $\beta^a = (\beta_1^a, \dots, \beta_{p^a}^a)$ le vecteur des coefficients de régression associés. Les fonctions définies dans la sous-section (2.2.1) pourront être utilisées pour modéliser $h_0^a(t)$. Si on fait le choix d'un modèle paramétrique à risques proportionnels, l'estimation des paramètres du modèle pourra être obtenue en maximisant la log-vraisemblance (équation 2.12). Si on fait le choix d'une modélisation semi-paramétrique, l'estimation des paramètres du modèle peut-être obtenue en maximisant la vraisemblance partielle (équation 2.18).

3.2 Modèle à risques additifs

3.2.1 Principe

Le modèle à risques additifs est fondé sur l'estimation de l'excès de risque d'un événement donné dans un échantillon observé, en comparaison au risque de survenue de cet événement attendu dans un groupe contrôle. Le principe de base implique que le risque d'échec soit supérieur dans l'échantillon observé par rapport au groupe contrôle. En théorie, il est nécessaire que la population observée ne soit pas incluse dans la population contrôle. Cependant, si cet échantillon ne représente qu'une partie infime du groupe contrôle, l'approche reste adaptée [230]. Sous l'hypothèse d'indépendance entre l'échec lié spécifiquement à la pathologie et l'échec attendu, la fonction de survie spécifique à la pathologie $S^c(t)$ se définit comme le ratio entre

$S^o(t)$, la survie observée et $S^a(t)$, la survie attendue. Le modèle s'écrit :

$$S^c(t_i|z_i^c) = \frac{S^o(t_i|z_i)}{S^a(t_i|z_i^a)} \quad (3.2)$$

avec z_i le vecteur des variables explicatives observées chez l'individu i , z_i^a un sous-ensemble de z_i qui représente le vecteur des variables liées au risque attendu et z_i^c un sous-ensemble de z_i qui représente le vecteur des variables liées à l'excès de risque dans l'échantillon observé. La fonction de survie spécifique à la pathologie $S^c(t)$ représente la proportion de patients ayant survécu jusqu'au temps t_i si la pathologie étudiée était l'unique cause d'échec. Il s'agit de la survie nette comme définie par Pohar Perme et al. [231]. La fonction de survie s'écrit :

$$S^c(t_i|z_i^c) = \exp\left(-\int_0^{t_i} h^c(u|z_i^c) du\right) \quad (3.3)$$

avec $h^c(t_i|z_i^c)$ la fonction de risque instantanée en excès telle que :

$$h^c(t_i|z_i^c) = \lim_{dt \rightarrow 0^+} \frac{P(t_i \leq T^c < t_i + dt | T^c \geq t_i, z_i^c)}{dt} \quad (3.4)$$

Du fait des relations (2.5) et (3.3), le modèle (3.2) s'interprète également en termes de somme des fonctions de risque instantané attendu et en excès :

$$\begin{aligned} \log(S^c(t_i|z_i^c)) &= \log(S^o(t_i|z_i)) - \log(S^a(t_i|z_i^a)) \\ \int_0^{t_i} h^c(u|z_i^c) du &= \int_0^{t_i} h^o(u|z_i) du - \int_0^{t_i} h^a(u|z_i^a) du \\ \int_0^{t_i} h^o(u|z_i) du &= \int_0^{t_i} (h^a(u|z_i^a) + h^c(u|z_i^c)) du \\ h^o(t_i|z_i) &= h^a(t_i|z_i^a) + h^c(t_i|z_i^c) \end{aligned} \quad (3.5)$$

avec $h^o(t_i|z_i)$ la fonction de risque instantané observé (toutes les causes d'événement étant prises en compte) et $h^a(t_i|z_i^a)$ la fonction de risque instantané attendu. La fonction de risque cumulé observé $H^o(t_i|z_i)$ est donc donnée par la somme de la fonction de risque cumulé attendu $H^a(t_i|z_i^a)$ et de la fonction de risque cumulé en excès $H^c(t_i|z_i^c)$:

$$H^o(t_i|z_i) = H^a(t_i|z_i^a) + H^c(t_i|z_i^c) \quad (3.6)$$

3.2.2 Introduction des variables explicatives

Pour étudier l'effet des variables sur l'excès de risque, nous faisons l'hypothèse d'un modèle à risques proportionnels (2.6). La fonction de risque instantané en excès s'écrit :

$$h^c(t_i|z_i^c) = h_0^c(t_i) \exp(\beta^c z_i^c) \quad (3.7)$$

avec $h_0^c(t_i)$ la fonction de risque instantané en excès de base au temps t_i (estimée ou non), $z^c = (z_{i,1}^c, \dots, z_{i,p^c}^c)'$ le vecteur des p^c variables explicatives liées à l'excès de risque pour l'individu i et $\beta^c = (\beta_1^c, \dots, \beta_{p^c}^c)$ le vecteur des coefficients de régression associés.

Interprétation du modèle

Le risque relatif lié à l'effet de la j ème variable sur l'excès de risque, toutes les autres variables étant constantes par ailleurs, est donné par $\exp(\beta_j^c)$. Reprenons le développement (2.14). Le RR pour la première variable à 2 modalités $\{z_1^c = 1/0\}$ parmi les p^c variables explicatives s'écrit :

$$\text{RR}_{z_1^c=1/z_1^c=0} = \frac{h_0^c(t_i) \exp(\beta_1^c) \exp(\sum_{j=2}^{p^c} \beta_j^c z_{i,j}^c)}{h_0^c(t_i) \exp(\sum_{j=2}^{p^c} \beta_j^c z_{i,j}^c)} = \exp(\beta_1^c) \quad \forall t_i \quad (3.8)$$

L'interprétation du RR est donc aussi naturelle que pour un modèle de Cox traditionnel (ce qui constitue un atout important pour la diffusion de ce type d'approche en recherche clinique en épidémiologie) : les patients avec $\{z_1^c = 1\}$ ont $\exp(\beta_1^c)$ fois plus de risque de subir un échec lié à la pathologie que les patients avec $\{z_1^c = 0\}$. L'hypothèse H_0 intéressante à tester est : $\{\beta_1^c = 0 \Leftrightarrow \text{RR}_{z_1^c=1/z_1^c=0} = 1\}$ contre l'hypothèse alternative $H_1 : \{\beta_1^c \neq 0 \Leftrightarrow \text{RR}_{z_1^c=1/z_1^c=0} \neq 1\}$. Sous l'hypothèse nulle, la caractéristique z_1^c n'est pas associée à un excès de risque.

Notons que si le risque instantané attendu $h^a(t_i)$ a été modélisée avec une fonction de risque de base constante par morceaux, alors il sera plus aisé pour l'interprétation de faire également l'hypothèse d'une fonction de base constante par morceaux avec les mêmes intervalles pour la fonction de risque instantané en excès (équation 2.10).

Hypothèse de proportionnalité des risques

L'hypothèse de proportionnalité des risques peut être vérifiée en évaluant le parallélisme des courbes $\log(H^c(t))$ en fonction de t dans chaque groupe. En effet, on montre que :

$$H^c(t_i|z_i^c) = H_0^c(t_i) \exp(\beta^c z_i^c)$$

d'où

$$\log(H^c(t_i|z_i^c)) = \log(H_0^c(t_i)) + \beta^c z_i^c$$

où $\beta^c z_i^c$ ne dépend pas de t . Si l'hypothèse de proportionnalité des risques est respectée pour la variable z_1^c , les courbes des deux groupes définis par $\{z_1^c = 1/0\}$ doivent avoir un écart constant au cours du temps de β_1^c .

3.2.3 Estimation par maximum de vraisemblance

L'approche par maximisation de la vraisemblance a été proposée par Estève et al. [57]. Reprenons l'équation (2.12), la log-vraisemblance devient :

$$\log \mathcal{V} = \sum_{i=1}^n \left\{ \delta_i \log(h^{a^*}(t_i|z_i^a) + h^c(t_i|z_i^c)) - \int_0^{t_i} h^{a^*}(u|z_i^a) du - \int_0^{t_i} h^c(u|z_i^c) du \right\} \quad (3.9)$$

avec δ_i l'indicatrice de l'événement. Le signe * signifie que les fonctions correspondantes sont déjà estimées. Cette écriture suppose l'indépendance entre tous les individus ainsi que l'indépendance entre la censure et l'événement. Pour un modèle paramétrique avec des fonctions de base attendu et en excès constantes par morceaux, la log-vraisemblance (3.9) devient :

$$\begin{aligned} \log \mathcal{V} = & \sum_{i=1}^n \left\{ \delta_i \log \left[\left(\alpha_1^* \mathbb{1}_{\{t_i \leq \tau_1\}} + \alpha_2^* \mathbb{1}_{\{\tau_1 < t_i \leq \tau_2\}} + \alpha_3^* \mathbb{1}_{\{t_i > \tau_2\}} \right) \exp(\beta^{a^*} z_i^a) \right. \right. \\ & \left. \left. + \left(\gamma_1 \mathbb{1}_{\{t_i \leq \tau_1\}} + \gamma_2 \mathbb{1}_{\{\tau_1 < t_i \leq \tau_2\}} + \gamma_3 \mathbb{1}_{\{t_i > \tau_2\}} \right) \exp(\beta^c z_i^c) \right] \right. \\ & - \left(\alpha_1^* \min(t_i, \tau_1) + \alpha_2^* (\min(t_i, \tau_2) - \tau_1) \mathbb{1}_{\{t_i > \tau_1\}} + \alpha_3^* (t_i - \tau_2) \mathbb{1}_{\{t_i > \tau_2\}} \right) \exp(\beta^{a^*} z_i^a) \\ & \left. - \left(\gamma_1 \min(t_i, \tau_1) + \gamma_2 (\min(t_i, \tau_2) - \tau_1) \mathbb{1}_{\{t_i > \tau_1\}} + \gamma_3 (t_i - \tau_2) \mathbb{1}_{\{t_i > \tau_2\}} \right) \exp(\beta^c z_i^c) \right\} \quad (3.10) \end{aligned}$$

avec α_1^* , α_2^* et α_3^* et β^{a*} les paramètres déjà estimées à partir du groupe contrôle. Les paramètres estimés par maximisation de (3.10) sont : (i) $\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3$ les paramètres de la fonction de risque instantané en excès de base sur les 3 intervalles respectifs ; et (ii) β^c le vecteur des coefficients de régression associés aux p^c variables explicatives.

Une limite de ces modèles paramétriques est que la fonction $h_0^e(t_i)$ de risque en excès de base est estimée. Une mauvaise spécification de cette fonction pourrait affecter l'estimation des coefficients de régression. Giorgi et al. [232] ont proposé l'utilisation de splines. Pohar et al. [233] ont proposé récemment une estimation basée sur l'algorithme EM évitant l'estimation de la fonction de risque de base.

Une autre limite importante est que les paramètres du modèle attendu estimé au cours de la première étape de modélisation sont ensuite considérés comme des paramètres fixes pour l'estimation du modèle en excès alors qu'il s'agit de variables aléatoires avec une variance correspondante (estimation par 2.13). Ce problème ne se pose pas dans les modèles classiques de survie relative à risques additifs où le risque attendu est basé sur les tables de mortalité (exhaustives et non-estimées). En revanche, dans notre cas, les paramètres du risque attendu sont estimés à partir d'un échantillon (groupe contrôle), ils ne peuvent donc pas raisonnablement être supposés constants. Nous décrirons plus loin dans ce document notre stratégie pour prendre en compte la variabilité associée à l'estimation du risque attendu.

3.3 Modèle à risques multiplicatifs

3.3.1 Principe

Le modèle à risques multiplicatifs a été proposé par Andersen et al. [64]. Ce modèle présente l'avantage de ne pas faire l'hypothèse d'un risque observé constamment supérieur au risque attendu. Il suppose que le risque d'échec dans l'échantillon observé est égal au produit du risque instantané attendu dans le groupe contrôle et du risque instantané relatif à l'échantillon observé. Nous appellerons ce dernier risque spécifique (au lieu de risque relatif) afin d'éviter de le

confondre avec le même estimateur bien connu en épidémiologie. Ce modèle s'écrit formellement pour le sujet i ($i = 1, \dots, n$) :

$$h^o(t_i|z_i) = h^a(t_i|z_i^a) h^r(t_i|z_i^r) \quad (3.11)$$

avec $h^r(t_i|z_i^r)$ la fonction de risque instantané relatif et z_i^r un sous-ensemble de z_i qui représente le vecteur des variables explicatives associées.

3.3.2 Introduction des variables explicatives

Le modèle d'Andersen suppose la proportionnalité des risques (2.6) pour étudier l'effet des variables sur le risque spécifique. Soit $z^r = (z_{i,1}^r, \dots, z_{i,p^r}^r)'$ le vecteur des p^r variables explicatives liées au risque instantané spécifique pour l'individu i et $\beta^r = (\beta_1^r, \dots, \beta_{p^r}^r)$ le vecteur des coefficients de régression associés. La fonction de risque instantané spécifique s'écrit :

$$h^r(t_i|z_i^r) = h_0^r(t_i) \exp(\beta^r z_i^r) \quad (3.12)$$

avec $h_0^r(t_i)$ la fonction de risque instantané spécifique de base au temps t_i (estimée ou non). Le rapport des risques lié à l'effet de la j ème variable sur le risque spécifique, toutes les autres variables étant constantes par ailleurs, est donné par $\exp(\beta_j^r)$.

Interprétation du modèle

L'interprétation liée à une variable à 2 modalités $\{z_1^r = 1/0\}$ parmi les p^r variables explicatives est différente selon que la variable z_1^r est ou non prise en compte dans la fonction de risque attendu. Reprenons le développement (2.14).

- **Pour $z_1^r \notin z_j^a$**

Pour une variable prise en compte seulement dans la partie relative, le RR observé lié à la

variable explicative z_1^r devient :

$$\text{RR}_{z_1^r=1/z_1^r=0} = \frac{h^{a^*}(t_i|z_i^a) h_0^r(t_i) \exp(\beta_1^r + \sum_{j=2}^{p^r} \beta_j^r z_{i,j}^r)}{h^{a^*}(t_i|z_i^a) h_0^r(t_i) \exp(\sum_{j=2}^{p^r} \beta_j^r z_{i,j}^r)} = \exp(\beta_1^r) \quad \forall t_i \quad (3.13)$$

L'interprétation du RR lié à la variable explicative z_1^r pour la partie relative est identique à celle du RR qui serait calculé dans une analyse de la survie observée parmi les patients du groupe d'intérêt (sans prendre en compte les patients du groupe contrôle). Ainsi, $\exp(\beta_1^r)$ s'interprète comme un RR classique.

- **Pour $z_1^r \in z_j^a$**

Pour une variable prise en compte dans la partie attendue et dans la partie relative, si l'hypothèse de proportionnalité des risques est également supposée pour la partie attendue, le RR observé lié à la variable explicative z_1^r devient :

$$\begin{aligned} \text{RR}_{z_1^r=1/z_1^r=0} &= \frac{h_0^{a^*}(t_i) \exp(\beta_1^{a^*} + \sum_{j=2}^{p^a} \beta_j^{a^*} z_{i,j}^a) h_0^r(t_i) \exp(\beta_1^r + \sum_{j=2}^{p^r} \beta_j^r z_{i,j}^r)}{h_0^{a^*}(t_i) \exp(\sum_{j=2}^{p^a} \beta_j^{a^*} z_{i,j}^a) h_0^r(t_i) \exp(\sum_{j=2}^{p^r} \beta_j^r z_{i,j}^r)} \\ &= \exp(\beta_1^{a^*}) \exp(\beta_1^r) \quad \forall t_i \end{aligned} \quad (3.14)$$

Le RR observé lié à z_1^r est $\exp(\beta_1^r)$ fois plus important dans le groupe d'intérêt que dans le groupe contrôle. Ce RR est constant au cours du temps puisqu'il ne dépend que des coefficients de régression $\beta_1^{a^*}$ et β_1^r . Ainsi $\exp(\beta_1^r)$ représente un facteur de pondération du RR attendu pour le groupe contrôle qui permet d'évaluer l'homogénéité de l'effet d'un facteur de risque entre deux populations. Tester $H_0 : \{\beta_1^r = 0\}$ contre $H_1 : \{\beta_1^r \neq 0\}$ permet d'évaluer si cette différence d'effet est significative.

Plus précisément, si :

- $\exp(\beta_1^r) = 1$, alors l'effet de la variable est équivalent dans les deux groupes.
- $\exp(\beta_1^r) > 1$, alors le RR lié à la variable explicative z_1^r est plus important dans l'échantillon observé que dans le groupe contrôle.
- $\exp(\beta_1^r) < 1$, alors le RR lié à la variable explicative z_1^r est moins important dans l'échantillon observé que dans le groupe contrôle.

Nous pouvons remarquer que l'interprétation est fondamentalement différente entre les modèles de survie relative à risques additifs et ceux à risques multiplicatifs. L'utilisation de l'une ou l'autre des deux approches dépend avant tout des objectifs de l'étude.

Notons qu'il est également possible d'estimer un modèle de Cox multivarié sur une cohorte constituée des deux groupes d'intérêt et contrôle, en testant l'interaction entre le groupe et les variables z^r . Cependant, ce type de modèle impliquerait de tester un grand nombre d'interactions et ne permettrait pas de tester l'effet de variables spécifiques du groupe d'intérêt. Cette dernière limite peut cependant être résolue par un modèle de Cox stratifié, nous y reviendrons.

Hypothèse de proportionnalité des risques

Comme pour le modèle à risques additifs, l'hypothèse de proportionnalité des risques peut être vérifiée par le parallélisme des courbes $\log(H^r(t))$ en fonction de t dans chaque groupe :

$$H^r(t_i|z_i^r) = H_0^r(t_i) \exp(\beta^r z_i^r)$$

d'où

$$\log(H^r(t_i|z_i^r)) = \log(H_0^r(t_i)) + \beta^r z_i^r$$

où $\beta^r z_i^r$ ne dépend pas de t . Si l'hypothèse de proportionnalité des risques est respectée pour la variable z_1^r , les courbes des deux groupes définies par $\{z_1^r = 1/0\}$ doivent avoir un écart constant au cours du temps de β_1^r .

Modélisation avec une fonction de base constante par morceaux

Si le risque instantané attendu $h^a(t_i)$ a été modélisée avec une fonction de base constante par morceaux, de la même façon que pour le modèle à risques additifs, il sera plus aisé pour l'interprétation de faire l'hypothèse d'un modèle avec une fonction de base constante par morceaux avec les mêmes intervalles pour la fonction de risque instantané de la partie relative. En repre-

nant les notations des modèles (2.10 et 3.12), le risque instantané en excès s'écrit :

$$h^r(t_i|z_i^r) = \left(\gamma_1 \mathbb{1}_{\{t_i \leq \tau_1\}} + \gamma_2 \mathbb{1}_{\{\tau_1 < t_i \leq \tau_2\}} + \gamma_3 \mathbb{1}_{\{t_i > \tau_2\}} \right) \exp(\beta^r z_i^r) \quad \forall \gamma_1, \gamma_2, \gamma_3 > 0 \quad (3.15)$$

Et le risque observé (3.11) dans l'échantillon d'étude devient :

$$h^o(t_i|z_i^r) = \left(\alpha_1^* \gamma_1 \mathbb{1}_{\{t_i \leq \tau_1\}} + \alpha_2^* \gamma_2 \mathbb{1}_{\{\tau_1 < t_i \leq \tau_2\}} + \alpha_3^* \gamma_3 \mathbb{1}_{\{t_i > \tau_2\}} \right) \exp(\beta^a z_i^a) \exp(\beta^r z_i^r)$$

Le rapport des risques entre l'échantillon observé et le groupe contrôle est défini différemment selon l'intervalle de temps. Par exemple, sur le premier intervalle $[0, \tau_1]$, ce rapport est égal à :

$$\text{RR}_{\text{observé/attendu}} = \frac{\alpha_1^* \exp(\beta^{a*} z_i^a) \gamma_1 \exp(\beta^r z_i^r)}{\alpha_1^* \exp(\beta^{a*} z_i^a)} = \gamma_1 \exp(\beta^r z_i^r) \quad (3.16)$$

Ainsi, lorsque l'ensemble des variables explicatives z^r est égal à 0 (population de référence), le $\text{RR}_{\text{observé/attendu}}$ est égal à γ_1 . Autrement dit, sur le premier intervalle, la population de référence de l'échantillon observé présente γ_1 fois plus de risque d'échec que la population de référence du groupe contrôle. De la même manière, leur risque est γ_2 fois plus important sur le second intervalle et γ_3 fois sur le troisième.

Cas de variables dépendante du temps

Dans un modèle prenant en compte des variables dont l'effet dépend du temps, la fonction de risque instantané relatif à l'échantillon observé (3.12) peut être ré-écrite :

$$h^r(t_i|z_i^r) = h_0^r(t_i) \exp(\beta^r(t_i) z_i^r) \quad (3.17)$$

En ne considérant que z_1 comme variable explicative dont l'effet dépend du temps et en supposant que l'effet de z_1 change au temps τ ($\tau > 0$), on peut ré-écrire l'équation (3.17) :

$$h^r(t_i|z_i^r) = h_0^r(t_i) \exp\left(\beta_1^r z_{i,1}^r + \theta_1^r z_{i,1}^r \mathbb{1}_{\{t_i > \tau\}} + \sum_{j=2}^{p^r} \beta_j^r z_{i,j}^r\right)$$

Pour une variable explicative z_1^r prise en compte seulement dans la partie relative (3.13), les patients ayant la variable $\{z_1^r = 1\}$ ont $\exp(\beta_1^r)$ fois plus de risque d'échec que ceux ayant la variable $\{z_1^r = 0\}$ avant τ . Ils ont $\exp(\beta_1^r + \theta_1^r)$ fois plus de risque d'échec après τ . Pour une variable explicative z_1^r prise en compte dans la partie attendu et la partie relative (3.14), le RR observé lié à z_1^r est $\exp(\beta_1^r)$ fois plus important dans l'échantillon étudié que dans le groupe contrôle avant τ . Il est $\exp(\beta_1^r + \theta_1^r)$ fois plus important après τ .

3.3.3 Estimation par maximum de vraisemblance

Si on fait le choix d'un modèle paramétrique à risques proportionnels, l'estimation des paramètres du modèle peut-être obtenue en maximisant la vraisemblance. En reprenant les notations précédentes, pour les n individus indicés par i ($i = 1, \dots, n$) et avec δ_i l'indicatrice de l'événement, la log-vraisemblance (2.12) devient :

$$\begin{aligned} \log \mathcal{V} &= \sum_{i=1}^n \left\{ \delta_i \log(h^{a*}(t_i|z_i^a)) + \delta_i \log(h^r(t_i|z_i^r)) - \int_0^{t_i} (h^{a*}(u|z_i^a) h^r(u|z_i^r)) du \right\} \\ &= \sum_{i=1}^n \left\{ \delta_i \log(h^{a*}(t_i|z_i^a)) + \delta_i \left[\log(h_0^r(t_i)) + \beta^r z_i^r \right] \right. \\ &\quad \left. - \int_0^{t_i} [h^{a*}(u|z_i^a) h_0^r(u) \exp(\beta^r z_i^r)] du \right\} \end{aligned} \quad (3.18)$$

Dans le cas d'un modèle paramétrique avec des fonctions de risque de base attendu et spécifique constantes par morceaux, la log-vraisemblance (3.18) devient :

$$\begin{aligned} \log \mathcal{V} &= \sum_{i=1}^n \left\{ \delta_i \left[\log(\alpha_1^* \mathbb{1}_{\{t_i \leq \tau_1\}} + \alpha_2^* \mathbb{1}_{\{\tau_1 < t_i \leq \tau_2\}} + \alpha_3^* \mathbb{1}_{\{t_i > \tau_2\}}) + \beta^a z_i^a \right] \right. \\ &\quad \left. + \delta_i \left[\log(\gamma_1 \mathbb{1}_{\{t_i \leq \tau_1\}} + \gamma_2 \mathbb{1}_{\{\tau_1 < t_i \leq \tau_2\}} + \gamma_3 \mathbb{1}_{\{t_i > \tau_2\}}) + \beta^r z_i^r \right] - \exp(\beta^{a*} z_i^a) \exp(\beta^r z_i^r) \right. \\ &\quad \left. \times \left[\alpha_1^* \gamma_1 \min(t_i, \tau_1) + \alpha_2^* \gamma_2 (\min(t_i, \tau_2) - \tau_1) \mathbb{1}_{\{t_i > \tau_1\}} + \alpha_3^* \gamma_3 (t_i - \tau_2) \mathbb{1}_{\{t_i > \tau_2\}} \right] \right\} \end{aligned} \quad (3.19)$$

avec α_1^* , α_2^* et α_3^* et β^{a*} déjà estimées à partir du groupe contrôle. Ici sont estimés : (i) γ_1 , γ_2 , γ_3 les paramètres de la fonction de risque instantané relatif de base sur les 3 intervalles respectifs ; et (ii) β^r le vecteur des coefficients de régression associés aux p^r variables explicatives.

3.3.4 Estimation par vraisemblance partielle

On peut aussi faire le choix d'une modélisation semi-paramétrique avec une fonction de risque instantané de base $h_0^r(t_i)$ non estimée. L'estimation des coefficients de régression β^r associés aux p^r variables explicatives du modèle est obtenue en maximisant la vraisemblance partielle \mathcal{VP} . En considérant tous les sujets indépendants, la vraisemblance partielle (2.17) devient :

$$\begin{aligned} \mathcal{VP} &= \prod_{i=1}^{n^o} \left\{ \frac{h_0^a(t_i) \exp(\beta^a z_i^a) h_0^r(t_i) \exp(\beta^r z_i^r)}{\sum_{k:t_k \geq t_i} h_0^a(t_i) \exp(\beta^a z_k^a) h_0^r(t_i) \exp(\beta^r z_k^r)} \right\}^{\delta_i} \\ &= \prod_{i=1}^{n^o} \left\{ \frac{\exp(\beta^a z_i^a) \exp(\beta^r z_i^r)}{\sum_{k:t_k \geq t_i} \exp(\beta^a z_k^a) \exp(\beta^r z_k^r)} \right\}^{\delta_i} \end{aligned} \quad (3.20)$$

La log-vraisemblance s'écrit :

$$\log \mathcal{VP} = \sum_{i=1}^{n^o} \delta_i \left\{ \beta^a z_i^a + \beta^r z_i^r - \log \left(\sum_{k:t_k \geq t_i} \exp(\beta^a z_k^a) \exp(\beta^r z_k^r) \right) \right\} \quad (3.21)$$

Chapitre 4

Modèles de survie à risques compétitifs

Sommaire

4.1 Modèle cause-spécifique	82
4.2 Modèle de mélange paramétrique	86

Dans certains cas, le patient peut être exposé simultanément à la survenue de plusieurs événements, la survenue de l'un annulant ou modifiant la probabilité de survenue des autres. C'est un cas bien connu par exemple en cancérologie, les décès liés au cancer entrant en compétition avec les décès liés à d'autres causes potentielles (accident, maladie cardiovasculaire, ...). Mais c'est également le cas en transplantation où par exemple le retour en dialyse et le décès du patient avec un greffon fonctionnel sont en compétition. Cependant, contrairement à d'autres pathologies, cette compétition est rarement prise en compte en transplantation. Cette situation où un sujet est exposé simultanément à plusieurs risques exclusifs définit une situation dite de risques compétitifs. Chaque individu est exposé au risque de survenue de J événements différents et mutuellement exclusifs : chaque individu ne peut présenter qu'un seul événement.

Plusieurs stratégies de modélisation ont été proposées en présence de risques compétitifs. Les deux méthodes principales sont des approches semi-paramétriques : (i) l'approche des risques cause-spécifiques, proposée en 1978 par Prentice et al. [234], qui revient à évaluer l'effet d'une variable explicative sur un événement en supposant que les autres types d'événement ont été supprimés ; et (ii) l'approche des fonctions de sous-répartition ou incidence cumulée *cumulative*

incidence function (CIF), proposée en 1999 par Fine et Gray [235] afin de permettre de modéliser une association entre les incidences cumulées en considérant un univers où tous les événements sont possibles. Un modèle de mélange paramétrique *parametric mixture model* initialement suggérée par Cox [236], a été développé par Larson et Dinse [237]. Ce modèle repose sur un modèle multinomial généralisé pour les probabilités de cause d'événement et un modèle de régression exponentiel par morceaux pour les distributions des temps d'événements conditionnellement à chaque cause. Des généralisations de ce modèle ont ensuite été proposées par Ng et al. [238, 239] et Escarela et al. [239] qui considèrent un modèle de mélange semi-paramétrique avec des variables explicatives, où la distribution conditionnelle de la cause d'événement a une forme logistique, et où la distribution conditionnelle du temps d'événement sachant les variables explicatives et sachant la cause d'événement est spécifiée par un modèle à risques proportionnels. Notons aussi que ce modèle de mélange peut être généralisé à des structures multi-états plus complexes, correspondant à l'approche semi-Markovienne [240, 241, 242].

4.1 Modèle cause-spécifique

Dans une situation où il existe différents types d'événements exclusifs (≥ 2) et en concurrence, on observe pour le sujet i ($i = 1, \dots, n$) : (i) un temps d'événement (ou de censure) $T_i \geq 0$ avec $T_i = \min(T_{i,1}, \dots, T_{i,J})$, (ii) un type d'événement j ($j = 1, \dots, J$), (iii) une indicatrice d'événement $\delta_{i,j}$ égale à 1 si l'événement j est observé en T_i et 0 sinon, et (iv) un vecteur de variables explicatives observées z_i .

4.1.1 Définition des fonctions

La fonction de risque spécifique de l'événement j , proposée par Prentice et al. [234], est définie par la probabilité jointe que l'événement se produise en t_i et que l'événement soit j , conditionnellement au fait de n'avoir fait aucun événement et sachant les variables z_i :

$$h_j(t_i|z_i) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t_i < T < t_i + \Delta t, J = j | T > t_i, z_i)}{\Delta t} \quad (4.1)$$

La fonction de risque marginale (ou totale) ne tient pas compte du type d'événement observé en t_i . Elle correspond à un modèle de survie classique où l'événement d'intérêt serait le premier événement observé parmi ceux en compétition. Elle est définie par :

$$h(t_i|z_i) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t_i < T < t_i + \Delta t | T > t_i, z_i)}{\Delta t} \quad (4.2)$$

Une propriété intéressante du modèle est que la fonction de risque marginale peut être retrouvée à partir des fonctions de risque spécifiques. Nous le montrons ici, en utilisant le théorème des probabilités totales :

$$h(t_i|z_i) = \sum_{j=1}^J \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t_i < T < t_i + \Delta t, J = j | T > t_i, z_i)}{\Delta t} = \sum_{j=1}^J h_j(t_i|z_i)$$

La fonction de risque marginale permet d'estimer la survie marginale, autrement dit la probabilité de ne faire aucun des événements J avant t_i donnée par : $S(t_i|z_i) = P(T > t_i|z_i) = \exp(-\int_0^{t_i} h(u|z_i) du)$. Elle peut également être retrouvée à partir du produit des fonctions de survie spécifiques à j :

$$S(t_i|z_i) = \exp\left(-\sum_{j=1}^J H_j(t_i|z_i)\right) = \prod_{j=1}^J \exp\left(-H_j(t_i|z_i)\right) = \prod_{j=1}^J S_j(t_i|z_i) \quad (4.3)$$

où $H_j(t_i|z_i)$ est la fonction de risque cumulé spécifique à j égale à : $H_j(t_i|z_i) = \int_0^{t_i} h_j(u|z_i) du$. La fonction de densité spécifique à j représente en limite la probabilité jointe que l'événement se produise en t_i et que l'événement soit j , elle est donnée par :

$$f_j(t_i|z_i) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t_i < T < t_i + \Delta t, J = j | z_i)}{\Delta t} \quad (4.4)$$

En utilisant la propriété des probabilités conditionnelles, il est possible de faire le lien avec les fonctions précédemment définies :

$$\begin{aligned} f_j(t_i|z_i) &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t_i < T < t_i + \Delta t, J = j | T > t_i, z_i) P(T > t_i | z_i)}{\Delta t} \\ &= P(T > t_i | z_i) \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t_i < T < t_i + \Delta t, J = j | T > t_i, z_i)}{\Delta t} \\ &= S(t_i|z_i) h_j(t_i|z_i) \end{aligned}$$

La fonction d'incidence cumulée est définie par la probabilité que l'événement j survienne avant le temps t_i . Elle est donc donnée par :

$$F_j(t_i|z_i) = P(T \leq t_i, J = j|z_i) = \int_0^{t_i} f_j(u_i|z_i) du = \int_0^{t_i} h_j(u_i|z_i) S(u_i|z_i) du \quad (4.5)$$

4.1.2 Vraisemblance du modèle

Les contributions à la vraisemblance sont définies différemment pour un sujet i ayant subi l'événement j au temps t_i , c'est à dire $f_j(t_i|z_i)$, et un sujet i censuré en t_i , c'est à dire $S(t_i|z_i)$. L'estimation des paramètres du modèle est obtenue en maximisant la vraisemblance suivante :

$$\begin{aligned} \mathcal{V} &= \prod_{i=1}^n \left\{ \prod_{j=1}^J (h_j(t_i|z_i))^{\delta_{ij}} \prod_{j=1}^J \exp(-H_j(t_i|z_i)) \right\} \\ &= \prod_{i=1}^n \prod_{j=1}^J \left\{ (h_j(t_i|z_i))^{\delta_{ij}} \exp(-H_j(t_i|z_i)) \right\} \end{aligned} \quad (4.6)$$

Notons qu'en présence de troncature à gauche, ces contributions peuvent être conditionnées par le fait de n'avoir subi aucun événement à l'entrée dans l'étude en $t_{0,i}$. La contribution à la vraisemblance pour les sujets ayant subi l'événement (notée $C_{j \neq 0}$) est égale à la probabilité que l'événement se produise en t_i et que l'événement soit j pour le sujet i entré en $t_{0,i}$ (avec $t_{0,i} < t_i$ par définition) sachant qu'il n'a subi aucun événement en $t_{0,i}$ et sachant les variables z_i . Cette contribution est donnée par le rapport entre la fonction de densité spécifique à j et la fonction de survie marginale en $t_{0,i}$ ainsi que nous le montrons :

$$\begin{aligned} C_{j \neq 0} &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t_i < T < t_i + \Delta t, J = j | T > t_{0,i}, z_i)}{\Delta t} \\ &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t_i < T < t_i + \Delta t, J = j, T > t_{0,i} | z_i)}{\Delta t P(T > t_{0,i} | z_i)} \\ &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t_i < T < t_i + \Delta t, J = j | z_i)}{\Delta t P(T > t_{0,i} | z_i)} \\ &= \frac{f_j(t_i|z_i)}{\prod_{j=1}^J S_j(t_{0,i}|z_i)} \end{aligned} \quad (4.7)$$

La contribution à la vraisemblance pour les sujets censurés (notée $C_{j=0}$) est égale à la probabilité qu'aucun événement ne se produise avant t_i pour le sujet i entré en $t_{0,i}$ sachant qu'il n'a subi

aucun événement en $t_{0,i}$ et sachant les variables z_i . Cette contribution est donnée ici par le rapport entre la fonction de survie marginale en t_i et la fonction de survie marginale en $t_{0,i}$:

$$\begin{aligned}
 C_{j=0} &= P(T > t_i | T > t_{0,i}, z_i) \\
 &= \frac{P(T > t_i, T > t_{0,i} | z_i)}{P(T > t_{0,i} | z_i)} \\
 &= \frac{P(T > t_i | z_i)}{P(T > t_{0,i} | z_i)} \\
 &= \frac{\prod_{j=1}^J S_j(t_i | z_i)}{\prod_{j=1}^J S_j(t_{0,i} | z_i)} \tag{4.8}
 \end{aligned}$$

La vraisemblance 4.6 devient ainsi :

$$\mathcal{V} = \prod_{i=1}^n \prod_{j=1}^J \left\{ \left(h_j(t_i | z_i) \right)^{\delta_{ij}} \exp \left(H_j(t_{0,i} | z_i) - H_j(t_i | z_i) \right) \right\} \tag{4.9}$$

L'inconvénient de ce type de modèle est que l'estimation de la maximisation de la vraisemblance totale est équivalente à celle qu'on obtiendrait par maximisation de plusieurs vraisemblances spécifiques appliquées à chaque événement J (<http://data.princeton.edu/pop509/CompetingRisks.pdf>). Ainsi, la log-vraisemblance totale serait donnée par la somme des log-vraisemblances $\log \mathcal{V}_j$ estimées pour des modèles de survie spécifique à chaque événement, c'est à dire en considérant les autres événements comme des censures à droite :

$$\log \mathcal{V} = \log \mathcal{V}_{j=1} + \dots + \log \mathcal{V}_{j=J} \tag{4.10}$$

Or si on estime les J modèles séparément, on considère qu'il y a une indépendance entre les processus de chaque événement, ce qui est rarement le cas en présence de risques compétitifs. Cependant, les deux approches ne sont pas totalement équivalentes. En effet, lorsqu'on fait la représentation des courbes des fonctions d'incidence cumulée en tenant compte de la compétition (modèle cause-spécifique), on prend en compte la survie marginale (équation 4.5), respectant ainsi la contrainte d'une somme des CIF égale à 1 quand t tend vers l'infini. Si les modèles étaient estimés séparément en censurant les autres événements, on ne respecterait pas cette contrainte car c'est la survie spécifique qui serait prise en compte dans la fonction de

densité spécifique à j :

$$\begin{aligned} F_j(t_i|z_i) &= \int_0^{t_i} f_j(u_i|z_i) \\ &= \int_0^{t_i} h_j(u_i|z_i) S_j(u_i|z_i) du \end{aligned} \quad (4.11)$$

Pour gérer la compétition entre plusieurs événements, il est possible d'avoir recours aux modèles de mélange dont l'avantage majeur est de distinguer les vitesses d'apparition des événements et les probabilités de faire un événement ou un autre.

4.2 Modèle de mélange paramétrique

4.2.1 Définition des fonctions

La différence essentielle du modèle de mélange par rapport au modèle à risques cause-spécifiques (CS) est que la fonction de risque spécifique à l'événement j correspond à la probabilité que l'événement se produise en t_i sachant que l'événement qui se produit est j . Il ne s'agit plus d'une probabilité jointe comme définie par l'équation 4.1. La fonction de risque spécifique à l'événement j s'écrit :

$$h'_j(t_i|z_i) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t_i < T < t_i + \Delta t | J = j, T > t_i, z_i)}{\Delta t} \quad (4.12)$$

A partir de la propriété des probabilités conditionnelles, on démontre facilement que :

$$\begin{aligned} h'_j(t_i|z_i) &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t_i < T < t_i + \Delta t, J = j | T > t_i, z_i)}{\Delta t P(J = j | z_i)} \\ &= \frac{h_j(t_i|z_i)}{P(J = j | z_i)} \end{aligned} \quad (4.13)$$

Notons $P_j(z_i) = P(J = j | z_i)$ avec comme contrainte $\sum_{j=1}^J P_j(z_i) = 1$. La fonction de risque cumulé spécifique à j , notée $H'_j(t_i|z_i)$ est donnée par : $\int_0^{t_i} h'_j(u_i|z_i) du$. La fonction de survie

marginale $S(t_i|z_i)$ est donnée par :

$$\begin{aligned}
 P(T > t_i|z_i) &= \sum_{j=1}^J P(T > t_i, J = j|z_i) \\
 &= \sum_{j=1}^J P(T > t_i|J = j, z_i) P_j(z_i) \\
 &= \sum_{j=1}^J P_j(z_i) S'(t_i|z_i) \\
 &= \sum_{j=1}^J P_j(z_i) \exp(-H'_j(t_i|z_i))
 \end{aligned}$$

La fonction de densité spécifique à j , notée $f'_j(t_i|z_i)$ correspond à la probabilité que l'événement se produise en t_i sachant que l'événement est j et sachant les variables z_i . Le lien avec la fonction de densité $f_j(t_i|z_i)$ du modèle CS (4.4) peut être fait :

$$\begin{aligned}
 f'_j(t_i|z_i) &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t_i < T < t_i + \Delta t | J = j, z_i)}{\Delta t} \\
 &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t_i < T < t_i + \Delta t, J = j | z_i)}{\Delta t P(J = j | z_i)} = \frac{f_j(t_i|z_i)}{P_j(z_i)}
 \end{aligned} \tag{4.14}$$

La fonction d'incidence cumulée, notée $F'_j(t_i|z_i)$ est définie par la probabilité que l'événement se produise avant le temps t_i sachant que l'événement est j et sachant les variables z_i . Le lien avec la fonction d'incidence cumulée $F_j(t_i|z_i)$ du modèle CS (4.5) peut également être fait :

$$F'_j(t_i|z_i) = P(T \leq t_i | J = j, z_i) = \frac{F_j(t_i|z_i)}{P_j(z_i)} \tag{4.15}$$

4.2.2 Modélisation paramétrique

Pour la fonction de risque instantané spécifique à l'événement j , nous ferons l'hypothèse d'un modèle à risques proportionnels (2.6) paramétrique. Si nous prenons l'exemple d'une fonction de Weibull Généralisée (2.9), la fonction de risque instantané spécifique à j s'écrit :

$$h'_j(t_i|z_i) = \left\{ \frac{1}{\theta_j} \left(1 + \left(\frac{t_i}{\sigma_j} \right)^{\nu_j} \right)^{\frac{1}{\theta_j} - 1} \frac{\nu_j}{\sigma_j} \left(\frac{t_i}{\sigma_j} \right)^{\nu_j - 1} \right\} \exp(\beta z_i) \tag{4.16}$$

avec $z = (z_{i,1}, \dots, z_{i,p})'$ le vecteur des p variables explicatives liées à la vitesse de survenue de l'événement j pour l'individu i et $\gamma = (\beta_1, \dots, \beta_p)$ le vecteur des coefficients de régression associés à ces variables.

Posons $y = (y_{i,1}, \dots, y_{i,q})'$ le vecteur des q variables explicatives liées à la probabilité d'observer tel ou tel événement en compétition. Dans le cas où seuls deux événements sont en compétition, on peut modéliser le paramètre de mélange $P_j(y_i)$ à l'aide d'un modèle logistique :

$$P_1(y_i) = \frac{\exp(\alpha + \gamma y_i)}{\exp(\alpha + \gamma y_i) + 1}$$

et

$$P_2(y_i) = 1 - P_1(y_i) = \frac{1}{\exp(\alpha + \gamma y_i) + 1} \quad (4.17)$$

avec α l'intercept et $\gamma = (\gamma_1, \dots, \gamma_q)$ le vecteur des coefficients de régression associés aux q variables explicatives.

4.2.3 Vraisemblance du modèle

L'écriture générale de la vraisemblance est la suivante :

$$\mathcal{V} = \prod_{i=1}^n \left\{ \prod_{j=1}^J (P_j(y_i) h'_j(t_i|z_i) S'_j(t_i|z_i))^{\delta_{ij}} \times \left[\sum_{j=1}^J P_j(y_i) S'_j(t_i|z_i) \right]^{1 - \sum_{j=1}^J \delta_{ij}} \right\} \quad (4.18)$$

En présence de troncature à gauche, la probabilité pour le sujet i est conditionnée par le fait de n'avoir subi aucun événement à l'entrée dans l'étude en $t_{0,i}$. Pour les sujets ayant subi l'événement, la contribution à la vraisemblance est égale à la probabilité pour que l'événement se produise en t_i sachant que l'événement qui se produit est j pour le sujet i entré en $t_{0,i}$ et sachant les variables z_i et y_i . Ainsi, la contribution (4.7) devient :

$$C'_{j \neq 0} = \frac{P_j(y_i) f'_j(t_i|z_i)}{\sum_{j=1}^J P_j(y_i) S'_j(t_{0,i}|z_i)} \quad (4.19)$$

Pour les sujets censurés, la contribution à la vraisemblance est égale à la probabilité qu'aucun événement ne se produise avant t_i pour le sujet i entré en $t_{0,i}$ sachant qu'il n'a subi aucun

événement en $t_{0,i}$ et sachant les variables z_i et y_i . Ainsi, la contribution (4.8) devient :

$$C'_{j=0} = \frac{\sum_{j=1}^J P_j(y_i) S'_j(t_i|z_i)}{\sum_{j=1}^J P_j(y_i) S'_j(t_{0,i}|z_i)} \quad (4.20)$$

La vraisemblance 4.18 devient :

$$\mathcal{V} = \prod_{i=1}^n \left\{ \frac{\prod_{j=1}^J \left(P_j(y_i) h'_j(t_i|z_i) S'_j(t_i|z_i) \right)^{\delta_{ij}} \times \left[\sum_{j=1}^J P_j(y_i) S'_j(t_i|z_i) \right]^{1-\sum_{j=1}^J \delta_{ij}}}{\sum_{j=1}^J P_j(y_i) S'_j(t_{0,i}|z_i)} \right\} \quad (4.21)$$

Partie III - Applications et Résultats

5	Modèle de Cox - Secondes transplantations versus premières	93
6	Survie relative - Secondes transplantations versus premières	131
7	Risques compétitifs - Mortalité attendue en dialyse	167

Chapitre 5

Modèle de Cox appliqué aux secondes transplantations

Sommaire

5.1 Introduction.....	93
5.2 Patients et Méthode.....	95
5.3 Résultats.....	100
5.4 Discussion.....	116
5.5 Conclusion - Limites du modèle de Cox.....	120
5.6 Publication.....	122

5.1 Introduction

Pour les patients confrontés à la perte d'un greffon, la retransplantation est le traitement qui donne les meilleures chances de survie à long terme et la meilleure qualité de vie, comparée au maintien prolongé en dialyse [10, 12, 13]. Cette notion a été récemment confirmée par Ojo et al. [10] qui ont montré que la retransplantation était associée à une réduction de mortalité comparativement au maintien en dialyse, en particulier chez les patients diabétiques [27]. Ce bénéfice reste vrai malgré le fait que les patients retransplantés présentent une augmentation

du risque de décès au cours du premier mois post-transplantation [12]. Que l'on considère la survie à court ou à long terme, les taux de survie du greffon après une retransplantation ont été constamment améliorés au cours de ces dernières années [202]. La fréquence des retransplantations rénales a d'ailleurs considérablement augmenté [69] et elle concerne aujourd'hui une part importante des patients. Il a été montré que les patients bénéficiant d'une troisième transplantation (ou plus) présentent un moins bon pronostic [27, 243, 244], probablement du fait de la présence plus fréquente de facteurs de risque tels que l'immunisation anti-HLA pré-transplantation [79]. Cependant, s'il est clair pour les troisièmes transplantations et plus, le moins bon pronostic des receveurs d'une seconde transplantation (Patients receveurs d'une 2^e Greffe - PG2) reste aujourd'hui encore débattu.

Plusieurs études ont montré que les PG2 avaient une moins bonne survie du greffon que les receveurs d'une première transplantation (Patients receveurs d'une 1^{re} Greffe - PG1) [10, 52, 75, 76, 77, 78], raison pour laquelle les PG2 sont aujourd'hui considérés comme un groupe à plus fort risque d'échec de greffe. Un rapport de l'UNOS (United Nations Organ Sharing) à partir de transplantations réalisées entre 1997 et 2004, a montré des taux de survie du greffon à 1 an et à 5 ans respectivement de 92% et 72% pour les PG1, alors qu'ils étaient de 89% et 67% respectivement pour les PG2. En revanche aucune différence n'a été montrée en terme de survie du patient [244]. Cependant, Coupel et al. [70] ont montré à partir de l'analyse d'une cohorte monocentrique de plus de 200 PG2 que la différence de survie du greffon à long-terme n'était pas significative entre PG1 et PG2 en l'absence d'une incompatibilité HLA-DR. Les récentes améliorations des traitements immunosuppresseurs ont probablement contribué à diminuer les différences de devenir entre PG1 et PG2 [52], ce qui pourrait expliquer les conclusions contrastées des différentes études. Lorsque certains facteurs de confusion, notamment l'immunisation pré-transplantation, sont pris en compte, l'excès de risque d'échec de greffe des PG2 par rapport aux PG1 est moins évident à démontrer, ainsi que l'ont soulevé les plus récentes études [12, 27, 71, 80]. Pour Magee et al. [69], même en ajustant sur plusieurs facteurs de confusion relatifs au receveur et au donneur, le risque d'échec de greffe demeure significativement supérieur pour les PG2 comparativement aux PG1. Gruber et al. [27] ont suggéré que l'excès de risque des PG2, supposé être lié à la présence de multiples facteurs de risque immunologiques et non-immunologiques, pourrait être contrôlé par l'adaptation thérapeutique. Il a été montré que

l'utilisation du mycophenolate mofetil (MMF) contribuait à diminuer la survenue d'épisodes de rejet aigu (ERA) avec un impact important sur la survie du greffon à long-terme [81, 245, 202]. En plus de son effet sur la survenue d'ERA, le MMF aurait un impact direct sur le maintien d'une bonne fonction rénale à long-terme et sur la survie du greffon [246].

Alors que les facteurs influençant la survie des PG2 ont été bien étudiés et sont clairement établis [16, 52, 70, 71, 72, 73, 75], ceux liés à l'excès de risque potentiel des PG2 par rapport aux PG1 restent encore mal connus [69, 80]. L'objectif principal de notre étude était de fournir une nouvelle analyse à partir d'une large cohorte multicentrique de patients transplantés bénéficiant d'une immunosuppression par les traitements récents afin de mieux apprécier la relation entre le rang de greffe et la survie à long terme. Nous présentons les résultats d'analyse de 641 secondes transplantations réalisées entre Janvier 1996 et Novembre 2010, au sein du réseau DIVAT [247], comparées à 2462 premières transplantations réalisées sur la même période. La principale limitation des études précédentes qui ont comparé le devenir des PG1 et des PG2 était le nombre limité de facteurs de confusion pris en compte pour garantir la comparabilité des deux groupes. Dans notre étude, nous ajustons pour la première fois sur un très grand nombre de variables explicatives pré-transplantation et nous identifions une relation dépendante du temps entre le rang de greffe et la survie.

5.2 Patients et Méthode

5.2.1 Population d'étude

Les données ont été collectées à partir de la cohorte française multicentrique DIVAT [247]. Nous présentons sur la figure 5.1 un organigramme du nombre de patients de la cohorte disponibles pour notre étude au moment de l'extraction des données le 22 Octobre 2010. La population d'étude était constituée de 2462 PG1 et 641 PG2 présentant les critères d'inclusion suivants : *(i)* receveurs adultes au moment de la transplantation ; *(ii)* transplantés entre janvier 1996 et novembre 2010 (sous l'ère de la ciclosporine) ; et pour garantir la comparabilité des deux groupes *(iii)* patients recevant un traitement d'entretien (à l'initiation) par un inhibiteur de

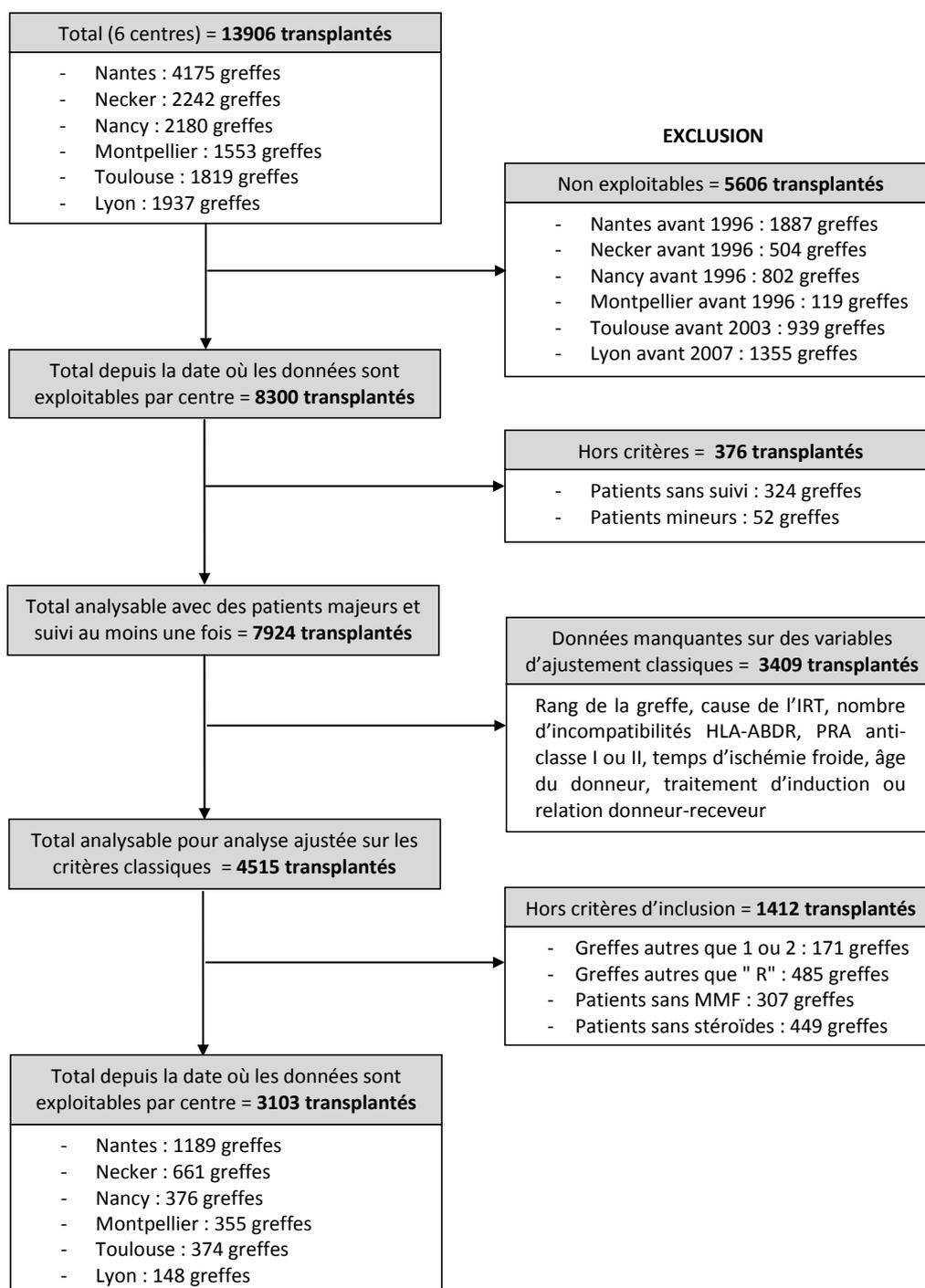


FIGURE 5.1 – Organigramme du nombre de patients de la cohorte DIVAT disponibles pour notre étude au moment de l'extraction des données le 22 Octobre 2010.

la calcineurine, un inhibiteur de la mTOR (mammalian target of rapamycin) ou du belatacept, en association à du mycophenolate mofetil MMF (Cellcept® Roche, France) ou de l'acide mycophenolique MPA (Myfortic® Novartis, France) et des stéroïdes. Les transplantations combinées

ont été exclues. Parmi les 2462 PG1 répondant aux critères d'inclusion, 52 patients étaient également pris en compte dans le groupe des PG2 étant donné qu'ils avaient bénéficié de deux transplantations au cours de la période d'observation. Ces 52 patients inclus dans les deux cohortes, représentaient respectivement 2% des PG1 et 8% des PG2. Étant donné le large nombre de variables d'ajustement, il nous a paru acceptable de supposer l'indépendance conditionnelle de ces individus. Aussi, nous n'avons pas exclu ces 52 patients pour constituer le groupe des PG1 car cela aurait réduit la comparabilité des deux groupes, en sélectionnant préférentiellement des PG1 avec une longue durée de survie et en excluant des PG1 avec un retour rapide en dialyse, ce qui aurait entraîné une surestimation de la survie du greffon des PG1.

5.2.2 Variables cliniques d'intérêt

Pour garantir la comparabilité entre PG1 et PG2, les modèles multivariés ont été ajustés sur tous les potentiels facteurs de confusion pré- et per-transplantation (en intention de traitement), immunologiques et non-immunologiques : période de transplantation (avant ou après 2005, année qui correspond à l'utilisation en routine des techniques de haute sensibilité d'identification des PRA, à l'introduction de la nouvelle classification de Banff permettant le diagnostic de rejet à médiation humorale et à l'année moyenne d'élargissement des critères du donneur sur le plan national), sexe et âge du receveur, maladie initiale à l'origine de l'IRT (potentiellement récidivante ou non), comorbidités (antécédents de diabète, d'hypertension artérielle, de maladie cardiovasculaire, d'hépatite B ou C, de dyslipémie ou de néoplasie), PRA contre les antigènes de classe I et de classe II (positifs ou négatifs), type de donneur (décédé ou vivant), âge du donneur, temps d'ischémie froide (supérieur ou non à 24h), nombre d'incompatibilités HLA-A-B-DR (supérieur à 4 ou non) et type de traitement d'induction (déplétant en lymphocytes ou non). Les techniques de haute sensibilité correspondaient à l'identification de l'immunisation anti-HLA pré-transplantation par screening multiple (LAT-M ; One lambda, Canoga Park, CA). Les variables post-transplantation n'ont pas été prises en compte dans nos modèles a priori. Cependant, l'effet potentiel du retard au démarrage du greffon (DGF) a été testé dans une analyse supplémentaire que nous expliciterons plus loin.

Du fait de son impact potentiel sur la mortalité par infection ou malignité [248], l'induction a

été discriminée selon son effet sur les lymphocytes : l'induction par sérum anti-lymphocytaire était considérée comme potentiellement déplétante en lymphocytes alors que l'induction par anti-recepteur de l'interleukine 2 était considérée comme non déplétante. Du fait des nombreux changements de la classification de Banff ces dernières années, toutes les biopsies n'ont pas été analysées avec le Banff actuel. Cependant, comme les stratégies thérapeutiques se sont le plus souvent appuyées sur un diagnostic histologique et que les stratégies thérapeutiques devant un ERA n'étaient a priori pas différentes selon le rang de greffe quelle que soit la période, nous avons choisi de classer les ERA en fonction de leur réponse au traitement initial par bolus de corticoïdes : les ERA cortico-sensibles étaient considérés comme non sévères, les ERA cortico-résistants nécessitant un traitement additionnel (par plasmaphérèse, ATG, OKT3, gammaglobuline intraveineuse ou rituximab) étaient considérés comme sévères.

5.2.3 Analyse statistique

La comparaison des caractéristiques démographiques au jour de la transplantation entre PG1 et PG2 a été réalisée à l'aide de tests de Chi². Plusieurs critères de jugement ont été analysés : (i) le temps entre la transplantation et le premier des deux échecs possibles de la transplantation : retour en dialyse ou décès du patient avec un greffon fonctionnel ; (ii) le temps entre la transplantation et le retour en dialyse, les décès étant censurés ; (iii) le temps entre la transplantation et le décès du patient, les retours en dialyse étant censurés ; (iv) le temps entre la transplantation et le premier ERA ; et (v) le temps entre la transplantation et le premier ERA sévère. Les courbes de survie ont été réalisées à l'aide de l'estimateur de Kaplan-Meier. Une première sélection en univarié des variables explicatives a été réalisée à l'aide du test du Log-rank (test de Wald, $p < 0,20$) avant l'estimation du modèle de Cox multivarié (test de Wald, procédure descendante). Afin de minimiser le biais dû à la non-comparabilité des PG1 et des PG2 [12, 27, 69, 71, 80], nous avons choisi pour les modèles multivariés une stratégie de sur-ajustement sur : (i) des facteurs de confusion définis a priori par les cliniciens tels que l'immunisation anti-HLA pré-transplantation ou l'âge du receveur ; (ii) l'ensemble des paramètres différemment distribués entre PG1 et PG2 le jour de la transplantation (mis en évidence dans la partie descriptive) car il pouvait s'agir de facteurs de confusion ; et (iii) tous les autres facteurs avec une valeur de

$p < 0,05$. Enfin, le modèle de Cox a été stratifié sur le centre (fonction de risque de base différentes par centre) afin de prendre en compte la variabilité inter-centre. Le modèle de Cox permet uniquement de prendre en compte des variables communes aux deux groupes. Aussi, il n'a pas été possible d'ajuster le modèle sur les variables spécifiques des PG2, telles que le temps de survie du premier greffon [52, 73, 80, 201] ou le temps d'attente en dialyse avant la retransplantation [73, 80, 201]. Le problème était vrai également pour le temps de dialyse pré-transplantation [249, 250] dont la définition n'est pas la même entre PG1 et PG2. En effet, chez les PG2, ce temps pourrait correspondre à la durée de dialyse depuis la perte du premier greffon, à la durée de dialyse depuis le début de l'IRT ou encore à l'addition des deux temps de dialyse pré-transplantation (figure 2.1). Il n'a pas été possible non plus d'ajuster sur la durée d'évolution de l'IRT car pour les PG2, il est difficile de déterminer comment doit être prise en compte dans le calcul de cette durée la période fonctionnelle du premier greffon. Pour pallier à cette limite, nous avons accordé une attention particulière aux comorbidités en partant de l'hypothèse qu'elles pouvaient constituer un critère de substitution de la durée d'évolution de l'IRT en reflétant l'effet délétère de la maladie rénale sur l'état clinique des patients au fil du temps.

L'hypothèse de proportionnalité des risques a été vérifiée pour chaque variable en traçant les courbes du logarithme de la fonction de risque cumulé en fonction du temps post-transplantation et en analysant les résidus de Schoenfeld [96]. Les interactions pertinentes d'un point de vue clinique ont été testées entre les variables significatives et le rang de greffe ($p < 0,05$). La possible colinéarité entre le type de donneur et le temps d'ischémie froide a également été vérifiée. En effet, l'ischémie froide est souvent courte en présence d'un donneur vivant car dans ce cas : (i) l'intervention chez le donneur et le receveur ont lieu dans le même centre, ce qui élimine l'ischémie liée à la distance entre les lieux de prélèvement et de transplantation ; et (ii) l'intervention est programmée, ainsi il n'est nul besoin d'attendre le retour du bilan pré-opératoire ou la fin d'une éventuelle séance d'hémodialyse (pour les patients hémodialisés) qui habituellement retardent l'intervention. Une extension du modèle de Cox a été utilisée du fait de la non-proportionnalité des risques entre les groupes PG1 et PG2 [97, 98]. Le temps de changement de l'effet de la variable explicative a été estimé en utilisant la méthode du minimum de BIC [99]. Une analyse en sous-groupes appariés a également été réalisée afin d'évaluer la survie pour un groupe de PG2 et un groupe de PG1 comparables sur l'ensemble des variables explicatives

significatives du modèle multivarié. Nous avons pu identifier 486 paires de PG1/PG2 comparables pour tous les facteurs de risque identifiés avec la méthodologie précédente. Dans cette analyse en sous-groupe, l'association entre le rang de la transplantation et la survie du greffon a été estimée à l'aide de l'estimateur de Kaplan-Meier et d'un modèle de Cox univarié. Un modèle supplémentaire a également été estimé en ajoutant le DGF parmi les facteurs de confusion, afin de tester si l'inclusion du DGF pouvait améliorer la compréhension des résultats.

5.3 Résultats

5.3.1 Description des données

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients au moment de la transplantation sont résumées dans le tableau (5.1). Parmi les 3103 transplantations réalisées entre 1996 et 2010, 2462 (79,3%) étaient des premières transplantations et 641 (20,7%) étaient des secondes transplantations. Dans les 2 groupes, la majorité des patients a reçu un greffon de donneur décédé et après une période de dialyse et les distributions des sexes du receveur et du donneur étaient comparables. Les PG2 étaient significativement plus jeunes (30,4% de receveurs de plus de 55 ans) que les PG1 (44,7% de receveurs de plus de 55 ans, $p < 0,0001$) et leurs greffons provenaient également de donneurs plus jeunes (32,6% de donneurs de moins de 55 ans versus 42,9%, $p < 0,0001$). Les maladies initiales potentiellement récidivantes étaient plus fréquentes chez les PG2 (42,4%) que chez les PG1 (30,2%, $p < 0,0001$). Il apparaît que les PG2 étaient moins diabétiques (6,4% versus 12,0%, $p < 0,0001$) et moins obèses (5,5% versus 10,5%, $p < 0,0001$) que les PG1. Cependant ils étaient plus nombreux à avoir des antécédents cardiaques (38,2% versus 31,1%, $p = 0,0007$), d'hépatite B ou C (12,6% versus 4,5%, $p < 0,0001$) et de néoplasie (13,6% versus 6,5%, $p < 0,0001$). Les PG2 présentaient moins d'incompatibilités HLA-ABDR avec leur donneur que les PG1 (6,6% avec plus de 4 incompatibilités versus 15,8%, $p < 0,0001$). Ce résultat était également retrouvé lorsque les incompatibilités étaient considérées séparément. En revanche, les PG2 étaient plus nombreux à avoir une ischémie froide prolongée (37,0% avec plus de 24h versus 27,1%, $p < 0,0001$). Ils étaient plus immunisés que les PG1 avec plus de

Caractéristiques	Valeurs manquantes Effectif (%)	Total (N = 3103) Effectif (%)	PG1 (N = 2462) Effectif (%)	PG2 (N = 641) Effectif (%)
CENTRE				
Nantes	0 (0,0)	1189 (38,3)	883 (35,9)	306 (47,7)
Paris Necker	0 (0,0)	661 (21,3)	531 (21,6)	130 (20,3)
Nancy	0 (0,0)	376 (12,1)	318 (12,9)	58 (9,1)
Montpellier	0 (0,0)	355 (11,4)	302 (12,3)	53 (8,3)
Toulouse	0 (0,0)	374 (12,1)	314 (12,7)	60 (9,4)
Lyon	0 (0,0)	148 (4,8)	114 (4,6)	34 (5,3)
RELATIVES AU RECEVEUR				
Sexe masculin	0 (0,0)	1900 (61,2)	1516 (61,6)	384 (59,9)
Age \geq 55 ans	0 (0,0)	1295 (41,7)	1100 (44,7)	195 *(30,4)
Maladie initiale récidivante	0 (0,0)	1016 (32,7)	744 (30,2)	272 *(42,4)
Epuration extra-rénale	0 (0,0)	2782 (89,8)	2197 (89,5)	585 (91,3)
Antécédent de diabète	0 (0,0)	336 (10,8)	295 (12,0)	41 *(6,4)
Antécédent d'HTA	0 (0,0)	2527 (81,4)	2013 (81,8)	514 (80,2)
Antécédent vasculaire	0 (0,0)	381 (12,3)	296 (12,0)	85 (13,3)
Antécédent cardiaque	0 (0,0)	1011 (32,6)	766 (31,1)	245 *(38,2)
Antécédent de dyslipémie	0 (0,0)	880 (28,4)	731 (29,7)	149 *(23,2)
Antécédent néoplasique	0 (0,0)	248 (8,0)	161 (6,5)	87 *(13,6)
Antécédent d'hépatite B ou C	0 (0,0)	191 (6,2)	110 (4,5)	81 *(12,6)
Sérologie CMV positive	20 (0,6)	1844 (59,8)	1413 (57,8)	431 *(67,6)
Sérologie EBV positive	101 (3,2)	2886 (96,1)	2289 (96,0)	597 (96,8)
IMC \geq 30 kg.m ⁻²	33 (1,7)	291 (9,5)	256 (10,5)	35 *(5,5)
PRA anti-class I positifs	0 (0,0)	822 (26,5)	420 (17,1)	402 *(62,7)
PRA anti-class II positifs	0 (0,0)	889 (28,6)	410 (16,7)	479 *(74,7)
RELATIVES AU DONNEUR				
Sexe masculin	16 (0,5)	1817 (58,9)	1421 (58,0)	396 *(62,4)
Age \geq 55 ans	0 (0,0)	1265 (40,8)	1056 (42,9)	209 *(32,6)
Décès de cause cérébro-vasculaire	127 (4,1)	1480 (49,7)	1168 (49,7)	312 (50,0)
Créatinine \geq 133 μ mol/l	58 (1,9)	385 (12,6)	311 (12,9)	74 (11,8)
Sérologie CMV positive	12 (0,4)	1582 (51,2)	1266 (51,6)	316 (49,7)
Sérologie EBV positive	304 (9,8)	2639 (94,3)	2104 (94,6)	535 (93,0)
RELATIVES A LA TRANSPLANTATION				
Transplantation avant 2005	0 (0,0)	887 (28,6)	685 (27,8)	202 (31,5)
Donneur décédé	0 (0,0)	2785 (89,8)	2181 (88,6)	604 *(94,2)
Incompatibilités HLA-A-B-DR $>$ 4	0 (0,0)	432 (13,9)	390 (15,8)	42 *(6,6)
- Incompatibilités HLA-A \geq 1	0 (0,0)	2437 (78,5)	1993 (81,0)	444 *(69,3)
- Incompatibilités HLA-B \geq 1	0 (0,0)	2774 (89,4)	2248 (91,3)	526 *(82,1)
- Incompatibilités HLA-DR \geq 1	0 (0,0)	2310 (74,4)	1919 (77,9)	391 *(61,0)
Ischémie froide \geq 24h	0 (0,0)	905 (29,2)	668 (27,1)	237 *(37,0)
Traitement d'induction déplétant	0 (0,0)	1385 (44,7)	883 (35,9)	502 *(78,3)

* p < 0,05 (Test du χ^2 d'indépendance)

TABLE 5.1 – Caractéristiques démographiques et cliniques des patients (N=3103), le jour de la transplantation, en fonction du rang de greffe.

PRA anti-classe I (62,7% versus 17,1%, p < 0,0001) et de PRA anti-classe II (74,4% versus 16,7%, p < 0,0001). Du fait de cette immunisation pré-transplantation, les PG2 étaient plus nombreux à recevoir une induction potentiellement déplétante en lymphocytes (78,3% versus 35,9%, p < 0,0001). Ainsi, nous montrons bien que les PG1 et les PG2 sont deux populations

intrinsèquement très différentes et qu'une comparaison pertinente entre elles nécessite un ajustement sur l'ensemble de ces facteurs de confusion ou un appariement.

5.3.2 Analyse de survie patient-greffon

Le gel des données a été réalisé le 22 octobre 2010. Les patients ont été inclus du 24 mai 1996 au 22 octobre 2010. Les patients ont été suivis pendant une période moyenne de 3,8 ans (1 jour - 14,5 ans). Au cours de la période d'observation, 517 patients ont présenté un échec de greffe (334 retours en dialyse et 183 décès), 2586 patients ont été censurés à droite (209 patients à la date de dernière nouvelle et 2377 patients à la date de gel de la base) et 693 patients ont présentés au moins un ERA dont 96 étaient des ERA sévères. Les taux de survie patient-greffon à 1, 5 et 10 ans étaient égaux respectivement à 92%, 79% et 56% pour les PG2 et 94%, 83% et 66% pour les PG1 (figure 5.2-A). Sans ajustement sur les facteurs de confusion, nous avons

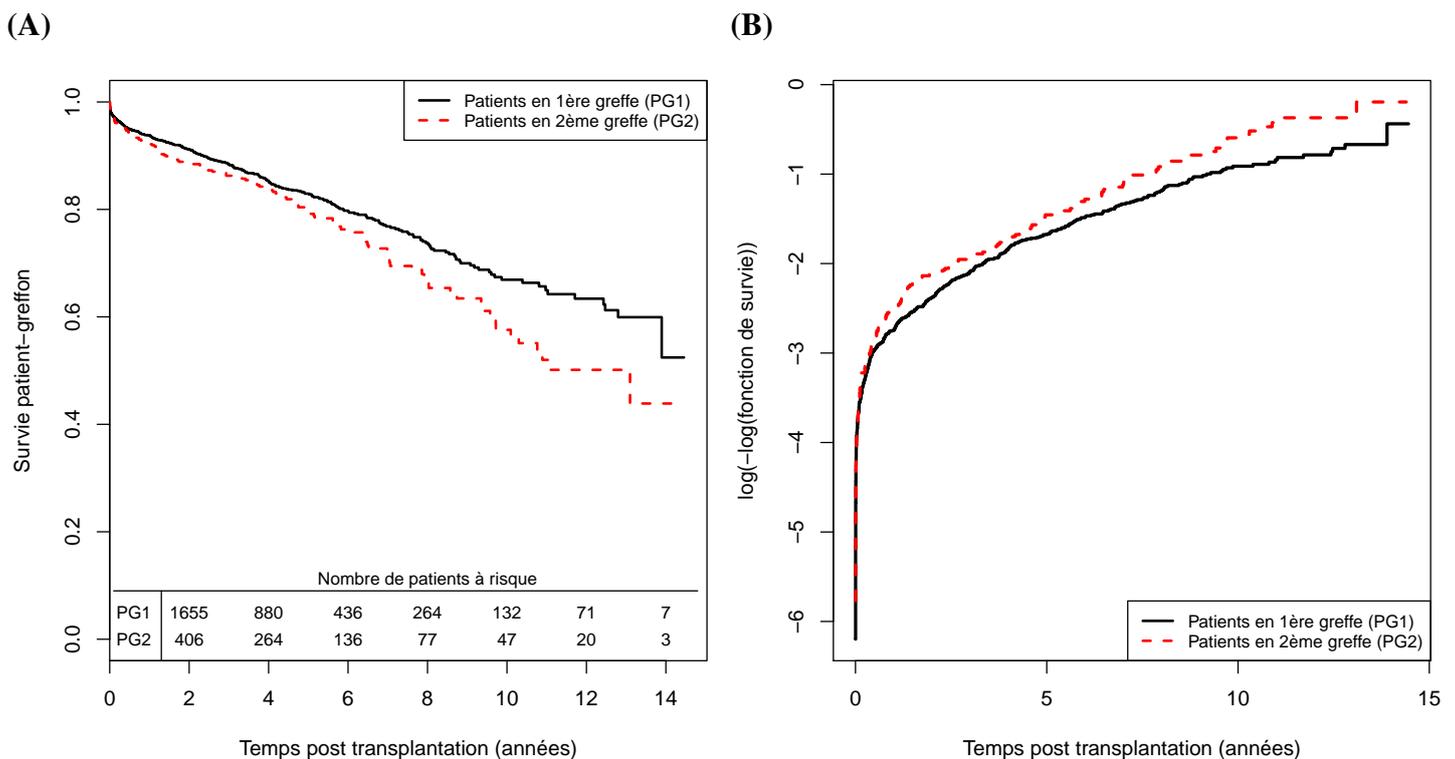


FIGURE 5.2 – (A) Courbes de survie brute patient-greffon selon le rang de greffe en utilisant l'estimateur de Kaplan-Meier (test du Log-rank : $p = 0,0127$) ; et (B) Analyse graphique de la proportionnalité des risques selon le rang de greffe en utilisant le logarithme de la fonction de risque cumulé (test des résidus de Schoenfeld : $p = 0,0125$).

montré que les PG2 avaient un risque d'échec de greffe plus élevé que les PG1 (test du Log-rank, $p = 0,0127$). Approximativement 4 ans après la transplantation, l'écart entre les courbes de survie semblait augmenter avec le temps.

Analyses univariées

Une première analyse a révélé que la proportionnalité des risques au cours du temps n'était pas vérifiée entre les PG1 et PG2 : (i) les courbes du logarithme de la fonction de risque cumulé $\log(H(t))$ par rapport au temps ne semblaient pas avoir un écart constant (figure 5.2-B) ; et (ii) l'hypothèse de proportionnalité des risques n'était pas vérifiée par l'analyse des résidus de Schoenfeld ($p = 0,0125$). En supposant le risque relatif associé au rang de greffe constant sur 2 périodes différentes, nous avons déterminé le point de changement optimal à 4 ans (minimisation du BIC). Ce résultat était cohérent avec la figure (5.2-A). Ce nouveau modèle a été validé par l'analyse des résidus de Schoenfeld ($p = 0,8130$ avant 4 ans et $p = 0,3770$ après 4 ans).

Les analyses univariées ont révélé plusieurs facteurs potentiels de risque d'échec de greffe ($p < 0,20$) incluant des variables relatives (i) au receveur : âge ≥ 55 ans, épuration extra-rénale, obésité ($IMC > 30 \text{ kg.m}^{-2}$), antécédents de diabète, dyslipémie, néoplasie ou cardiovasculaire, PRA anti-classe I ou anti-classe II positifs et sérologie CMV positive ; (ii) au donneur : âge ≥ 55 ans, décès de cause cérébrovasculaire, créatinine sérique $\geq 133 \mu\text{mol/l}$ et sérologie EBV ou CMV positive ; et (iii) à la transplantation : seconde transplantation, transplantation avant 2005, greffon provenant d'un donneur décédé, temps d'ischémie froide $\geq 24\text{h}$ [80, 191] et traitement d'induction déplétant. En revanche, l'échec de greffe n'a pas été trouvé significativement lié au nombre d'incompatibilités HLA-A-B-DR ($RR = 1,14$, $p = 0,2740$) ni au nombre d'incompatibilités HLA-DR considérées séparément ($RR = 1,03$, $p = 0,7390$).

Analyse multivariée

L'analyse multivariée a été estimée sur 2772 patients (257 PG1 et 74 PG2 ont été exclus du fait de données manquantes). Les résultats de cette analyse, présentés dans le tableau (5.2), ont

montré que le risque d'échec de greffe était 2,18 fois supérieur chez les PG2 par rapport aux PG1 après 4 années post-transplantation ($p = 0,0013$), les deux groupes pouvant être considérés comparables sur les autres variables d'ajustement. Avant 4 ans, nous n'avons pas montré de différence significative ($RR = 1,05$, $p = 0,7830$). Ces résultats étaient cohérents avec les courbes de survie brute (5.2-A) sur lesquelles l'écart entre les deux groupes semblait augmenter avec le temps après environ 4 années post-transplantation.

Variable	Risque Relatif	[IC à 95%]	p-value
Rang de greffe avant 4 ans (2 / 1)	1,05	[0,75-1,47]	0,7830
Rang de greffe après 4 ans (2 / 1)	2,18	[1,35-3,50]	*0,0013
Période de transplantation (< 2005 / \geq 2005)	1,32	[1,01-1,72]	*0,0427
Sexe du receveur (homme / femme)	1,01	[0,82-1,25]	0,9364
Age du receveur (\geq 55 ans / < 55 ans)	1,49	[1,17-1,89]	*0,0012
Maladie initiale (récurrente / non récurrente)	1,13	[0,91-1,39]	0,2734
Antécédent de diabète (positif / négatif)	1,28	[0,96-1,71]	0,0947
Antécédent d'HTA (positif / négatif)	0,86	[0,67-1,12]	0,2665
Antécédent vasculaire (positif / négatif)	1,05	[0,80-1,38]	0,7449
Antécédent cardiaque (positif / négatif)	1,34	[1,09-1,65]	*0,0057
Antécédent de dyslipidémie (positif / négatif)	1,16	[0,93-1,45]	0,1971
Antécédent néoplasique (positif / négatif)	1,17	[0,84-1,62]	0,3483
Antécédent d'hépatite B ou C (positif / négatif)	1,06	[0,72-1,57]	0,7587
Nb d'incompatibilités HLA (> 4 / \leq 4)	1,30	[0,99-1,71]	0,0639
PRA anti-classe I (positif / négatif)	1,43	[1,11-1,85]	*0,0055
PRA anti-classe II (positif / négatif)	0,98	[0,74-1,30]	0,8970
Traitement d'induction déplétant (oui / non)	0,88	[0,69-1,12]	0,2852
Temps d'ischémie froide (\geq 24h / < 24h)	1,18	[0,95-1,45]	0,1370
Age du donneur (\geq 55 ans / < 55 ans)	1,19	[0,94-1,49]	0,1459
Relation (donneur décédé / donneur vivant)	2,19	[1,35-3,57]	*0,0015
IMC (\geq 30 kg.m ⁻² / < 30 kg.m ⁻²)	1,54	[1,14-2,09]	*0,0050
Sérologie EBV donneur (positive / négative)	1,80	[1,17-2,77]	*0,0076

* $p < 0,05$ (Test de Wald) IC, Intervalle de Confiance ; IMC, Indice de Masse Corporelle
PRA, Panel Reactive Antibody ; HLA, Human Leukocyte Antigen ; EBV, Epstein-Barr Virus.

TABLE 5.2 – Analyse multivariée de la survie patient-greffon avec le rang de greffe dépendant du temps (N = 2772, 331 observations ont été supprimées du fait de données manquantes).

L'analyse a également permis de montrer un risque d'échec de greffe augmenté pour les transplantations avant 2005 ($RR = 1,32$, $p = 0,0427$), les receveurs de plus de 55 ans ($RR = 1,49$, $p = 0,0012$), les donneurs décédés ($RR = 2,19$, $p = 0,0015$), la présence d'antécédents cardiaques ($RR = 1,34$, $p = 0,0057$) et de PRA anti-classe I ($RR = 1,43$, $p = 0,0055$), les receveurs obèses ($RR = 1,54$, $p = 0,0050$) et les donneurs avec une sérologie EBV positive ($RR = 1,80$, $p = 0,0076$).

Analyse en sous-groupe

Afin de s'assurer de la robustesse des résultats en présence de deux groupes totalement homogènes, nous avons ré-estimé le modèle après avoir identifié 486 paires de PG1 et PG2 ayant des facteurs de risque d'échec de greffe comparables concernant la période de transplantation, l'âge du receveur, les antécédents cardiaques, l'immunisation anti-HLA de classe I, le type de donneur, l'IMC et la sérologie EBV. Les courbes de survie correspondantes sont présentées sur la figure (5.3). Ces résultats ont confirmé l'effet dépendant du temps du rang de greffe : le risque d'échec de greffe était 2,15 fois supérieur chez les PG2 par rapport aux PG1 après 4 années post-transplantation (IC 95% = 1,14-4,08, $p = 0,0184$). Avant 4 ans, nous n'avons pas montré de différence significative (RR = 1,11, IC 95% = 0,77-1,58, $p = 0,5842$).

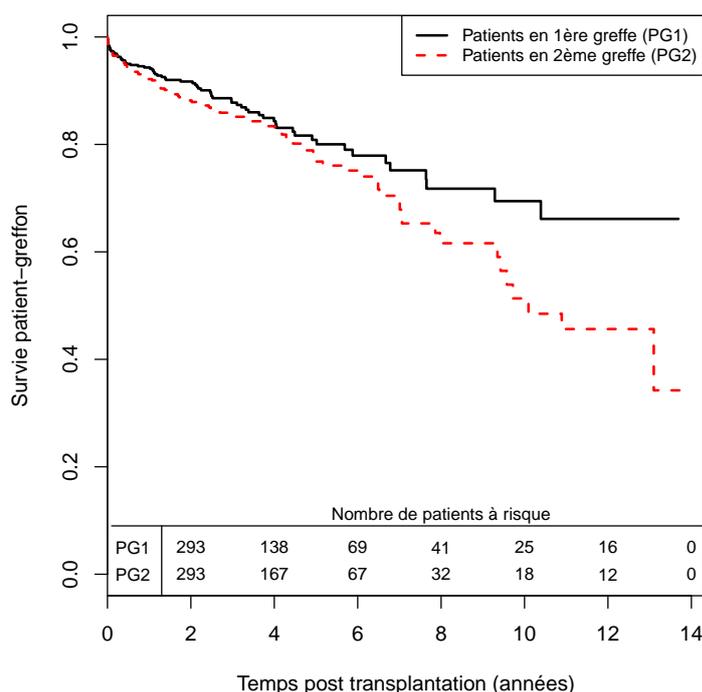


FIGURE 5.3 – Analyse en sous-groupe de la survie patient-greffe pour 486 paires de PG1 et PG2 comparables pour les facteurs de risque d'échec de greffe suivants : période de transplantation, âge du receveur, antécédents cardiaques, PRA anti-classe I, relation donneur-receveur, IMC et sérologie EBV

Analyse supplémentaire avec ajustement sur le DGF

L'ajustement était fait uniquement sur les variables pré- et per-transplantation. Cependant, pour tester si l'inclusion du DGF pouvait améliorer la compréhension des résultats, nous avons ré-estimé le modèle final avec le rang de greffe dépendant du temps (tableau 5.2) en ajoutant le DGF parmi les variables d'ajustement. L'objectif de cette analyse supplémentaire était de regarder si le DGF pouvait expliquer au moins partiellement les différences de devenir observées entre PG1 et PG2. Les résultats de cette analyse, présentés dans le tableau (5.3), ont montré que

Variable	Risque Relatif	[IC à 95%]	p-value
Rang de greffe avant 4 ans (2 / 1)	1,09	[0,76-1,58]	0,6209
Rang de greffe après 4 ans (2 / 1)	2,26	[1,40-3,67]	*0,0009
Période de transplantation (< 2005 / ≥ 2005)	1,38	[1,04-1,83]	*0,0261
Sexe du receveur (homme / femme)	1,01	[0,80-1,27]	0,9328
Age du receveur (≥ 55 ans / < 55 ans)	1,44	[1,12-1,86]	*0,0049
Maladie initiale (récurrente / non récurrente)	1,17	[0,93-1,47]	0,1846
Antécédent de diabète (positif / négatif)	1,57	[1,16-2,14]	0,0036
Antécédent d'HTA (positif / négatif)	0,90	[0,68-1,18]	0,4327
Antécédent vasculaire (positif / négatif)	1,04	[0,78-1,39]	0,7955
Antécédent cardiaque (positif / négatif)	1,30	[1,04-1,63]	*0,0197
Antécédent de dyslipidémie (positif / négatif)	1,18	[0,92-1,50]	0,1910
Antécédent néoplasique (positif / négatif)	0,96	[0,67-1,39]	0,8470
Antécédent d'hépatite B ou C (positif / négatif)	1,06	[0,70-1,60]	0,7915
Nb d'incompatibilités HLA (> 4 / ≤ 4)	1,29	[0,96-1,73]	0,0917
PRA anti-classe I (positif / négatif)	1,38	[1,04-1,81]	*0,0244
PRA anti-classe II (positif / négatif)	1,12	[0,83-1,51]	0,4686
Traitement d'induction déplétant (oui / non)	0,77	[0,59-0,99]	*0,0463
Temps d'ischémie froide (≥ 24h / < 24h)	1,05	[0,84-1,32]	0,6659
Age du donneur (≥ 55 ans / < 55 ans)	1,25	[0,98-1,60]	0,0689
Relation (donneur décédé / donneur vivant)	1,62	[0,99-2,66]	0,0542
IMC (≥ 30 kg.m ⁻² / < 30 kg.m ⁻²)	1,19	[0,84-1,68]	0,3309
Sérologie EBV donneur (positive / négative)	1,84	[1,16-2,93]	*0,0094
Retard au démarrage du greffon (oui / non)	1,15	[1,11-1,19]	*<0,0001

* p < 0,05 (Test de Wald) IC, Intervalle de Confiance ; IMC, Indice de Masse Corporelle
PRA, Panel Reactive Antibody ; HLA, Human Leukocyte Antigen ; EBV, Epstein-Barr Virus.

TABLE 5.3 – Analyse multivariée de la survie patient-greffon avec le rang de greffe dépendant du temps (N = 2772) après ajustement sur le retard au démarrage du greffon.

les RR liés au rang de la greffe n'étaient pas modifiés par rapport au modèle précédent : après ajustement sur le DGF, le risque d'échec de greffe était 2,26 fois supérieur chez les PG2 par rapport aux PG1 après 4 années post-transplantation (p = 0,0009), alors qu'avant 4 ans, il n'était

pas possible de mettre en évidence une différence significative ($RR = 1,09$, $p = 0,6209$). Cette analyse a également permis de montrer un risque d'échec de greffe diminué pour les patients ayant reçu un traitement d'induction déplétant ($RR = 0,77$, $p = 0,0463$) alors que dans le modèle initial, le traitement d'induction n'apparaissait pas comme un facteur lié significativement à l'échec de greffe ($RR = 0,88$, $p = 0,2852$).

5.3.3 Analyse de survie du greffon

Analyses univariées

Les taux de survie du greffon à 1, 5 et 10 ans étaient égaux respectivement à 94%, 84% et 72% pour les PG2 et 96%, 89% et 77% pour les PG1 (figure 5.4-A). Sans ajustement sur les facteurs

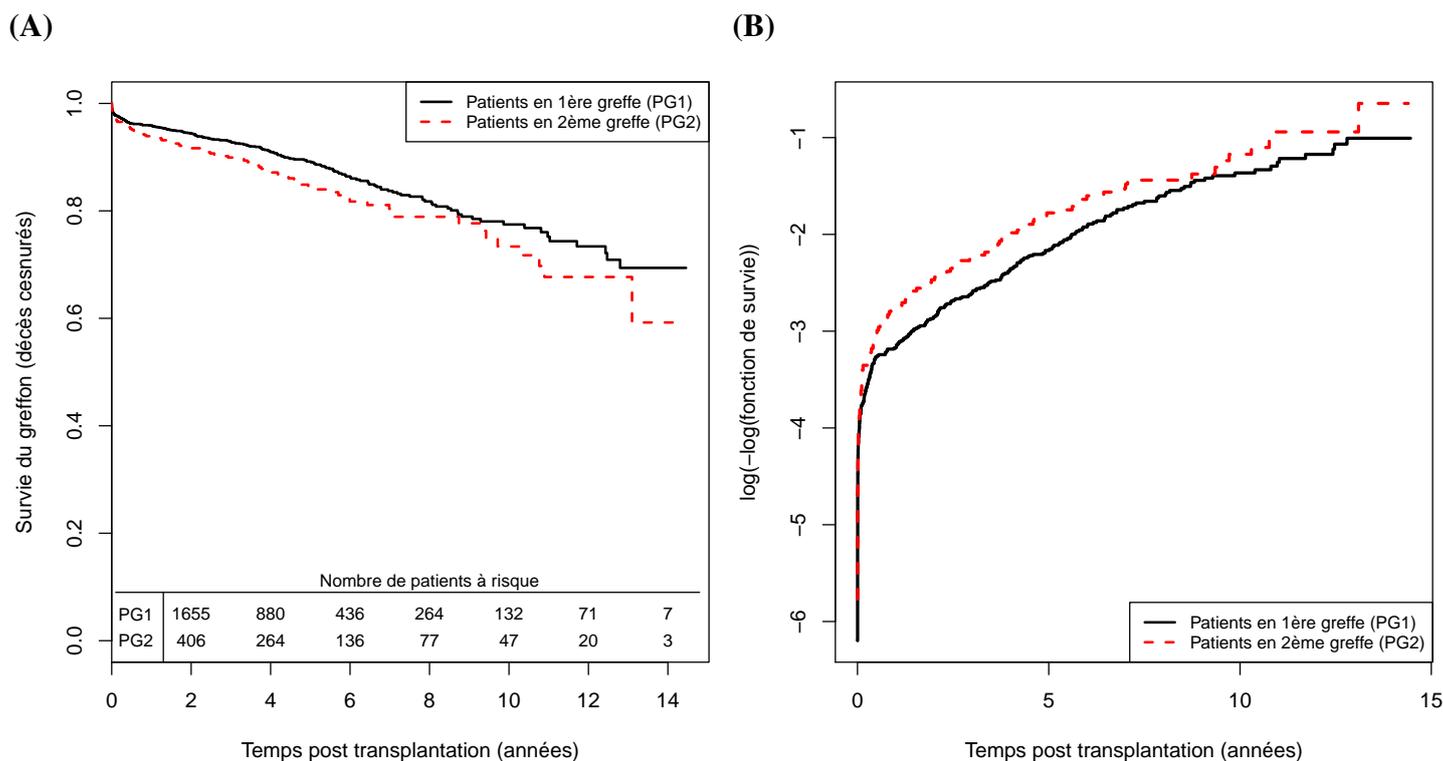


FIGURE 5.4 – (A) Courbe de survie brute du greffon avec censure des décès selon le rang de greffe en utilisant l'estimateur de Kaplan-Meier (test du Log-rank : $p = 0,0206$) ; et (B) Analyse graphique de la proportionnalité des risques selon le rang de greffe en utilisant le logarithme de la fonction de risque cumulé (test des résidus de Schoenfeld : $p = 0,3137$).

de confusion et en censurant les décès, nous avons montré que les PG2 avaient un risque de retour en dialyse significativement plus élevé que les PG1 (test du Log-rank, $p = 0,0206$). La proportionnalité des risques au cours du temps semblait ici vérifiée entre les PG1 et PG2 : (i) les courbes du logarithme de la fonction de risque cumulé $\log(H(t))$ par rapport au temps semblaient avoir un écart constant (figure 5.4-B) ; et (ii) l'hypothèse de proportionnalité des risques n'était pas rejetée par l'analyse des résidus de Schoenfeld ($p = 0,3137$).

Analyse multivariée

Comme pour la survie patient-greffon, l'analyse a été estimée sur 2772 patients (257 PG1 et 74 PG2 ont été exclus du fait de données manquantes) car les variables d'ajustement restées dans le modèle étaient les mêmes. Les résultats de cette analyse sont présentés dans le tableau (5.4). Avec ajustement sur les facteurs de confusion, il n'a pas été possible de montrer un risque

Variable	Risque Relatif	[IC à 95%]	p-value
Rang de greffe (2 / 1)	1,23	[0,85-1,77]	0,2658
Période de transplantation (< 2005 / ≥ 2005)	1,55	[1,10-2,17]	*0,0110
Sexe du receveur (homme / femme)	0,94	[0,73-1,22]	0,6499
Age du receveur (≥ 55 ans / < 55 ans)	1,07	[0,80-1,45]	0,6269
Maladie initiale (récurrente / non récurrente)	1,15	[0,89-1,50]	0,2861
Antécédent de diabète (positif / négatif)	1,05	[0,70-1,57]	0,8170
Antécédent d'HTA (positif / négatif)	0,85	[0,62-1,17]	0,3168
Antécédent vasculaire (positif / négatif)	0,95	[0,66-1,38]	0,8054
Antécédent cardiaque (positif / négatif)	1,06	[0,82-1,39]	0,6431
Antécédent de dyslipidémie (positif / négatif)	1,12	[0,85-1,50]	0,4107
Antécédent néoplasique (positif / négatif)	1,16	[0,77-1,77]	0,4762
Antécédent d'hépatite B ou C (positif / négatif)	0,86	[0,51-1,45]	0,5787
Nb d'incompatibilités HLA (> 4 / ≤ 4)	1,22	[0,86-1,72]	0,2572
PRA anti-classe I (positif / négatif)	1,35	[0,99-1,85]	0,0559
PRA anti-classe II (positif / négatif)	1,15	[0,82-1,60]	0,4258
Traitement d'induction déplétant (oui / non)	0,90	[0,67-1,20]	0,4720
Temps d'ischémie froide (≥ 24h / < 24h)	1,24	[0,96-1,62]	0,1055
Age du donneur (≥ 55 ans / < 55 ans)	1,17	[0,88-1,56]	0,2763
Relation (donneur décédé / donneur vivant)	1,77	[1,03-3,04]	*0,0378
IMC (≥ 30 kg.m ⁻² / < 30 kg.m ⁻²)	1,68	[1,15-2,46]	*0,0071
Sérologie EBV donneur (positive / négative)	1,97	[1,14-3,42]	*0,0157

* $p < 0,05$ (Test de Wald) IC, Intervalle de Confiance ; IMC, Indice de Masse Corporelle
PRA, Panel Reactive Antibody ; HLA, Human Leukocyte Antigen ; EBV, Epstein-Barr Virus.

TABLE 5.4 – Analyse de la survie du greffon avec censure des décès par un modèle de Cox multivarié (N = 2772, 331 observations ont été supprimées du fait de données manquantes).

augmenté de perte du greffon (c'est à dire de retour en dialyse) des PG2 par rapport aux PG1 (RR = 1,23, $p = 0,2658$). En revanche, l'analyse a permis de montrer un risque augmenté de retour en dialyse pour les transplantations avant 2005 (RR = 1,55, $p = 0,0110$), les donneurs décédés (RR = 1,77, $p = 0,0378$), les receveurs obèses (RR = 1,68, $p = 0,0071$) et les donneurs avec une sérologie EBV positive (RR = 1,97, $p = 0,0157$). Il faut noter également que le risque de retour en dialyse n'a pas été trouvé significativement lié à l'âge du receveur de plus de 55 ans, alors qu'en prenant en compte les décès c'est à dire en analysant la survie patient-greffon, nous avons montré avec le modèle précédent un risque d'échec de greffe significativement lié à l'âge du receveur (RR = 1,49, $p = 0,0012$, tableau 5.2). Il en est de même pour les antécédents cardiaques (RR = 1,34, $p = 0,0057$, tableau 5.2) qu'on peut raisonnablement supposer être, comme l'âge du receveur, plus liés aux décès qu'aux retours en dialyse.

5.3.4 Analyse de survie du patient

Analyses univariées

Les taux de survie du patient à 1, 5 et 10 ans étaient égaux respectivement à 98%, 94% et 77% pour les PG2 et 98%, 93% et 85% pour les PG1 (figure 5.5-A). Sans ajustement sur les facteurs de confusion, nous n'avons pas montré de différence de mortalité (avec un greffon fonctionnel) entre les PG2 et les PG1 (test du Log-rank, $p = 0,2890$). On note cependant qu'approximativement 6-7 ans après la transplantation, l'écart entre les courbes de survie du patient semblait augmenter avec le temps. La proportionnalité des risques au cours du temps ne semblait pas vérifiée entre les PG1 et PG2 : (i) les courbes du logarithme de la fonction de risque cumulé par rapport au temps n'avaient pas un écart constant et s'inversaient (figure 5.5-B) ; et (ii) l'hypothèse de proportionnalité des risques n'était pas vérifiée par l'analyse des résidus de Schoenfeld ($p = 0,0040$).

En supposant le risque relatif associé au rang de greffe constant sur 2 périodes différentes, nous avons déterminé le point de changement optimal à 7 ans (minimisation du BIC). Ce résultat était cohérent avec la figure (5.5-A). Ce nouveau modèle a été validé par l'analyse des résidus

de Schoenfeld ($p = 0,1315$ avant 7 ans et $p = 0,9886$ après 7 ans).

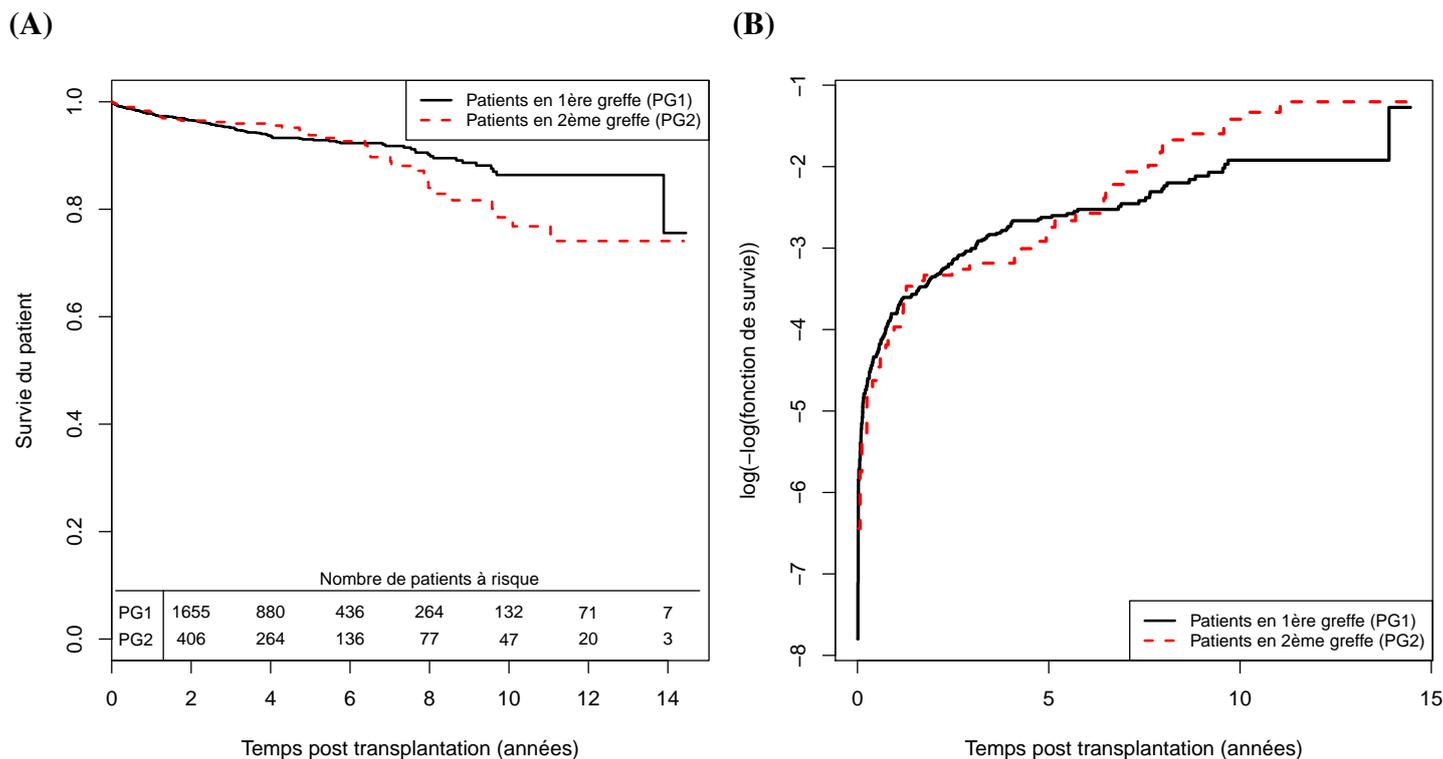


FIGURE 5.5 – (A) Courbe de survie brute du patient avec un greffon fonctionnel selon le rang de greffe en utilisant l'estimateur de Kaplan-Meier (test du Log-rank : $p = 0,2890$) ; et (B) Analyse graphique de la proportionnalité des risques selon le rang de greffe en utilisant le logarithme de la fonction de risque cumulé (test des résidus de Schoenfeld : $p = 0,0040$).

Analyse multivariée

L'analyse multivariée a été estimée sur les 3103 patients de la cohorte car aucun ne présentait de données manquantes pour les variables du modèle. Les résultats présentés dans le tableau (5.2), ont montré que le risque d'échec de greffe était 3,33 fois supérieur chez les PG2 par rapport aux PG1 après 7 années post-transplantation ($p = 0,0051$), les deux groupes pouvant être considérés comparables sur les autres variables d'ajustement. Avant 7 ans, nous n'avons pas montré de différence significative ($RR = 1,35$, $p = 0,1917$). Ces résultats étaient cohérents avec les courbes de survie brute (5.5-A) sur lesquelles l'écart entre les deux groupes s'inversait à partir de 5 ans et semblait augmenter avec le temps après environ 6-7 années post-transplantation. Ainsi, l'excès de risque d'échec de greffe à long terme des PG2 montré précédemment pourrait être plus lié à la mortalité du patient qu'à la perte du greffon.

Contrairement aux deux modèles multivariés précédents, aucun lien ici n'a été montré entre la survie et la période de transplantation, l'obésité du receveur ou la sérologie EBV positive du donneur. L'analyse a également permis de montrer un risque de décès augmenté pour les receveurs de plus de 55 ans (RR = 2,91, $p < 0,0001$), la présence d'antécédents cardiaques (RR = 1,97, $p < 0,0001$) ou de diabète (RR = 2,22, $p < 0,0001$), les donneurs décédés (RR = 2,65, $p = 0,0210$) et une immunisation anti-HLA de classe I positive (RR = 1,52, $p = 0,0241$).

Variable	Risque Relatif	[IC à 95%]	p-value
Rang de greffe avant 7 ans (2 / 1)	1,35	[0,86-2,12]	0,1917
Rang de greffe après 7 ans (2 / 1)	3,33	[1,44-7,73]	*0,0051
Période de transplantation (< 2005 / \geq 2005)	1,16	[0,78-1,72]	0,4659
Sexe du receveur (homme / femme)	1,24	[0,91-1,69]	0,17331
Age du receveur (\geq 55 ans / < 55 ans)	2,91	[2,05-4,14]	*<0,0001
Maladie initiale (récurrente / non récurrente)	0,98	[0,72-1,34]	0,9029
Antécédent de diabète (positif / négatif)	2,22	[1,58-3,13]	*<0,0001
Antécédent d'HTA (positif / négatif)	0,89	[0,62-1,28]	0,5414
Antécédent vasculaire (positif / négatif)	1,16	[0,81-1,64]	0,4224
Antécédent cardiaque (positif / négatif)	1,97	[1,48-2,63]	*<0,0001
Antécédent de dyslipidémie (positif / négatif)	1,12	[0,82-1,52]	0,4835
Antécédent néoplasique (positif / négatif)	1,16	[0,74-1,82]	0,5052
Antécédent d'hépatite B ou C (positif / négatif)	1,32	[0,79-2,20]	0,2932
Nb d'incompatibilités HLA (> 4 / \leq 4)	1,04	[0,70-1,56]	0,8436
PRA anti-classe I (positif / négatif)	1,52	[1,06-2,19]	*0,0241
PRA anti-classe II (positif / négatif)	0,71	[0,47-1,05]	0,0876
Traitement d'induction déplétant (oui / non)	0,98	[0,70-1,38]	0,8989
Temps d'ischémie froide (\geq 24h / < 24h)	0,96	[0,72-1,29]	0,8005
Age du donneur (\geq 55 ans / < 55 ans)	1,13	[0,82-1,55]	0,4550
Relation (donneur décédé / donneur vivant)	2,65	[1,16-6,07]	*0,0210

* $p < 0,05$ (Test de Wald) IC, Intervalle de Confiance ; IMC, Indice de Masse Corporelle
PRA, Panel Reactive Antibody ; HLA, Human Leukocyte Antigen ; EBV, Epstein-Barr Virus.

TABLE 5.5 – Analyse multivariée de la survie du patient avec un greffon fonctionnel par un modèle de Cox multivarié avec le rang de greffe dépendant du temps (N = 3103).

5.3.5 Analyse de l'incidence des ERA

Afin d'expliquer ce délai de quelques années pour voir apparaître un excès de risque des PG2, nous avons fait l'hypothèse d'une plus grande fréquence d'ERA en seconde transplantation qu'en première, pouvant expliquer des conséquences retardées sur la survie patient-greffon.

Analyses univariées

Les probabilités cumulées d'ERA à 1, 3 et 12 mois étaient respectivement de 10%, 13% et 19% pour les PG2 et de 8%, 14% et 20% pour les PG1 (figure 5.6-A). L'analyse univariée n'a pas permis de montrer une plus grande survenue d'ERA chez les PG2 que les PG1 (test du Log-rank, $p = 0,4420$).

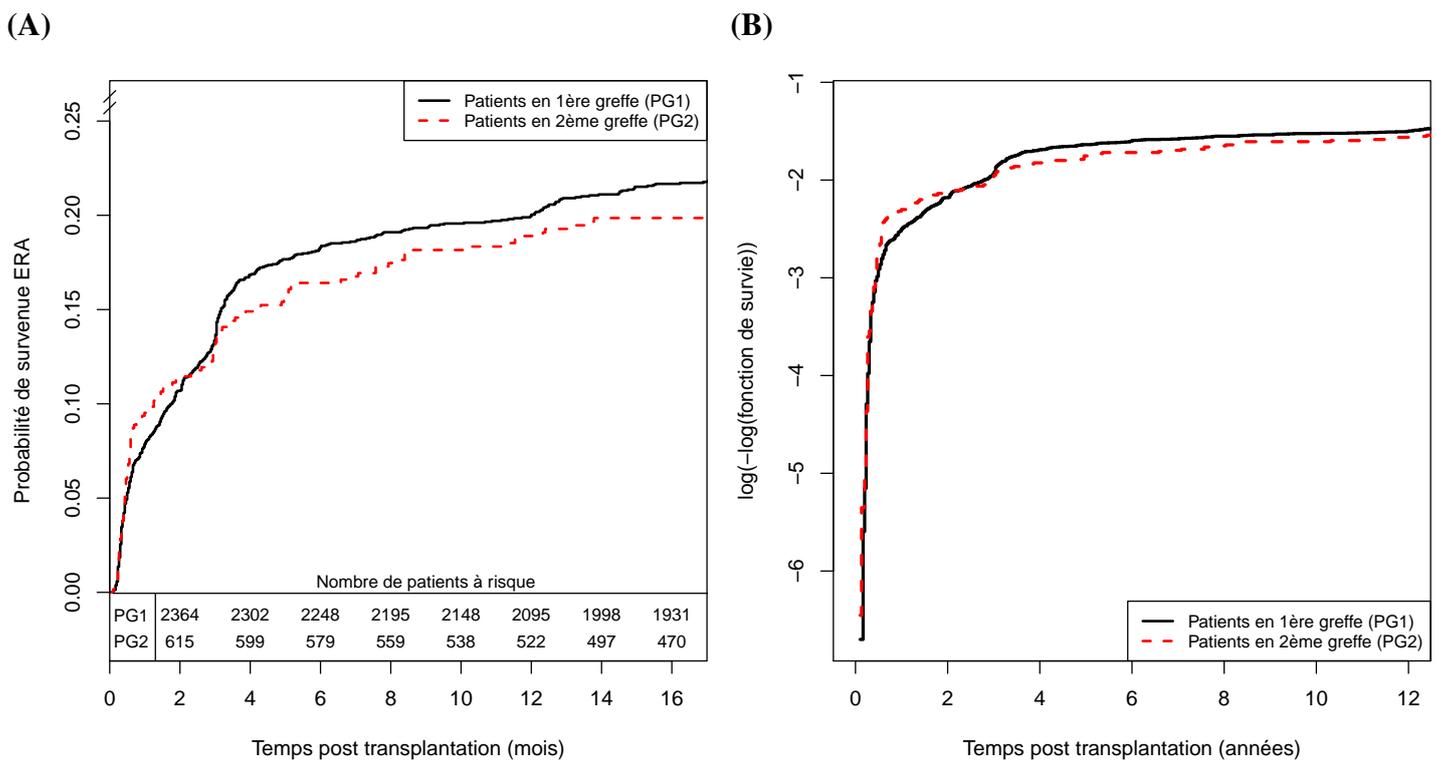


FIGURE 5.6 – (A) Probabilité cumulée d'épisodes de rejet aigu selon le rang de greffe en utilisant l'estimateur de Kaplan-Meier (test du Log-rank : $p = 0,4420$) ; et (B) Analyse graphique de la proportionnalité des risques selon le rang de greffe en utilisant le logarithme de la fonction de risque cumulé (test des résidus de Schoenfeld : $p = 0,3585$).

La proportionnalité des risques au cours du temps semblait vérifiée entre les PG1 et PG2 : (i) les courbes du logarithme de la fonction de risque cumulé $\log(H(t))$ par rapport au temps semblaient avoir un écart constant après le croisement vers 3 années post-transplantation (figure 5.6-B) ; et (ii) l'hypothèse de proportionnalité des risques n'était pas rejetée par l'analyse des résidus de Schoenfeld ($p = 0,3595$).

Analyse multivariée

L'analyse multivariée a été estimée sur les 3103 patients de la cohorte. Les résultats de cette analyse, présentés dans le tableau (5.6), ont confirmé le résultat de l'analyse univariée. En ajustant sur : (i) des facteurs relatifs au receveur : sexe, âge, maladie initiale, PRA anti-classe I et anti-classe II, antécédents de diabète, d'HTA, de maladie cardiovasculaire, d'hépatite B/C, de dyslipémie ou de néoplasie ; (ii) l'âge du donneur ; et (iii) des facteurs relatifs à la transplantation : période, nombre d'incompatibilités HLA-A-B-DR, type d'induction, temps d'ischémie froide et relation donneur/receveur, nous n'avons pas pu montrer une plus fréquente survenue d'ERA chez les PG2 que les PG1 (RR = 1,01, p = 0,9675).

Variable	Risque Relatif	IC à 95%	p-value
Rang de greffe (2 / 1)	1,01	[0,80-1,27]	0,9675
Période de transplantation (< 2005 / ≥ 2005)	0,80	[0,64-1,01]	0,0592
Sexe du receveur (homme / femme)	1,13	[0,97-1,33]	0,1233
Age du receveur (≥ 55 ans / < 55 ans)	0,79	[0,65-0,96]	*0,0173
Maladie initiale (récurrente / non récurrente)	1,03	[0,88-1,22]	0,6928
Antécédent de diabète (positif / négatif)	1,17	[0,92-1,48]	0,2128
Antécédent d'HTA (positif / négatif)	1,18	[0,96-1,45]	0,1127
Antécédent vasculaire (positif / négatif)	1,16	[0,91-1,48]	0,2267
Antécédent cardiaque (positif / négatif)	0,95	[0,80-1,12]	0,5334
Antécédent de dyslipidémie (positif / négatif)	0,95	[0,80-1,14]	0,6096
Antécédent néoplasique (positif / négatif)	1,02	[0,76-1,37]	0,8861
Antécédent d'hépatite B ou C (positif / négatif)	0,75	[0,53-1,08]	0,1206
Nb d'incompatibilités HLA (> 4 / ≤ 4)	1,46	[1,18-1,81]	*0,0004
PRA anti-classe I (positif / négatif)	1,07	[0,87-1,31]	0,5205
PRA anti-classe II (positif / négatif)	1,29	[1,04-1,59]	*0,0180
Traitement d'induction déplétant (oui / non)	0,65	[0,54-0,77]	*<0,0001
Temps d'ischémie froide (≥ 24h / < 24h)	0,88	[0,73-1,07]	0,1984
Age du donneur (≥ 55 ans / < 55 ans)	1,06	[0,89-1,27]	0,5027
Relation (donneur décédé / donneur vivant)	0,92	[0,73-1,15]	0,4490

* p < 0,05 (Test de Wald)

IC, Intervalle de Confiance ; HLA, Human Leukocyte Antigen ; PRA, Panel Reactive Antibody

TABLE 5.6 – Analyse de la survie sans épisode de rejet aigu par un modèle de Cox multivarié (N = 3103, aucune donnée manquante).

L'analyse a permis également de montrer un risque d'ERA augmenté pour les patients avec plus de 4 incompatibilités HLA-A-B-DR (RR = 1,46, p = 0,0004) et ceux avec des PRA anti-classe II positifs (RR = 1,29, p = 0,0180). Les patients de plus de 55 ans (RR = 0,79, p = 0,0173) et les patients ayant reçu un traitement d'induction déplétant en lymphocytes (RR = 0,65, p < 0,0001)

semblaient avoir un moindre risque de survenue d'ERA. Rappelons qu'aucune causalité entre le traitement et le risque de survenue d'ERA ne peut être supposée.

5.3.6 Analyse de l'incidence des ERA sévères

Etant donné que la différence de survie à long-terme ne semblait pas expliquée par une fréquence d'ERA différente, nous nous sommes intéressés plus spécifiquement aux ERA sévères.

Analyses univariées

Les probabilités cumulées d'ERA sévères à 1 et 12 mois étaient respectivement de 2% et 5% pour les PG2, et de 1% et 2% pour les PG1 (figure 5.7-A). Sans ajustement sur les facteurs de

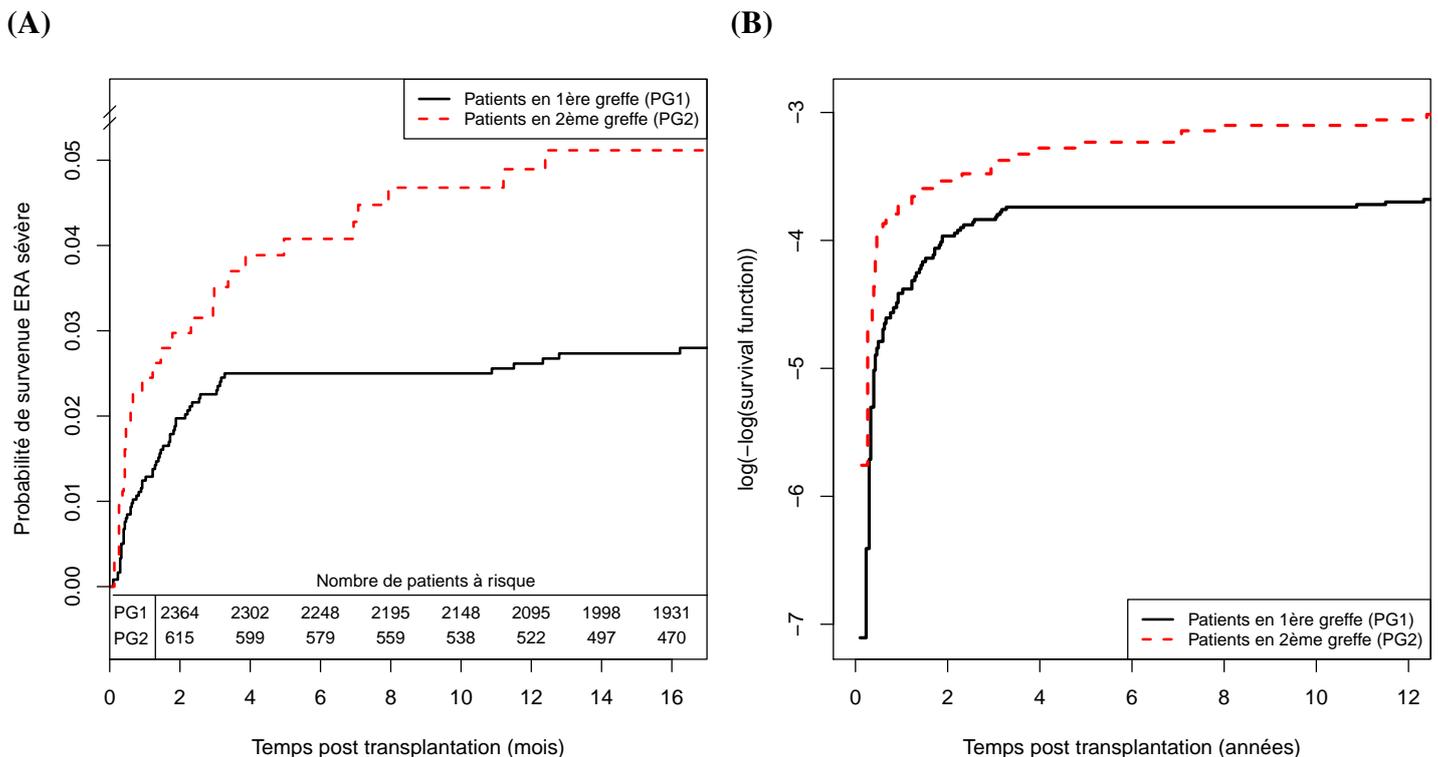


FIGURE 5.7 – (A) Probabilité cumulée d'ERA sévères selon le rang de greffe en utilisant l'estimateur de Kaplan-Meier (test du Log-rank : $p = 0,0046$) ; et (B) Analyse graphique de la proportionnalité des risques selon le rang de greffe en utilisant le logarithme de la fonction de risque cumulé (test des résidus de Schoenfeld : $p = 0,6950$).

confusion, nous avons montré que les PG2 avaient un risque de survenue d'ERA significative-ment plus élevé que les PG1 (test du Log-rank, $p = 0,0046$). Les courbes du logarithme de la fonction de risque cumulé par rapport au temps semblaient s'écarter légèrement à partir de 4 années post-transplantation mais essentiellement du fait de l'absence totale d'événement dans le groupe des PG1 (figure 5.7-B). De plus, la proportionnalité des risques au cours du temps entre les PG1 et PG2 n'était pas rejetée par l'analyse des résidus de Schoenfeld ($p = 0,3137$).

Analyse multivariée

Les résultats de l'analyse univariée n'ont pas été confirmés par le modèle de Cox (tableau 5.7). En ajustant sur les mêmes variables explicatives que celles utilisées dans le modèle s'intéressant

Variable	Risque Relatif	[IC à 95%]	p-value
Rang de greffe (2 / 1)	1,27	[0,72-2,21]	0,4087
Période de transplantation (< 2005 / ≥ 2005)	0,52	[0,28-0,95]	*0,0329
Sexe du receveur (homme / femme)	1,10	[0,71-1,68]	0,6762
Age du receveur (≥ 55 ans / < 55 ans)	1,52	[0,93-2,48]	0,0930
Maladie initiale (récidivante / non récidivante)	0,97	[0,63-1,51]	0,9086
Antécédent de diabète (positif / négatif)	0,85	[0,40-1,80]	0,6769
Antécédent d'HTA (positif / négatif)	1,41	[0,78-2,54]	0,2516
Antécédent vasculaire (positif / négatif)	0,99	[0,51-1,91]	0,9758
Antécédent cardiaque (positif / négatif)	0,92	[0,59-1,44]	0,7299
Antécédent de dyslipidémie (positif / négatif)	0,81	[0,49-1,33]	0,4045
Antécédent néoplasique (positif / négatif)	0,76	[0,34-1,68]	0,4952
Antécédent d'hépatite B ou C (positif / négatif)	0,51	[0,19-1,41]	0,1964
Nb d'incompatibilités HLA (> 4 / ≤ 4)	1,34	[0,76-2,36]	0,3051
PRA anti-classe I (positif / négatif)	1,20	[0,72-2,00]	0,4911
PRA anti-classe II (positif / négatif)	2,26	[1,33-3,85]	*0,0027
Traitement d'induction déplétant (oui / non)	0,84	[0,53-1,33]	0,4545
Temps d'ischémie froide (≥ 24h / < 24h)	1,46	[0,93-2,29]	0,0997
Age du donneur (≥ 55 ans / < 55 ans)	0,59	[0,36-0,96]	*0,0347
Relation (donneur décédé / donneur vivant)	0,93	[0,46-1,87]	0,8427

* $p < 0,05$ (Test de Wald)

IC, Intervalle de Confiance ; HLA, Human Leukocyte Antigen ; PRA, Panel Reactive Antibody

TABLE 5.7 – Analyse de la survie sans ERA sévère par un modèle de Cox multivarié (N = 3103, aucune donnée manquante).

aux ERA de tout type (sévéres ou non), nous n'avons pas montré une plus fréquente survenue d'ERA sévéres chez les PG2 par rapport aux PG1 (RR = 1,27, $p = 0,4087$). Ce résultat est possiblement lié au faible nombre d'événements survenant dans la période de suivi.

L'analyse a permis de montrer un risque d'ERA sévères augmenté pour les patients ayant des PRA anti-classe II positifs (RR = 2,26, p = 0,0027) mais en revanche sans lien avec les PRA anti-classe I (RR = 1,20, p = 0,4911). Il est par ailleurs intéressant de noter le risque d'ERA sévères diminué pour les patients transplantés avant 2005 (RR = 0,52, p = 0,0329) et les receveurs d'un greffon de donneur âgé (RR = 0,59, p = 0,0347).

5.4 Discussion

Au regard de la littérature, il apparaît que le moins bon pronostic des PG2 comparativement aux PG1 n'est pas clairement établi. Etant donné que la demande de greffon excède largement l'offre de reins disponibles, il est important d'évaluer si l'excès de risque en seconde transplantation est réel et d'identifier les patients ayant les moins bonnes chances de devenir à long terme.

En 2003, Coupel et al. [70] ont comparé 233 PG2 à 1174 PG1 d'une cohorte monocentrique et n'ont pas observé de différence de survie patient-greffon à 10 ans, probablement parce que les PG2 étaient plus jeunes et avaient un meilleur niveau de compatibilité HLA que les PG1. En 2008, Arnol et al. [80] ont reporté une survie patient-greffon à 15 ans similaire entre 81 PG2 comparés à 427 PG1. Ils ont montré également l'absence de différence de survenue d'ERA entre les deux groupes. En 2009, Gruber et al. [27] ont analysé une petite cohorte de 26 PG2 (greffon de donneurs décédés) comparés à 140 PG1 et n'ont pas reporté de différence de survie patient et/ou greffon à 8 ans, ni de différence de sévérité des ERA entre les deux groupes. La même année, Wang et al. [71] ont comparé la survie patient-greffon à 5 ans de 65 PG2 ayant reçu un greffon de donneur décédé à celle de 613 PG1 issus d'un même centre et n'ont pas reporté de différence significative. Ainsi, d'après ces précédentes études, les PG2 auraient un devenir à long terme similaire à celui des PG1. Cependant, les interprétations de ces études sont limitées par plusieurs facteurs incluant l'effectif limité de PG2 (faible puissance statistique), le design monocentrique (faible représentativité des résultats), le faible nombre de facteurs d'ajustement (biais de confusion) et pour certains la courte période de suivi. De plus, aucune de ces études n'a évalué ou présenté l'évaluation de la proportionnalité des risques alors qu'elle est une hypothèse centrale du modèle de Cox. A l'inverse, en 2007, Magee et al. [69] ont étudié la survie du greffon

à 5 ans à partir d'une large cohorte de transplantés rénaux (plus de 2000 PG2 comparés à plus de 20000 PG1) issus du registre Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) et ont conclu que même en ajustant sur les facteurs relatifs au donneur et au receveur, le risque d'échec de greffe à 5 ans demeurait significativement plus élevé pour les retransplantations que pour les PG1. Cependant, les facteurs d'ajustement de cette étude étaient limités (âge du receveur, race, indice de masse corporelle, néphropathie initiale, pic de PRA, durée de traitement de l'IRT, nombre d'incompatibilités HLA et type d'assurance) et le temps de suivi était court.

Dans cette étude, nous avons tenté de faire une comparaison rigoureuse des PG1 et des PG2 en prenant en compte tous les facteurs potentiels de confusion et en modélisant un effet dépendant du temps du rang de greffe. Ainsi, nous avons ajusté les modèles statistiques sur de nombreuses variables explicatives en pré-transplantation, incluant des facteurs de risque immunologiques connus et des comorbidités. A notre connaissance, une telle analyse n'a jamais été réalisée. Nos résultats, basés sur une large cohorte multicentrique de premières et de secondes transplantations rénales, les deux bénéficiant des thérapeutiques immunosuppressives récentes, ont montré que les PG2 avaient un moins bon pronostic à long terme que les PG1. Nous avons montré pour la première fois que cet excès de risque apparaissait significatif après 4 années de suivi post-transplantation. De plus, nous avons montré que cet excès de risque retardé pouvait être plus lié à la mortalité qu'à la perte du greffon. Il est important de noter que ce seuil de quatre ans ne correspond pas à une modification soudaine du risque d'échec de greffe, il s'agit du seuil associé au modèle le plus adéquat aux données (minimisation du BIC). Aussi, nous préférons retenir que l'excès de risque d'échec de greffe des PG2 apparaissait après quelques années post-transplantation. Cette relation dépendante du temps entre l'échec et le rang de greffe pourrait être un point majeur d'explication de l'hétérogénéité des résultats de la littérature car c'est uniquement après l'avoir introduit dans le modèle que nous avons pu montrer un excès de risque d'échec de greffe significatif pour les PG2. Les différences méthodologiques de cette étude (cohorte multicentrique, échantillon de grande taille, long temps de suivi et relation dépendante du temps entre le rang de greffe et la survie) pourraient expliquer pourquoi la majorité des autres études ne montrait pas de relation entre la survie et le rang de greffe.

Si la différence de survie patient-greffon n'est pas expliquée par les variables immunologiques et non immunologiques en pré- et per-transplantation, elle aurait pu être expliquée par une

plus grande fréquence d'ERA ou d'ERA sévères pour les PG2 que pour les PG1 au cours du suivi. Cependant, nous n'avons pas pu montrer de différence de survenue d'ERA ou d'ERA sévères entre les deux groupes. Concernant ce dernier point, nous avons montré que les PG2 avaient une tendance à présenter plus d'ERA sévères que les PG1. Cependant, le manque de puissance statistique (seulement 96 ERA sévères ont été observés sur toute la cohorte) pourrait expliquer pourquoi cette tendance n'atteignait pas le seuil de signification statistique. Il est possible que les ERA (qu'ils soient cortico-résistants ou non) soient plus délétères, une fois qu'ils sont survenus et aient donc plus de conséquences chez les PG2 que chez les PG1. Le délai de 4 ans pour voir apparaître un effet du rang de greffe pourrait correspondre au temps moyen nécessaire à l'apparition des conséquences des ERA mais cette hypothèse reste à confirmer. Finalement, aucun facteur de risque spécifique permettant d'expliquer l'excès de risque retardé des PG2 n'a pu être identifié dans cette étude.

Comme souvent dans les études observationnelles, certaines limites de notre étude sont à signaler : (i) L'emploi des différentes techniques de détection de PRA a pu introduire un biais dans nos analyses car elles ont énormément évolué ces dernières années, cependant limité par le fait que les PG2 et les PG1 étaient comparés sur une même période et un même centre (a priori mêmes techniques de détection des PRA) et le modèle était ajusté sur la période de transplantation. (ii) Il n'a pas été possible d'inclure dans nos analyses la cause de perte du premier greffon (immunologique versus non immunologique) car cette information n'était pas collectée dans notre base de données jusqu'à récemment. Or, nous pensons que cette information sera déterminante pour les prochaines études [251]. (iii) Etant donné que seules les variables communes aux deux groupes comparés peuvent être prises en compte dans le modèle de Cox, il n'a pas été possible d'ajuster notre modèle sur la durée de dialyse pré-transplantation ou la durée d'évolution de l'IRT (définitions différentes entre PG1 et PG2) ni sur la durée de survie ou la transplantectomie du premier greffon (spécifiques des PG2). Cependant, pour pallier à cette limite, une attention particulière a été accordée aux comorbidités (considérées comme un critère de substitution de la durée d'évolution de l'IRT). (iv) Il n'a pas non plus été fait d'ajustement sur les traitements immunosuppresseurs à long-terme, étant donné qu'ils sont plus le reflet d'une adaptation thérapeutique à une situation clinique donnée et qu'ils dépendent non seulement du clinicien lui-même mais aussi des habitudes du centre et des avancées thérapeutiques. (v) Notre

étude n'a pas permis d'éliminer l'effet de certains facteurs de confusion tels que la compliance au traitement, en effet ainsi que dans toutes les études de grande taille, la collecte de cette information n'est pas réalisable concrètement. (vi) Le retard au démarrage du greffon (DGF) n'a pas été inclus initialement parmi les variables explicatives du modèle car seules les variables pré et per-transplantation étaient prises en compte (intention de traitement). Cependant une analyse supplémentaire incluant le DGF n'a pas apporté de nouvelles explications à la différence de devenir entre PG2 et PG1. (vii) Bien que tous les ERA étaient histologiquement prouvés, seuls les plus récents ont été étiquetés selon la dernière classification de Banff. Il faudra attendre quelques années avant de pouvoir explorer à grande échelle le possible lien entre les ERA humoraux histologiquement prouvés et un mauvais devenir de la transplantation. (viii) Enfin, du fait de la longue période de suivi, l'information concernant les anticorps spécifiques du donneur (DSA) n'était disponible que pour une infime partie de notre cohorte ; cette information sera elle aussi déterminante pour les prochaines études car elle son impact négatif sur le devenir de la transplantation est aujourd'hui fortement suspecté [160, 162].

En conclusion, cette étude épidémiologique d'un large échantillon multicentrique de transplantés, a apporté de nouveaux éléments montrant que les PG2 ont une moins bonne survie patient-greffon que les PG1. Cependant cette étude a permis d'améliorer certaines limites par rapport aux études précédentes, notamment avec l'ajustement sur les facteurs de confusion. L'excès de risque des PG2 apparaît significatif uniquement après quelques années post-transplantation. Cet effet retardé ne semble pas lié à une plus grande fréquence d'ERA ou d'ERA sévères pour les secondes transplantations. Malgré les limites liées à sa nature observationnelle, cette étude vient appuyer l'hypothèse que les PG2 auraient une plus forte propension à développer des DSA en post-transplantation. Des études plus approfondies sont encore nécessaires afin de : (i) comprendre les mécanismes biologiques et/ou immunologiques pouvant potentiellement expliquer pourquoi l'échec de greffe survient ; (ii) identifier les patients spécifiquement à risque d'échec de greffe après une seconde transplantation ; et (iii) amener à une stratégie thérapeutique susceptible d'améliorer le devenir de la transplantation chez les PG2. Pour la pratique clinique, les médecins ne devraient pas considérer les PG1 et les PG2 comme équivalents, idée encore largement répandue aujourd'hui.

5.5 Conclusion - Limites du modèle de Cox

Le modèle de Cox a permis de montrer que, toutes variables étant égales par ailleurs, les PG2 étaient plus à risque d'échec de greffe que les PG1 après 4 ans. Ce résultat est intéressant car, à notre connaissance, c'est la première fois qu'il est montré dans une étude. De plus, nous avons montré que la censure des décès ne conduisait pas aux mêmes résultats, confirmant ainsi l'intérêt des deux approches pour étudier la survie du greffon. Cependant, si le modèle de Cox apporte cette réponse, il présente aussi certaines limites : (i) il ne permet pas d'expliquer l'excès de risque d'échec de greffe et d'identifier le profil des patients plus ou moins susceptibles de présenter cet excès de risque ; (ii) il ne permet pas de quantifier l'excès de risque ; (iii) il ne permet pas de déterminer directement si les facteurs de risque sont comparables entre les PG1 et les PG2 (à moins de tester les interactions entre le rang de greffe et toutes les variables explicatives) ; et (iv) il ne peut inclure que des variables explicatives définies de la même façon dans les deux groupes, aussi il ne permet pas de mettre en évidence l'effet de certaines variables explicatives propres à la seconde transplantation sur l'excès de risque.

Parmi les variables spécifiques des PG2 (figure 2.1), on pourrait s'intéresser notamment au temps de survie du premier greffon et à la durée de dialyse pré-transplantation [16, 52, 71, 80]. Mais le temps de survie du premier greffon est non applicable aux PG1 et la définition de la durée de dialyse pré-transplantation des PG2 n'est pas compatible avec celle des PG1. On aurait pu faire le choix d'estimer un modèle de Cox uniquement chez les secondes transplantations ainsi que cela a souvent été réalisé dans la littérature [71, 72, 73, 75, 80]. Cependant, on perdrait la notion de comparaison entre PG2 et PG1, ce groupe contrôle étant important pour des conclusions pertinentes. Une alternative méthodologique au modèle de Cox est l'utilisation de modèles de survie relative avec lesquels l'analyse de l'effet de variables spécifiques est possible. Les modèles à risques additifs permettent d'étudier l'excès de risque d'échec spécifiquement lié aux secondes transplantations en enlevant la part de risque attendue chez les premières greffes. Les modèles à risques multiplicatifs permettent de déterminer si les facteurs de risque d'échec de greffe sont comparables entre les deux groupes.

Une dernière limite, liée au problème d'attribution des risques est importante à signaler. En

effet, même lorsque la cause de l'échec (retour en dialyse ou décès du patient) est connue, l'attribution des risques est toujours difficile. En effet, sauf dans de rares cas, il est difficile de faire la part entre un échec lié à directement à la transplantation et un échec qui serait survenu en dehors de la transplantation. Les modèles de survie relative constituent là encore une alternative intéressante car ils ne nécessitent pas de savoir si la cause de l'échec est imputable ou non à la pathologie. Nous allons donc nous intéresser dans le prochain chapitre à modéliser la survie relative des secondes transplantations par rapport aux premières.

5.6 Publication

OPEN ACCESS Freely available online



Poor Long-Term Outcome in Second Kidney Transplantation: A Delayed Event

Katy Trébern-Launay^{1,2}, Yohann Foucher^{2,1}, Magali Giral¹, Christophe Legendre^{3,4}, Henri Kreis³, Michèle Kessler⁵, Marc Ladrière⁵, Nassim Kamar^{6,7}, Lionel Rostaing^{6,7}, Valérie Garrigue⁸, Georges Mourad⁹, Emmanuel Morelon⁹, Jean-Paul Souillou^{1*}, Jacques Dantal¹

1 Institut de Transplantation Urologie Néphrologie (ITUN), Inserm U643, CHU Hôtel Dieu, Nantes, France, **2** Université de Nantes, EA4275 'Biostatistique, Recherche Clinique et Mesures Subjectives en Santé', Nantes, France, **3** Service de Transplantation Rénale et de Soins Intensifs, Hôpital Necker, APHP, Paris, France, **4** Universités Paris Descartes et Sorbonne Paris Cité, Paris, France, **5** Service de Transplantation Rénale, CHU Brabois, Nancy, France, **6** Service de Néphrologie, HTA, Dialyse et Transplantation d'Organes, CHU Rangueil, Toulouse, France, **7** Université Paul Sabatier, Toulouse, France, **8** Service de Néphrologie-Transplantation, Hôpital Lapeyronie, Montpellier, France, **9** Service de Néphrologie, Transplantation et Immunologie Clinique, Hôpital Edouard Herriot, Lyon, France

Abstract

Background: Old studies reported a worse outcome for second transplant recipient (STR) than for first transplant recipient (FTR) mainly due to non-comparable populations with numbers confounding factors. More recent analysis, based on improved methodology by using multivariate regressions, challenged this generally accepted idea: the poor prognosis for STR is still under debate.

Methodology: To assess the long-term patient-and-graft survival of STR compared to FTR, we performed an observational study based on the French DIVAT prospective cohort between 1996 and 2010 (N=3103 including 641 STR). All patients were treated with a CNI, an mTOR inhibitor or belatacept in addition to steroids and mycophenolate mofetil for maintenance therapy. Patient-and-graft survival and acute rejection episode (ARE) were analyzed using Cox models adjusted for all potential confounding factors such as pre-transplant anti-HLA immunization.

Results: We showed that STR have a higher risk of graft failure than FTR (HR = 2.18, p = 0.0013) but that this excess risk was observed after few years of transplantation. There was no significant difference between STR and FTR in the occurrence of either overall ARE (HR = 1.01, p = 0.9675) or steroid-resistant ARE (HR = 1.27, p = 0.4087).

Conclusions: The risk of graft failure following second transplantation remained consistently higher than that observed in first transplantation after adjusting for confounding factors. The rarely performed time-dependent statistical modeling may explain the heterogeneous conclusions of the literature concerning second transplantation outcomes. In clinical practice, physicians should not consider STR and FTR equally.

Citation: Trébern-Launay K, Foucher Y, Giral M, Legendre C, Kreis H, et al. (2012) Poor Long-Term Outcome in Second Kidney Transplantation: A Delayed Event. PLoS ONE 7(10): e47915. doi:10.1371/journal.pone.0047915

Editor: Holger K. Eltzschig, University of Colorado Denver, United States of America

Received: May 18, 2012; **Accepted:** September 18, 2012; **Published:** October 23, 2012

Copyright: © 2012 Trébern-Launay et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: This work was partly supported by the RTRS, the 'Fondation de Co-opération Scientifique – CENTAURE' and Roche Laboratory. K. Trébern-Launay is the recipient of a grant for epidemiology and biostatistics research from the RTRS 'CENTAURE' and Novartis Pharma. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: The authors have the following interests. This work was partly supported by Roche Laboratory, and K. Trébern-Launay is the recipient of a grant for epidemiology and biostatistics research from Novartis Pharma. There are no patents, products in development or marketed products to declare. This does not alter the authors' adherence to all the PLOS ONE policies on sharing data and materials, as detailed online in the guide for authors.

* E-mail: jean-paul.souillou@univ-nantes.fr

Introduction

Nowadays, repeat transplantation provides the best chance for long-term survival and quality of life in patients facing allograft loss, as compared to maintenance dialysis therapy [1,2,3]. This concept was recently supported by Ojo et al. [2] who showed that repeat transplantation is associated with a reduced mortality compared to remaining on dialysis after a prior graft loss. This benefit is valid despite the fact that re-transplant recipients present a higher risk of death during the first month after the transplant surgery [1]. When considering short and long-term outcomes, graft survival rates following retransplantation have continuously improved in recent years [4]. There is evidence that patients

undergoing a third or more transplantation have a worse prognosis [5,6,7]. However, the poor prognosis of second transplant recipients (STR) remains a matter of debate.

Some previous studies have demonstrated that STR have a lower graft survival than first transplant recipients (FTR) [2,8,9,10,11,12] leading STR to be considered as a higher risk group for graft failure, mainly related to increased levels of preformed HLA antibodies [13]. However, Coupel et al. showed that the difference in long-term graft survival was not significant between STR and FTR when an HLA-DR mismatch was avoided [14]. Recent improvements in immunosuppressive therapy may have contributed to decreasing the difference in outcomes between STR and FTR [8]. When taking into account several confounding

factors such as pre-transplant immunization, evidence of an excess risk of graft failure for STR is not clear, as demonstrated by the most recent studies [1,5,15,16]. For Magee et al., after adjustment for donor and recipient factors, the risk of graft failure remained significantly higher for STR than FTR [17].

Whereas factors influencing second graft survival have been well studied [8,9,14,16,18,19,20], those related to a possible excess risk of graft failure for STR compared with FTR are not well established [15,17]. The objective of our study was not to recommend whether patients should get a second transplant or not. Addressing this important question would require a completely different study design. Indeed, the overall aim of our epidemiological observational cohort study was to provide data from a large multicenter population of kidney transplant recipients in order to clarify the relationship between the graft rank and the long term graft outcomes. For the first time, we adjusted for a large number of covariates at baseline and we modeled the time-dependent relationship between graft rank and graft survival. According to these methodological improvements, we demonstrated that STR have a poorer patient-and-graft survival (PGS) than FTR significant since four years post-transplantation.

Materials and Methods

Study population

Data were prospectively collected from the DIVAT (Données Informatisées et Validées en Transplantation) French multicentric database [21]. Codes were used to assure donor and recipient anonymity and blind assay. The “Comité National Informatique et Liberté” approved the study (N° CNIL 891735) and written informed consent was obtained from the participants. The data are computerized in real time as well as at each transplant anniversary and are submitted for an annual audit. The cohort consisted of 2462 FTR and 641 STR meeting the following inclusion criteria: (a) adult recipients; (b) transplantations performed between January 1996 and November 2010; and (c) maintenance therapy with calcineurin inhibitors, mammalian target of rapamycin inhibitors or belatacept, in addition to mycophenolic acid (Myfortic® Novartis, France or Cellcept® Roche, France) and steroids. Simultaneous transplantations were excluded. Among 2462 FTR meeting the inclusion criteria, 52 patients were also part of the STR group as they received two transplants during the observation period. These 52 patients, who were included in both cohorts, represented 2% and 8% of the FTR and STR groups respectively. Given the large number of covariates, it is reasonable to assume conditional independence of these patients. We did not exclude these 52 patients as this would have reduced the comparability of the two groups by under-representing the FTR patients with a rapid return-to-dialysis, which would have led to an over-estimation of FTR graft survival.

Clinical variables of interest

To guarantee the comparability between FTR and STR, adjustments were made for all of the following possible pre- or per-transplant immunological and non-immunological confounding factors: transplantation period (before or after 2005, which corresponds to the routine utilization of high sensitivity techniques for panel-reactive antibody, PRA), recipient gender and age, primary diagnosis of end stage renal disease (ESRD), comorbidities, highest historical levels of pre-transplant PRA against class I and II antigens, deceased or living donor status, donor age, cold ischemia time (CIT), HLA-A-B-DR mismatches and induction therapy. The high sensitivity techniques correspond to pre-

transplant anti-HLA identification obtained by multiplex screening test (LAT-M; One lambda, Canoga Park, CA).

French law does not authorize the storage of race information (specific authorization may be obtained in specific circumstances, such as for genetics population studies). The induction therapy was differentiated according to its effect on lymphocytes: horse or rabbit antithymocyte globulin antibodies or anti-CD3 antibody were considered as lymphocyte-depleting agents whereas anti-interleukin-2 receptor antibodies (basiliximab) were considered as a non lymphocyte-depleting agent. Since not all of the biopsies were analyzed with the recent Banff classification but as therapeutic strategies were nevertheless mostly based on a histological diagnosis regardless of the time period, and as the therapeutic strategies did not differ according to the graft rank regardless of the period, we opted to grade acute rejection episode (ARE) according to their response to steroid bolus therapy: steroid-sensitive ARE were considered as non-severe, whereas steroid-resistant ARE requiring rescue with additional therapy were considered as severe.

Statistical analysis

Comparisons of baseline characteristics between the FTR and STR were based on the chi-square test. Different times-to-event distributions were described including the time between the transplantation and: (a) the graft failure, i.e. the first event between the return to dialysis and the patient death with a functioning graft (patient-and-graft survival); (b) the return to dialysis, i.e. patient deaths were censored (graft survival); (c) the patient death with a functioning graft, i.e. the returns to dialysis were censored (patient survival); (d) the first ARE and (e) the first severe ARE, i.e. non-severe ARE were censored. Survival curves were estimated using the Kaplan-Meier estimator. Only the main outcomes, i.e. PGS and ARE/severe ARE occurrences, were analyzed in multivariate. A first selection of covariates using the Log-rank test ($p < 0.20$) was performed before the Cox model (Wald test with $p < 0.05$, step-by-step descending procedure). Cox models were stratified per center. Baseline parameters differentially distributed between FTR and STR were also introduced in the models. Because the Cox model was performed by using all the recipients regardless the graft rank, we did not take into account specific covariates for STR, such as the survival time of the first transplant [15,18] or the time in dialysis before retransplantation [10,15,19]. Because the definition of the duration in ESRD is different between FTR and STR, a special attention was paid to ESRD-related comorbidities.

Hazards proportionality was checked by plotting log-minus-log survival curves and by testing the scaled Schoenfeld residuals [22]. Interactions between the graft rank and all the covariates were tested. The possible colinearity between donor type and CIT was also checked. An extended Cox model with time-dependent coefficients was used for non-proportional covariates [23,24]. The change time-point of the hazard ratio was estimated by minimizing the Bayesian Information Criteria [25]. In order to evaluate graft survival for the two comparable populations of FTR and STR, we also performed a sub-analysis. According to the independent risk factors for graft failure highlighted by the previous methodology, we identified 486 pairs of FTR and STR. A Kaplan-Meier estimator and the Cox model were also used to evaluate the association between graft rank and graft survival in this sub-analysis.

Statistical analyses were performed using version 2.12.0 of the R software [26].

Results

Description of the cohort

The demographic and baseline characteristics at the time of transplantation are presented in Table 1. Among the 3103 kidney transplantations, 641 (20.7%) were STR. In both groups, the majority of patients received a transplant from a deceased donor, after a period of dialysis, and the distributions of recipient and donor gender were comparable. STR were younger ($p < 0.0001$) and their transplants came from younger donors ($p < 0.0001$). Recurrent nephropathies ($p < 0.0001$), cardiac disease ($p = 0.0007$), hepatitis ($p < 0.0001$) and malignancy ($p < 0.0001$) were more frequent among STR. Compared to FTR, STR received better HLA-matched transplants ($p < 0.0001$), but their CIT were longer ($p < 0.0001$) and they were more sensitized, with higher positivity of anti-class I and anti-class II PRA than FTR ($p < 0.0001$). They

were also more frequently exposed to induction therapy with a lymphocyte-depleting agent ($p < 0.0001$).

Survival analysis

The patient-and-graft survival at 1, 5 and 10 years respectively were: 92%, 79% and 56% for STR and 94%, 83% and 66% for FTR (Figure 1-A). Without any adjustment on confounding factors, STR had a significantly higher risk of graft failure than FTR ($p = 0.0127$). Approximately beyond 4 years post-transplantation, the difference in survival curves appeared to increase over time. STR also had a significantly lower graft survival than FTR (Figure 1-B, $p = 0.0206$). However, we could not demonstrate a significant difference between the patient survival (Figure 1-C, $p = 0.2890$).

The univariate analysis revealed that the relationship between the graft rank and the PGS changed with post transplantation time ($p = 0.0125$). Assuming that the hazard ratio (HR) associated with

Table 1. Demographic and baseline characteristics of primary and second transplants performed in the DIVAT network between January 1996 and November 2010.

Characteristics	All grafts (N = 3103)		First graft (N = 2462)		Second graft (N = 641)	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Transplantation period < 2005	887	(28.6%)	685	(27.8%)	202	(31.5%)
Male recipient	1900	(61.2%)	1516	(61.6%)	384	(59.9%)
Recipient ≥ 55 years of age	1295	(41.7%)	1100	(44.7%)	195	(30.4%)*
Potentially recurrent causal nephropathy	1016	(32.7%)	744	(30.2%)	272	(42.4%)*
Presence of dialysis prior transplantation	2782	(89.8%)	2197	(89.5%)	585	(91.3%)
History of diabetes	336	(10.8%)	295	(12.0%)	41	(6.4%)*
History of hypertension	2527	(81.4%)	2013	(81.8%)	514	(80.2%)
History of vascular disease	381	(12.3%)	296	(12.0%)	85	(13.3%)
History of cardiac disease	1011	(32.6%)	766	(31.1%)	245	(38.2%)*
History of dyslipemia	880	(28.4%)	731	(29.7%)	149	(23.2%)*
History of malignancy	248	(8.0%)	161	(6.5%)	87	(13.6%)*
History of B or C hepatitis	191	(6.2%)	110	(4.5%)	81	(12.6%)*
Positive recipient CMV serology	1844	(59.8%)	1413	(57.8%)	431	(67.6%)*
Positive recipient EBV serology	2886	(96.1%)	2289	(96.0%)	597	(96.8%)
Recipient BMI ≥ 30 kg.m ⁻²	291	(9.5%)	256	(10.5%)	35	(5.5%)*
Positive anti-class I PRA	822	(26.5%)	420	(17.1%)	402	(62.7%)*
Positive anti-class II PRA	889	(28.6%)	410	(16.7%)	479	(74.7%)*
Male donor	1817	(58.9%)	1421	(58.0%)	396	(62.4%)*
Donor ≥ 55 years of age	1265	(40.8%)	1056	(42.9%)	209	(32.6%)*
Deceased donor	2785	(89.8%)	2181	(88.6%)	604	(94.2%)*
Cerebro-vascular cause of donor death	1480	(49.7%)	1168	(49.7%)	312	(50.0%)
Donor serum creatinine ≥ 133 μ mol/l	385	(12.6%)	311	(12.9%)	74	(11.8%)
Positive donor CMV serology	1582	(51.2%)	1266	(51.6%)	316	(49.7%)
Positive donor EBV serology	2639	(94.3%)	2104	(94.6%)	535	(93.0%)
HLA-A-B-DR incompatibilities > 4	432	(13.9%)	390	(15.8%)	42	(6.6%)*
HLA-A incompatibilities ≥ 1	2437	(78.5%)	1993	(81.0%)	444	(69.3%)*
HLA-B incompatibilities ≥ 1	2774	(89.4%)	2248	(91.3%)	526	(82.1%)*
HLA-DR incompatibilities ≥ 1	2310	(74.4%)	1919	(77.9%)	391	(61.0%)*
Cold ischemia time ≥ 24 h	905	(29.2%)	668	(27.1%)	237	(37.0%)*
Induction with a lymphocyte-depleting agent	1385	(44.7%)	883	(35.9%)	502	(78.3%)*

BMI, body mass index; PRA, panel reactive antibody; HLA, human leukocyte antigen; CMV, cytomegalovirus; EBV, Epstein-Barr virus.

* $p < 0.05$.

doi:10.1371/journal.pone.0047915.t001

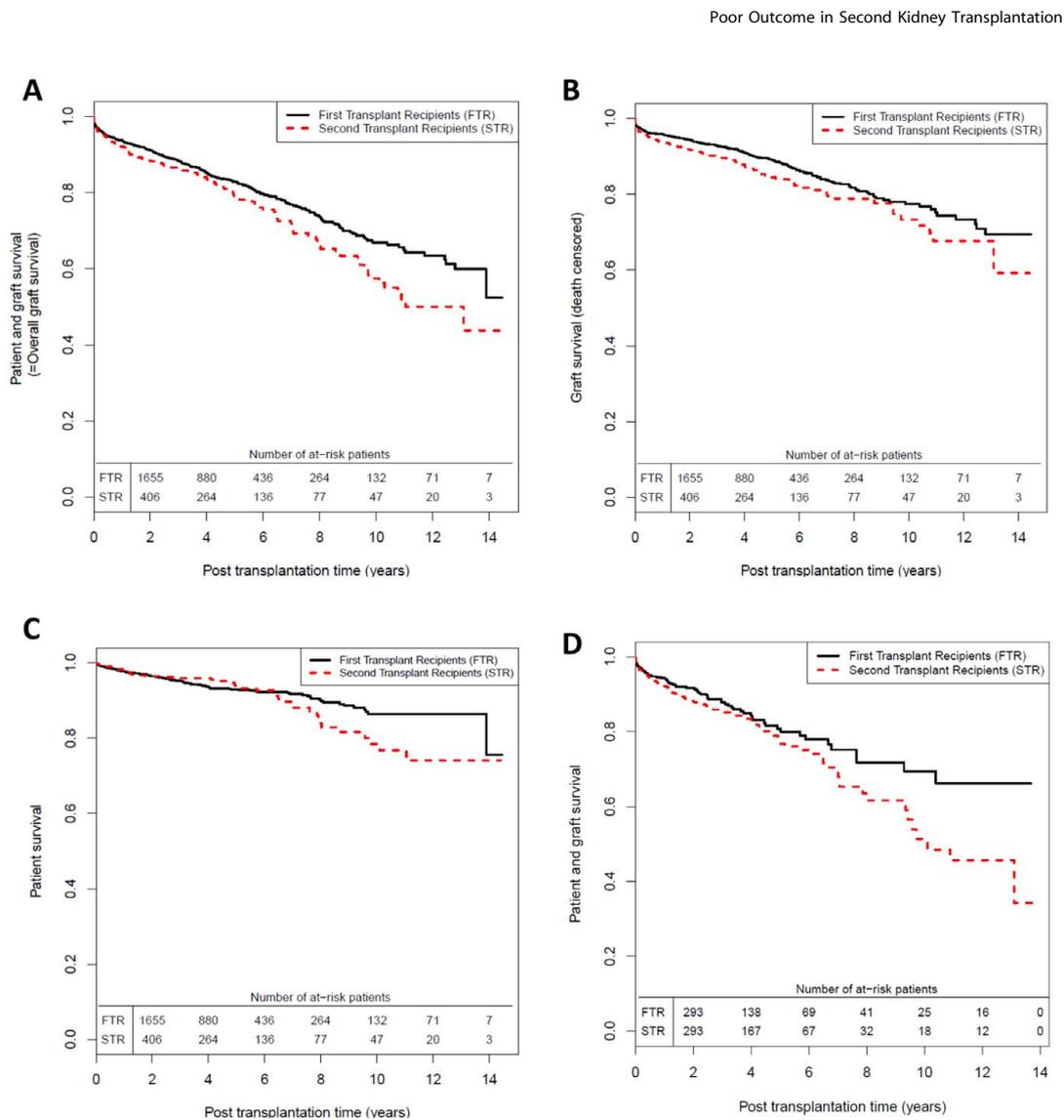


Figure 1. Unadjusted patient and/or graft survival analysis. (A) Patient-and-graft survival (= overall graft survival) : patient deaths with a functioning graft are considered as a graft failure (log-rank test: $p = 0.0127$) (B) Death-censored graft survival: patient deaths with a functioning graft are censored (log-rank test: $p = 0.0206$) and (C) Patient survival: returns to dialysis are censored (log-rank test: $p = 0.2890$), for first and second grafts performed in the DIVAT network between January 1996 and November 2010 (Kaplan-Meier estimates). (D) Patient-and-graft survival sub-analysis for a sample of matched first grafts ($N = 486$) and second grafts ($N = 486$) for the following risk factors of graft failure: transplantation period, recipient age, history of cardiac disease, anti-class I PRA, recipient/donor relationship, BMI and EBV serology. doi:10.1371/journal.pone.0047915.g001

the graft rank can be considered constant within the 2 periods; we found that the optimal cutoff point which minimized the Bayesian Information Criterion was 4 years. This model was validated by the analysis of the Schoenfeld's residuals. It was also coherent with Figure 1-A. Of note, graft failure was not significantly associated with the HLA-A-B-DR level ($HR = 1.14$, $p = 0.274$) nor with the HLA-DR level ($HR = 1.03$, $p = 0.739$).

The multivariate analysis was based on 2772 patients, as 257 FTR and 74 STR presented missing data (Table 2). The risk of graft failure was 2.18 times higher for STR after 4 years of transplantation ($p = 0.0013$). There was no significant difference before 4 years ($HR = 1.05$, $p = 0.7830$). The risk of graft failure was also higher for transplantation before 2005 ($HR = 1.32$, $p = 0.0427$), recipient ≥ 55 years of age ($HR = 1.49$, $p = 0.0012$), deceased donor ($HR = 2.19$, $p = 0.0015$), cardiac disease

Table 2. Multivariate Cox model analysis of graft failure risk factors (N = 2772, as 257 first transplant recipients and 74 second transplant recipients presenting missing data for one of the covariates were deleted).

Variables	Hazard Ratio	95% CI	p
Graft rank before 4 post-transplant years (2/1)	1.05	0.75–1.47	0.7830
Graft rank after 4 post-transplant years (2/1)	2.18	1.35–3.50	0.0013
Transplantation period (<2005/≥2005)	1.32	1.01–1.72	0.0427
Recipient gender (male/female)	1.01	0.82–1.25	0.9364
Recipient age (≥55 years/<55 years)	1.49	1.17–1.89	0.0012
Causal nephropathy (recurrent/non recurrent)	1.13	0.91–1.39	0.2734
History of diabetes (positive/negative)	1.28	0.96–1.71	0.0947
History of hypertension (positive/negative)	0.86	0.67–1.12	0.2665
History of vascular disease (positive/negative)	1.05	0.80–1.38	0.7449
History of cardiac disease (positive/negative)	1.34	1.09–1.65	0.0057
History of dyslipemia (positive/negative)	1.16	0.93–1.45	0.1971
History of malignancy (positive/negative)	1.17	0.84–1.62	0.3483
History of B/C hepatitis (positive/negative)	1.06	0.72–1.57	0.7587
Number of HLA-A-B-DR mismatches (>4/≤4)	1.30	0.99–1.71	0.0639
Anti-class I PRA (positive/negative)	1.43	1.11–1.85	0.0055
Anti-class II PRA (positive/negative)	0.98	0.74–1.30	0.8970
Induction therapy (depleting/non depleting)	0.88	0.69–1.12	0.2852
Cold ischemia time (≥24 h/<24 h)	1.18	0.95–1.45	0.1370
Donor age (≥55 years/<55 years)	1.19	0.94–1.49	0.1459
Recipient/donor relationship (deceased donor/living donor)	2.19	1.35–3.57	0.0015
BMI (≥30 kg.m ⁻² / <30 kg.m ⁻²)	1.54	1.14–2.09	0.0050
Donor EBV serology (positive/negative)	1.80	1.17–2.77	0.0076

CI, confidence interval; BMI, body mass index; PRA, panel reactive antibody; HLA, human leukocyte antigen; EBV, Epstein-Barr virus.
doi:10.1371/journal.pone.0047915.t002

(HR = 1.34, $p = 0.0057$), positive anti-class I PRA (HR = 1.43, $p = 0.0055$), obesity (HR = 1.54, $p = 0.0050$) and positive donor EBV serology (HR = 1.80, $p = 0.0076$). Of note, no interaction with the graft rank achieved statistical significance.

The *sub-analysis* consisted of analyzing 486 pairs of FTR and STR with the same risk factors of graft failure (transplantation period, recipient age, history of cardiac disease, anti-class I PRA, recipient/donor relationship, BMI and EBV serology). The corresponding graft survivals are presented in Figure 1D. This confirmed the time-dependent effect of the graft rank: the risk of graft failure was 2.15 times higher for STR after 4 years of transplantation (95% CI = 1.14–4.08, $p = 0.0184$) but there was no significant difference before 4 years (HR = 1.11, 95% CI = 0.77–1.58, $p = 0.5842$).

Acute rejection episode analysis

In order to explain the previous delayed excess risk in the STR group after few years post transplantation, we first made the hypothesis of a higher frequency of ARE or severe ARE in this group, with the associated delayed consequences on the patient-and-graft survival.

The cumulative probability of ARE at 1, 3 and 12 months respectively were 10%, 13% and 19% for STR and 8%, 14% and 20% for FTR (Figure 2-A). The univariate analysis showed no trend for higher ARE occurrence in STR than FTR ($p = 0.4420$). The multivariate Cox model confirmed this result (Table 3, HR = 1.01, $p = 0.9675$). ARE occurrence was related to HLA-A-B-DR mismatches (HR = 1.46, $p = 0.0004$) and anti-class II PRA (HR = 1.29, $p = 0.0180$). Recipients ≥55 years of age (HR = 0.79,

$p = 0.0173$) and recipients with a lymphocyte-depleting therapy (HR = 0.65, $p < 0.0001$) had a lower risk of ARE occurrence.

The cumulative probability of severe ARE at 1 and 12 months respectively were 2% and 5% for STR, and 1% and 2% for FTR (Figure 2-B). The univariate analysis showed that STR had a higher risk of severe ARE occurrence than FTR ($p = 0.0040$), but this significant result was not confirmed by the multivariate Cox model (Table 4, HR = 1.27, $p = 0.4087$). Severe ARE occurrence was also related to anti-class II PRA (HR = 2.26, $p = 0.0027$). Of note, recipients transplanted before 2005 (HR = 0.52, $p = 0.0329$) and recipients of an old donor graft (HR = 0.59, $p = 0.3470$) had a significantly lower risk of severe ARE occurrence.

Discussion

Based on an overview of the literature, the prognosis of STR compared to FTR is still unclear. As the demand for kidney transplants largely exceeds the supply, it is important to evaluate the excess risk related to STR and to identify patients with the worst chances of long-term outcome.

In 2003, Coupel et al. compared 233 STR to 1174 FTR and observed no difference in the 10-year survival [14], probably as STR were younger and had a higher level of HLA-matching than FTR. In 2008, Arnol et al. reported a similar 15-year survival between 81 STR compared to 427 FTR. They also found no differences in the occurrence of ARE between the two groups [15]. From a series of 26 deceased-donor STR versus 140 FTR analyzed in 2009, Gruber et al. also reported no differences in the 8-year survival nor in the occurrence or severity of ARE [5]. In the

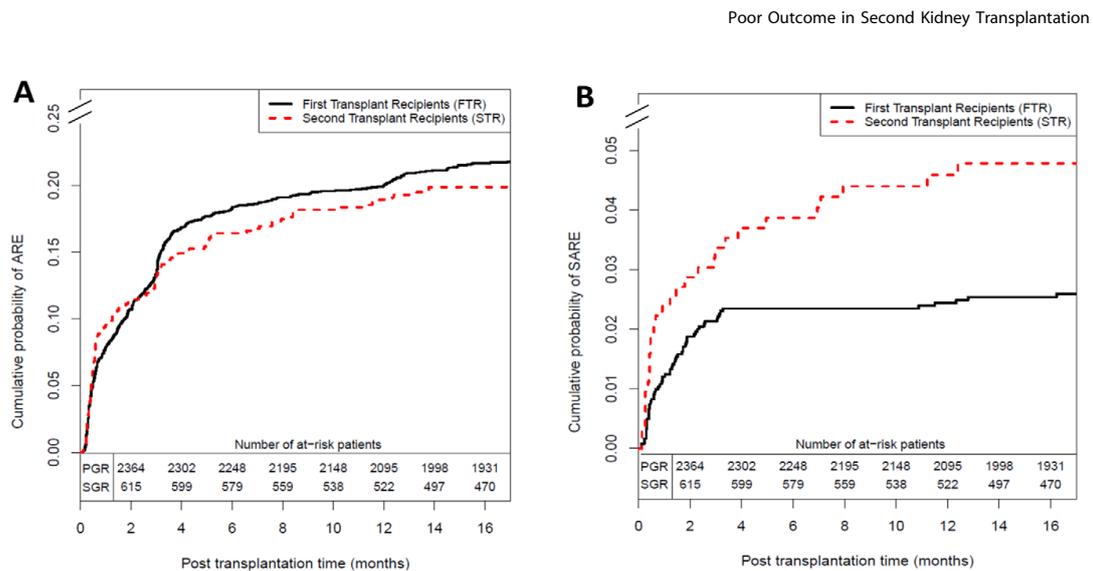


Figure 2. Cumulative probability of acute rejection episodes. (A) Cumulative probability of acute rejection episodes for FTR and STR (log-rank test: $p = 0.4420$) and (B) Cumulative probability of severe acute rejection episodes for FTR and STR (log-rank test: $p = 0.0040$), for first and second grafts (Kaplan-Meier estimates).
doi:10.1371/journal.pone.0047915.g002

same year, Wang et al. compared the 5-year PGS of 65 deceased-donor STR versus 613 FTR and likewise, reported no difference [16]. Thus, from these former studies, it appears that STR have a long-term outcome similar to FTR. However, the interpretations of these studies are limited by several factors: the slight number of

STR (low statistical power), the monocenter design, the number of adjustment covariates or the short follow-up period. Conversely, in 2007, Magee et al. [17] compared the 5-year graft survival of a large cohort of kidney recipients (more than 2000 STR versus more than 20000 FTR), from the Organ Procurement and

Table 3. Multivariate Cox model analysis of acute rejection episode (ARE)-free time risk factors (N = 3103).

Variables	Hazard Ratio	95% CI	p
Graft rank (2/1)	1.01	0.80–1.27	0.9675
Transplantation period (<2005/≥2005)	0.80	0.64–1.01	0.0592
Recipient gender (male/female)	1.13	0.97–1.33	0.1233
Recipient age (≥55 years/<55 years)	0.79	0.65–0.96	0.0173
Causal nephropathy (recurrent/non recurrent)	1.03	0.88–1.22	0.6928
History of diabetes (positive/negative)	1.17	0.92–1.48	0.2128
History of hypertension (positive/negative)	1.18	0.96–1.45	0.1127
History of vascular disease (positive/negative)	1.16	0.91–1.48	0.2267
History of cardiac disease (positive/negative)	0.95	0.80–1.12	0.5334
History of dyslipemia (positive/negative)	0.95	0.80–1.14	0.6096
History of malignancy (positive/negative)	1.02	0.76–1.37	0.8861
History of B/C hepatitis (positive/negative)	0.75	0.53–1.08	0.1206
Number of HLA-A-B-DR mismatches (>4/≤4)	1.46	1.18–1.81	0.0004
Anti-class I PRA (positive/negative)	1.07	0.87–1.31	0.5205
Anti-class II PRA (positive/negative)	1.29	1.04–1.59	0.0180
Induction therapy (depleting/non depleting)	0.65	0.54–0.77	<0.0001
Cold ischemia time (≥24 h/<24 h)	0.88	0.73–1.07	0.1984
Donor age (≥55 years/<55 years)	1.06	0.89–1.27	0.5027
Recipient/donor relationship (deceased donor/living donor)	0.92	0.73–1.15	0.4490

CI, confidence interval; BMI, body mass index; PRA, panel reactive antibody; HLA, human leukocyte antigen.
doi:10.1371/journal.pone.0047915.t003

Table 4. Multivariate Cox model analysis of severe acute rejection episode (severe ARE)-free time risk factors (N = 3103).

Variables	Hazard Ratio	95% CI	p
Graft rank (2/1)	1.27	0.72–2.21	0.4087
Transplantation period (<2005/≥2005)	0.52	0.28–0.95	0.0329
Recipient gender (male/female)	1.10	0.71–1.68	0.6762
Recipient age (≥55 years/<55 years)	1.52	0.93–2.48	0.0930
Causal nephropathy (recurrent/non recurrent)	0.97	0.63–1.51	0.9086
History of diabetes (positive/negative)	0.85	0.40–1.80	0.6769
History of hypertension (positive/negative)	1.41	0.78–2.54	0.2516
History of vascular disease (positive/negative)	0.99	0.51–1.91	0.9758
History of cardiac disease (positive/negative)	0.92	0.59–1.44	0.7299
History of dyslipemia (positive/negative)	0.81	0.49–1.33	0.4045
History of malignancy (positive/negative)	0.76	0.34–1.68	0.4952
History of B/C hepatitis (positive/negative)	0.51	0.19–1.41	0.1964
Number of HLA-A-B-DR mismatches (>4/≤4)	1.34	0.76–2.36	0.3051
Anti-class I PRA (positive/negative)	1.20	0.72–2.00	0.4911
Anti-class II PRA (positive/negative)	2.26	1.33–3.85	0.0027
Induction therapy (depleting/non depleting)	0.84	0.53–1.33	0.4545
Cold ischemia time (≥24 h/<24 h)	1.46	0.93–2.29	0.0997
Donor age (≥55 years/<55 years)	0.59	0.36–0.96	0.0347
Recipient/donor relationship (deceased donor/living donor)	0.93	0.46–1.87	0.8427

CI, confidence interval; BMI, body mass index; PRA, panel reactive antibody; HLA, human leukocyte antigen.
doi:10.1371/journal.pone.0047915.t004

Transplantation Network registry, and reported that even with adjustment for donor and recipient factors, the 5-year risk of graft failure remained significantly higher for repeat kidney transplant recipients (including second transplantations and more) than for FTR. Nevertheless, adjustment factors were limited and the follow-up was short. Moreover none of these studies evaluated the possible time-dependent effect of the graft rank, which is the central assumption of the proportional hazard Cox model.

In this paper, we used a specific methodology for an accurate comparison between FTR and STR, by taking into account all the possible confounding factors and modeling the time-dependent effect of the graft rank. To our knowledge, such an analysis has never been performed. Our results, based on recipients from a large multicenter cohort under similar recent immunosuppressive maintenance therapy, show that STR have a poorer long-term prognosis than FTR. We show for the first time that this risk is delayed and appears significant beyond four years of follow-up. This cut-off definitely does not correspond to a sudden modification of the graft failure risk. We should rather retain that the excess of risk of STR appears after few years of transplantation. This time-dependent association may be a major point as it was only after its introduction that we showed the significant excess risk of graft failure for STR: it may explain that the majority of the other papers did not demonstrate significant correlation between the survival of FTR and STR.

The difference in PGS could have been due to a higher frequency of ARE or severe ARE for STR than for FTR during the follow-up. However, we did not demonstrate such a difference in ARE, nor in severe ARE occurrences. For this last endpoint, we showed that STR tended to have a higher risk of severe ARE than FTR. The lack of statistical power (only 96 severe ARE were observed in the whole cohort) may explain why this finding did not reach statistical significance.

As always in observational studies, there are several limitations to this study. (i) The use of different techniques for PRA identification may introduce a bias, limited by the fact that STR and FTR were compared over the same period/center and by adjusting on the year of transplantation. (ii) It was not possible to include the causes of graft loss in our analyses (immunologic versus non-immunologic causes) since this the collection of this information has only recently been initiated. (iii) It was unfortunately not possible to adjust for the pretransplant duration of dialysis and the duration of first transplant survival, as only covariates common to FTR and STR can be taken into account in a Cox model. To overcome this difficulty, we adjusted for the comorbidities at transplantation. (iv) Adjustment for long-term immunosuppression regimens was not done, as it is more a reflection of a therapeutic adaptation to a clinical situation and it depends on the center, on the clinician and on the therapeutic advances. (v) A possible effect of the transplantation policy might introduce some bias that is overcome by the adjustment in the multivariate model and by the matched case-control design in the sub-analysis model. (vi) Our study also failed to eliminate the effects of some confounding factors such as medication compliance; as in every large-sized cohort, this information cannot be realistically collected. (vii) Delayed graft function (DGF) was not included as a covariate in the analysis as only pre- and per-transplant covariates were taken into account. However, an additional analysis including DGF did not provide new possible explanations for the different first and second transplant outcomes (data not shown). (viii) Although all ARE were biopsy-proven, a small number were classified using the most recent Banff criteria. It will take a few years before we are able to explore the possible link between biopsy-proven antibody-mediated ARE occurrence and a worse outcome. (ix) Finally, due to the long-term follow-up period, the information about preformed DSA was available for only a very small part of our

Poor Outcome in Second Kidney Transplantation

cohort, although this covariate is suspected to be related to risk of graft failure.

In conclusion, this observational study on a large multicenter cohort confirmed other findings showing that STR have a lower patient-and-graft survival compared to FTR. However, this study eliminates some confounding factors from the current literature. The excess risk of graft failure for STR was delayed after several years post transplantation. This effect did not seem to be related to a higher frequency of ARE or severe ARE for second grafts. Regardless of the limitations of such an observational cohort; the current study supports the hypothesis of a higher propensity for STR to develop donor specific antibodies post-transplantation. These findings justify further expensive systematic and prospective monitoring of antibodies in both populations. Further investigations are still needed to understand the biological/immunological mechanisms underlying graft failure, to identify patients specifi-

cally at risk of graft failure and also to provide a strategy for improving outcome in STR. But in practice, physicians should not consider second and first kidney transplant recipients equally.

Acknowledgments

We wish to thank members of the clinical research assistant team (S. Le Floch, J. Posson, C. Scellier, V. Eschbach, K. Zurbonsen, C. Dagot, F. M'Raiagh, V. Godel, X. Longy).

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: MG JD JPS. Performed the experiments: KTL. Analyzed the data: KTL YF MG JD JPS. Contributed reagents/materials/analysis tools: CL HK MK ML NK LR VG GM EM. Wrote the paper: KTL YF MG JD JPS.

References

- Rao PS, Schaubel DE, Wei G, Fenton SSA (2006) Evaluating the survival benefit of kidney retransplantation. *Transplantation* 82: 669–674.
- Ojo A, Wolfe RA, Agodoa LY, Held PJ, Port FK, et al. (1998) Prognosis after primary renal transplant failure and the beneficial effects of repeat transplantation: multivariate analyses from the United States Renal Data System. *Transplantation* 66: 1651–1659.
- Rao PS, Schaubel DE, Jia X, Li S, Port FK, et al. (2007) Survival on dialysis post-kidney transplant failure: results from the Scientific Registry of Transplant Recipients. *Am J Kidney Dis* 49: 294–300.
- Sola E, Gonzalez-Molina M, Cabello M, Burgos D, Ramos J, et al. (2010) Long-term improvement of deceased donor renal allograft survival since 1996: a single transplant center study. *Transplantation* 89: 714–720.
- Gruber SA, Brown KL, El-Ann JM, Singh A, Mchta K, et al. (2009) Equivalent outcomes with primary and retransplantation in African-American deceased-donor renal allograft recipients. *Surgery* 146: 646–652.
- Hagan C, Hickey DP, Little DM (2003) A single-center study of the technical aspects and outcome of third and subsequent renal transplants. *Transplantation* 75: 1687–1691.
- Registry UNOS (Accessed 28 January 2011) Available: www.unos.org. Accessed 2012 Sep 28.
- Gjertson DW (2002) A multi-factor analysis of kidney regraft outcomes. *Clin Transpl*: 335–349.
- Stratta RJ, Oh CS, Sollinger HW, Pirsch JD, Kalayoglu M, et al. (1988) Kidney retransplantation in the cyclosporine era. *Transplantation* 45: 40–45.
- Almond PS, Matas AJ, Gillingham K, Troppmann C, Payne W, et al. (1991) Risk factors for second renal allografts immunosuppressed with cyclosporine. *Transplantation* 52: 253–258.
- Kernan RH, Kimball PM, Buren CTV, Lewis RM, DeVera V, et al. (1991) AHG and DTE/AHG procedure identification of crossmatch-appropriate donor-recipient pairings that result in improved graft survival. *Transplantation* 51: 316–320.
- Howard RJ, Reed AI, Werf WJVD, Hemming AW, Patton PR, et al. (2001) What happens to renal transplant recipients who lose their grafts? *Am J Kidney Dis* 38: 31–35.
- Scornik JC (1995) Detection of alloantibodies by flow cytometry: relevance to clinical transplantation. *Cytometry* 22: 259–263.
- Coupe S, Giral-Classe M, Karam G, Morcet JF, Dantal J, et al. (2003) Ten-year survival of second kidney transplants: impact of immunologic factors and renal function at 12 months. *Kidney Int* 64: 674–680.
- Arnol M, Prather JC, Mittalhenkle A, Barry JM, Norman DJ (2008) Long-term kidney regraft survival from deceased donors: risk factors and outcomes in a single center. *Transplantation* 86: 1084–1089.
- Wang D, Xu TZ, Chen JH, Wu WZ, Yang SL, et al. (2009) Factors influencing second renal allograft survival: a single center experience in China. *Transpl Immunol* 20: 150–154.
- Magec JC, Barr ML, Basadonna GP, Johnson MR, Mahadevan S, et al. (2007) Repeat organ transplantation in the United States, 1996–2005. *Am J Transplant* 7: 1424–1433.
- Rigden S, Mehls O, Gellert R (1999) Factors influencing second renal allograft survival. Scientific Advisory Board of the ERA-EDTA Registry. European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. *Nephrol Dial Transplant* 14: 566–569.
- Abouljoud MS, Deierhoi MH, Hudson SL, Diethelm AG (1995) Risk factors affecting second renal transplant outcome, with special reference to primary allograft nephrectomy. *Transplantation* 60: 138–144.
- Miles CD, Schaubel DE, Jia X, Ojo AO, Port FK, et al. (2007) Mortality experience in recipients undergoing repeat transplantation with expanded criteria donor and non-ECD deceased-donor kidneys. *Am J Transplant* 7: 1140–1147.
- Ladrière M, Foucher Y, Legendre C, Kamar N, Garrigue V, et al. (2010) The western europe cohort of kidney transplanted recipients - the DIVAT network. *Clinical transplants*: 460–461.
- Grambsch P, Therneau T (1994) Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. *Biometrika* 81: 515–526.
- Klein JP, Moeschberger ML (1997) Survival analysis: techniques for censored and truncated data. New York: Springer-verlag.
- Therneau TM, Grambsch PM (2000) Modeling survival data: extending the cox model. New York: Springer-Verlag.
- Volinsky CT, Raftery AE (2000) Bayesian information criterion for censored survival models. *Biometrics* 56: 256–262.
- Team RDC (2010) R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing.

Chapitre 6

Survie relative appliquée aux secondes transplantations

Sommaire

6.1 Introduction.....	131
6.2 Patients et Méthode.....	133
6.3 Résultats.....	142
6.4 Discussion.....	151
6.5 Conclusion.....	156
6.6 Publication.....	158

6.1 Introduction

Comme détaillé dans le chapitre précédent, le pronostic des receveurs d'une seconde transplantation (Patients receveurs d'une 2^e Greffe - PG2) comparé à celui des receveurs d'une première transplantation (Patients receveurs d'une 1^{re} Greffe - PG1) a été souvent étudié. Les études les plus anciennes tendaient toutes à conclure au moins bon pronostic des PG2 [75, 76] mais présentaient des lacunes méthodologiques notamment l'absence d'ajustement sur les nombreux facteurs de confusion. Des études récentes appliquant une méthodologie plus rigoureuse en

ajustant sur les potentiels facteurs de confusion ont remis en question cette conclusion généralement admise [71, 80], à l'exception de l'étude de Magee et al. [69]. En modélisant un risque dépendant du temps entre le rang de greffe et l'échec de greffe, nous avons récemment montré que les PG2 avaient un risque augmenté d'échec de greffe mais que cet excès de risque apparaissait après plusieurs années [252]. Cependant nous pouvons admettre que cet excès de risque d'échec de greffe des PG2 comparé à celui des PG1 est négligeable par rapport aux bénéfices que la retransplantation est susceptible d'apporter en termes de survie et de qualité de vie, comparée au maintien prolongé en dialyse [10, 12, 13]. En revanche, dans le contexte actuel de grave pénurie de greffons par rapport à la demande, la compréhension des différences d'effets des facteurs de risque sur le devenir de la transplantation entre PG2 et PG1 est déterminante pour optimiser l'allocation des greffons.

Pour répondre à cette question, les modèles de survie traditionnels peuvent être utilisés en regroupant les PG1 et les PG2. Cependant, ces modèles présentent deux limites importantes : (i) la comparaison de l'effet des facteurs de risque entre les deux groupes impliquerait de tester toutes les interactions avec le rang de greffe ; et (ii) les modèles tels que le modèle de Cox ne permettent de prendre en compte que des variables communes aux deux groupes, ce qui exclut les variables spécifiques des secondes transplantations (temps de survie du premier greffon, transplantectomie du premier greffon ou temps d'attente en dialyse avant la retransplantation) alors qu'il est admis que l'ajustement sur ces variables améliorerait considérablement l'évaluation du risque [52, 71, 73, 80]. De la même manière, il n'est pas possible de prendre en compte les variables relatives aux premières transplantations. Pour dépasser ces limites, nous nous sommes tournés vers les modèles de survie relative. La survie relative est souvent utilisée en cancérologie pour étudier la survie nette des patients, c'est à dire la survie si la seule cause des décès était liée à la pathologie étudiée [59, 61, 231, 253, 254, 255]. Le principe de ces modèles à risques additifs est de prendre en compte les taux de mortalité attendue en utilisant des tables de mortalité de la population générale selon le sexe, l'âge et l'année calendaire. Andersen et al. [64] ont proposé une approche à risques multiplicatifs également à partir de tables de mortalité. A notre connaissance le développement de cette méthodologie avec un autre critère de jugement que la mortalité et avec une autre population contrôle que la population générale n'a jamais été exploré.

Nous nous sommes intéressés à étudier l'échec de greffe (retour en dialyse ou décès du patient avec un greffon fonctionnel) des PG2 en prenant comme population contrôle la cohorte des PG1. Nous proposons trois stratégies alternatives. A partir de la modélisation paramétrique, nous montrons d'abord que le modèle à risques additifs n'est pas adapté à la problématique des secondes transplantations. Nous avons ensuite utilisé des modèles de survie relative à risques multiplicatifs (selon une approche paramétrique et semi-paramétrique). La troisième approche consiste en l'adaptation originale d'un modèle de Cox stratifié en spécifiant le rang de greffe comme une strate et en supposant un vecteur de variables explicatives divisé en sous-vecteurs de variables entrant soit dans le risque attendu (PG1), soit dans le risque spécifique (PG2), soit dans les deux mais avec des effets communs ou différents.

6.2 Patients et Méthode

6.2.1 Population d'étude

Les critères d'inclusion étaient les mêmes que pour le modèle de Cox présenté dans le chapitre 5 (section 5.2.1) à la différence que le groupe d'intérêt était constitué de 566 PG2 contre 2206 PG1 pour le groupe contrôle. Dans les deux groupes, les patients avec au moins une donnée manquante pour les variables prises en compte dans l'estimation du risque attendu ont été exclus. Le critère de jugement principal était le temps entre la transplantation et l'échec de greffe, c'est à dire le premier événement survenant entre le retour en dialyse et le décès du patient avec un greffon fonctionnel.

6.2.2 Variables cliniques d'intérêt

Ainsi que nous l'avons illustré précédemment dans le tableau 5.1 (chapitre 5), il est bien établi que les PG1 et les PG2 possèdent des caractéristiques différentes le jour de la transplantation. Ainsi, pour modéliser le risque d'échec attendu chez les PG1, des ajustements ont été faits sur

tous les facteurs immunologiques et non-immunologiques, pré- et per-transplantation décrits par les experts dans la littérature comme influant sur le devenir de la greffe ; et sur toutes les variables au jour de la transplantation (baseline) différemment distribuées entre les PG1 et les PG2 (tableau 5.1) : période de transplantation (avant ou après 2005), sexe et âge du receveur, maladie initiale à l'origine de l'IRT (potentiellement récidivante ou non), comorbidités (antécédents de diabète, d'HTA, de maladie cardiaque, de maladie vasculaire, de dyslipémie, d'hépatite B ou C ou de néoplasie), IMC (selon un seuil de 30 kg.m^{-2}), PRA anti-classe I et PRA anti-classe II (positifs ou négatifs), type de donneur (décédé ou vivant), âge du donneur, sérologie EBV du donneur, temps d'ischémie froide (supérieur ou non à 24h), nombre d'incompatibilités HLA-A-B-DR (supérieur à 4 ou non) et type de traitement d'induction (potentiellement déplétant en lymphocytes ou non).

Les variables explicatives testées pour la partie relative comportaient : (i) les mêmes variables que celles prises en compte dans le risque attendu ; (ii) des variables du receveur (dialyse pré-transplantation, sérologie EBV ou CMV) et du donneur (sexe, sérologie CMV, cause de décès, créatinine sérique) non prises en compte pour estimer le risque attendu ; et (iii) des variables spécifiques des PG2 : le temps de survie du premier greffon, le temps d'attente en dialyse depuis l'échec de la première greffe jusqu'à la retransplantation et la transplantectomie du premier greffon (tableau 6.1). Pour l'ensemble des modèles présentés, l'ajustement a toujours été forcé sur la période de transplantation, le sexe et l'âge du receveur comme pour les utilisations plus classiques des modèles de survie relative à partir de tables de mortalité de la population générale. De plus, toutes les variables ont été catégorisées afin de s'affranchir de l'hypothèse de log-linéarité et d'obtenir des résultats plus facilement interprétables.

6.2.3 Modèle paramétrique de survie relative à risques additifs

Les modèles à risques additifs supposent le risque d'échec observé dans le groupe d'intérêt (PG2) égal à la somme d'un risque attendu estimé dans un groupe contrôle (PG1) et d'un excès de risque dans le groupe d'intérêt (équation 3.5). Afin d'éviter de faire l'hypothèse d'une forme particulière des distributions qui n'apparaissent pas comme adéquates au regard des ré-

Variables	Prises en compte dans le risque attendu
Age du receveur (≥ 55 ans / < 55 ans)	✓
Sexe du receveur (homme / femme)	✓
Maladie initiale (récidivante / non récidivante)	✓
Comorbidités (positive / négative)	✓
IMC (≥ 30 kg.m ⁻² / < 30 kg.m ⁻²)	✓
PRA anti-classe I ou II (positif / négatif)	✓
Dialyse pré-transplantation (positive / négative)	
Sérologie EBV ou CMV du receveur (positive / négative)	
Type de donneur (décédé / vivant)	✓
Age du donneur (≥ 55 ans / < 55 ans)	✓
Sérologie EBV du donneur (positive / négative)	✓
Sexe du donneur (homme / femme)	
Cause de décès donneur (cérébro-vasculaire / autre)	
Créatinine du donneur (≥ 133 μ mol/l / < 133 μ mol/l)	
Sérologie CMV du donneur (positive / négative)	
Période de transplantation (< 2005 / ≥ 2005)	✓
Nb d'incompatibilités HLA (> 4 / ≤ 4)	✓
Traitement d'induction déplétant (oui / non)	✓
Temps d'ischémie froide (≥ 24 h / < 24 h)	✓
Temps de survie du premier greffon (< 1 an / ≥ 1 an)	
Temps d'attente avant retransplantation (> 3 ans / ≤ 3 ans)	
Transplantectomie du premier greffon (positive / négative)	

TABLE 6.1 – Variables explicatives testées pour la partie relative.

sultats préliminaires, tout en bénéficiant des bonnes propriétés des modèles paramétriques, nous avons choisi d'estimer le risque attendu dans le groupe contrôle des PG1 à l'aide d'un modèle à risques proportionnels (2.6) avec une fonction de risque de base constante par morceaux (2.10). Ce choix nous semblait cohérent cliniquement. En effet, en post-chirurgical immédiat, il y a surtout des échecs inhérents à la chirurgie et des échecs liés au non-démarrage de la fonction rénale, le plus souvent du fait de problèmes vasculaires ou techniques en per-opératoire (thrombose artérielle ou veineuse, rupture artérielle, infection du greffon, anévrisme mycotique). Ensuite, dans la première année, les patients peuvent présenter des épisodes de rejets aigus, des complications et/ou des infections potentiellement à l'origine d'échecs de greffe. C'est surtout après un an post-transplantation qu'apparaissent des complications chroniques conduisant à l'échec de la greffe (rejet chronique, toxicité chronique des immunosuppresseurs, fibrose interstitielle et atrophie tubulaire (FI/AT), récurrence de la maladie initiale, syndrome lymphoprolifératif, néoplasie ou pathologie cardiovasculaire).

Afin de déterminer le modèle optimal, nous avons testé plusieurs nombres de seuils (1 à 5)

et plusieurs valeurs de seuils (1, 2, 3, 6 et 9 mois, et 1, 2, 3, 5, 7 et 9 ans). Notre objectif était de modéliser le risque attendu de la manière la plus précise possible au détriment de la parcimonie (nombre de seuils). Notre choix de modèle s’est appuyé sur une approche graphique avec l’objectif de sélectionner le modèle s’ajustant le mieux à l’estimateur de Kaplan-Meier (sans variable explicative). Nous présentons sur la figure (6.1) les résultats obtenus avec les deux modèles s’ajustant le mieux respectivement à 2 et à 3 seuils.

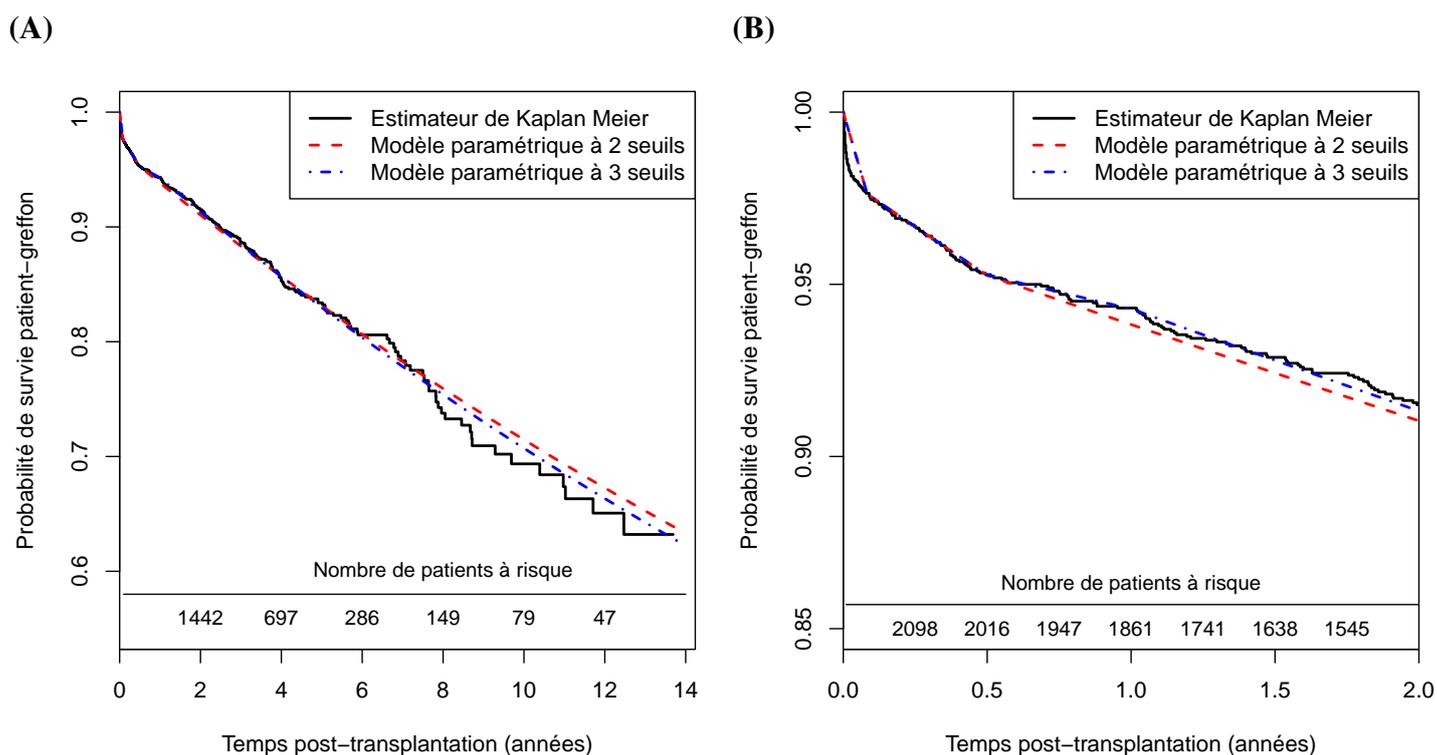


FIGURE 6.1 – (A) Estimations paramétriques et non-paramétriques de la survie patient-greffe des PG1 en fonction du temps post-transplantation (N = 2206) ; et (B) Zoom sur la période allant du jour de transplantation (J0) à 2 années post-transplantation.

Nous avons choisi le modèle à 3 seuils (1 mois, 6 mois, 1 an) car il s’ajustait mieux en début et en fin de suivi. Afin de conforter notre choix et de s’assurer de la cohérence clinique, nous avons réalisé une analyse descriptive des causes d’échec de greffe en fonction des intervalles de temps post-greffe ainsi définis. Ces résultats sont présentés dans le tableau (6.2). Dans le premier mois, 7 patients étaient décédés et 45 étaient retournés en dialyse essentiellement du fait de causes vasculaires. Entre 1 et 6 mois, 17 patients étaient décédés et 34 étaient retournés en dialyse avec cette fois des causes un peu plus hétérogènes (causes vasculaires mais aussi épisodes de

rejet aigu ou perte de fonction liée à un greffon de mauvaise qualité). A partir de 6 mois post-greffe, les causes aiguës vasculaires disparaissaient totalement et semblait s'installer une phase de stabilisation avec très peu d'événements ; les patients avec des problèmes hyperaigus et aigus étant déjà sortis et les complications chroniques n'étant pas encore symptomatiques. Seulement 6 patients étaient retournés en dialyse et 14 patients étaient décédés sur la période de 6 mois à 1 an. Enfin, de 1 an à 14 ans, 71 patients étaient décédés et 106 patients étaient retournés en dialyse principalement en raison de l'apparition d'une dysfonction chronique de leur greffon. Ainsi, les 4 intervalles définis par ce modèle à 3 seuils semblaient correspondre à 4 périodes que l'on pourrait classer en hyper-aiguë, aiguë, intermédiaire et chronique.

Type d'échec	Avant 1 mois (N = 2462) Effectif (%)		1 à 6 mois (N = 2395) Effectif (%)		6 mois à 1 an (N = 2249) Effectif (%)		Après 1 an (N = 2086) Effectif (%)	
Survenue d'un décès	7	(13)	17	(33)	14	(70)	71	(40)
Survenue d'un retour en dialyse	45	(87)	34	(67)	6	(30)	106	(60)
Etiologies des retours en dialyse								
- Cause vasculaire	29	(64)	5	(15)	0	(0)	1	(1)
- Rein non viable	4	(9)	5	(15)	0	(0)	0	(0)
- Cause urologique	2	(5)	1	(3)	0	(0)	1	(1)
- Infection du transplant	1	(2)	2	(6)	0	(0)	2	(2)
- Episode de rejet aigu	2	(5)	5	(15)	3	(49)	19	(17)
- Dysfonction liée à la mauvaise qualité du greffon	0	(0)	4	(11)	1	(17)	0	(0)
- Dysfonction chronique	0	(0)	0	(0)	0	(0)	56	(53)
- Récidive de la maladie	0	(0)	3	(9)	1	(17)	7	(7)
- Autres*	6	(13)	4	(11)	1	(17)	6	(6)
- Cause non déterminée	1	(2)	5	(15)	0	(0)	14	(13)

* Regroupe les causes suivantes : infarctus du myocarde, endocardite, leucémie, maladie des embolies de cholestérol, toxicité liée aux immunosuppresseurs, non compliance au traitement, syndrome hémorragique sous anticoagulants, choc septique, pneumopathie, troubles du rythme cardiaque

TABLE 6.2 – Survenue d'échec chez les PG1 en fonction du temps post-greffe.

En respectant les notations de l'équation 3.10, les paramètres α_1 , α_2 , α_3 et α_4 de la fonction de risque instantané attendu de base (sur les 4 intervalles respectifs) et le vecteur β^a des coefficients de régression des variables explicatives associées au risque attendu ont été estimés en maximisant la log-vraisemblance (2.12). Seuls les PG1 n'ayant pas de données manquantes pour l'ensemble des variables explicatives ont été conservés pour cette modélisation (N = 2206, 256 observations ont été supprimées du fait de données manquantes). Pour valider les résultats de cette estimation, nous les avons ensuite comparés avec ceux d'un modèle de Cox estimé chez

les seuls PG1.

La fonction de risque instantané en excès a également été estimée par un modèle à risques proportionnels avec une fonction de risque de base constante par morceaux (2.10) en respectant les mêmes intervalles que ceux de la partie attendue : avant 1 mois, 1 à 6 mois, 6 mois à 1 an, après 1 an. En respectant les notations de l'équation 3.10, les paramètres γ_1 , γ_2 , γ_3 et γ_4 de la fonction de risque instantané en excès de base (sur les 4 intervalles respectifs) et le vecteur β^c des coefficients de régression des variables explicatives associées au risque en excès ont été estimés en maximisant la log-vraisemblance (3.10). Seuls les PG2 sans données manquantes pour l'ensemble des variables explicatives ont été conservés pour cette modélisation (N = 556, 85 observations ont été supprimées du fait de données manquantes).

Le modèle de survie relative à risques additifs suppose que le risque d'échec des PG2 est supérieur à celui des PG1 quel que soit t . Dans notre cas, le modèle suppose cette hypothèse vraie à l'intérieur de chaque intervalle. En ajoutant certaines variables explicatives, le groupe des PG2 n'apparaissait pas plus à risque d'échec que le groupe des PG1 voire avec un défaut de risque. L'hypothèse d'un excès de risque n'étant pas respectée sur les 2 premiers intervalles, les coefficients du modèle n'ont pas pu être estimés correctement (problèmes de convergence). Ainsi, l'excès de risque des PG2 par rapport aux PG1 n'était pas suffisamment important pour rendre possible la réalisation d'un modèle à risques additifs. Une alternative à ce modèle, prévue dans les perspectives de travail, sera l'estimation d'un modèle à risques additifs en 2 morceaux avec un excès de risque sur un premier intervalle et un défaut de risque sur l'autre intervalle. A ce stade, nous avons décidé de nous tourner vers un modèle de survie relative à risques multiplicatifs qui ne fait pas l'hypothèse d'un risque observé supérieur au risque attendu, l'objectif cette fois étant de modéliser les différences d'effets des facteurs de risque entre les premières et les secondes transplantations.

6.2.4 Modèle paramétrique de survie relative à risques multiplicatifs

Le modèle à risques multiplicatifs suppose le risque d'échec observé dans le groupe d'intérêt (PG2) égal au produit d'un risque d'échec attendu estimé dans le groupe contrôle (PG1)

et d'un risque d'échec spécifique du groupe d'intérêt (3.11). Le risque attendu dans le groupe contrôle des PG1 ($N = 2206$) était le même que celui estimé pour le modèle à risques additifs. La fonction de risque instantané relatif a également été estimée par un modèle à risques proportionnels avec une fonction de risque de base constante par morceaux (3.15) en respectant les mêmes intervalles que ceux de la partie attendue : avant 1 mois, 1 à 6 mois, 6 mois à 1 an, après 1 an. En respectant les notations de l'équation 3.15, les paramètres $\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3$ et γ_4 de la fonction de risque instantané relatif de base et le vecteur β^r des coefficients de régression des variables explicatives associées au risque spécifique des PG2 ont été estimés en maximisant la log-vraisemblance (3.19).

Contrairement aux modèles de survie relative classiques basés sur les tables de mortalité (proposées à partir de registres exhaustifs), le risque attendu estimé ici ne pouvait pas raisonnablement être supposé constant étant donné que les paramètres étaient estimés à partir d'un échantillon de PG1. Pour prendre en compte cette variabilité associée au modèle attendu (3.1) dans l'estimation du modèle multiplicatif (3.11), nous avons utilisé une approche basée sur des simulations de Monte-Carlo associée à un ré-échantillonnage par bootstrap [256]. Pour chacune des B itérations ($b = 1, \dots, B$), cette procédure peut être divisée en 3 étapes :

- (i) Génération d'un vecteur de paramètres $\hat{\alpha}_{1,b}^*$ à $\hat{\alpha}_{4,b}^*$ et $\hat{\beta}_b^{a*}$ en s'appuyant sur une distribution normale multivariée par maximisation de la log-vraisemblance (2.12) et de la matrice Hésienne correspondante. Cette première étape permettait de prendre en compte la variance du risque attendu.
- (ii) Génération d'un échantillon de bootstrap de taille $n = 566$ à partir du groupe des PG2. Cette seconde étape permettait de prendre en compte la fluctuation d'échantillonnage.
- (iii) A partir de cet échantillon de bootstrap, la partie relative paramétrique était estimée en maximisant la log-vraisemblance (3.19) mais dans laquelle les paramètres simulés $\hat{\alpha}_{1,b}^*$ à $\hat{\alpha}_{4,b}^*$ et $\hat{\beta}_b^{a*}$ étaient utilisés à la place des paramètres $\hat{\alpha}_1$ à $\hat{\alpha}_4$ et $\hat{\beta}^a$. Les paramètres de la fonction de risque spécifique de base et les coefficients de régression de la partie relative ainsi obtenus sont notés respectivement $\hat{\gamma}_{1,b}$ à $\hat{\gamma}_{4,b}$ et $\hat{\beta}_b^r$.

Les moyennes, déviations standard et intervalles de confiance à 95% ont été calculés à partir

des B estimations des $\hat{\alpha}_{1,b}^*$ à $\hat{\alpha}_{4,b}^*$ et $\hat{\beta}_b^{a*}$. Une sélection des variables a été réalisée en univarié ($p < 0,20$) puis en multivarié à l'aide d'une procédure descendante ($p < 0,05$). L'hypothèse de proportionnalité des risques a été vérifiée pour chaque variable en évaluant le parallélisme des courbes $\log(H^r(t))$ en fonction de t dans chaque groupe. Pour les variables ne vérifiant pas la proportionnalité des risques, les points de changement de l'effet ont été déterminés graphiquement et les paramètres ont été estimés par une log-vraisemblance prenant en compte l'effet dépendant du temps. Les potentielles interactions n'ont pas été testées car si certaines étaient ressorties significatives, leur interprétation auraient été trop complexes.

6.2.5 Modèle semi-paramétrique de survie relative à risques multiplicatifs

Comme précédemment défini en section 6.2.4, nous avons fait l'hypothèse d'un risque d'échec observé égal au produit d'un risque d'échec attendu estimé dans le groupe contrôle (PG1) et d'un risque d'échec spécifique du groupe d'intérêt (PG2). Cependant, nous proposons ici de ne pas estimer les fonctions de risque de base attendu et relatif. Le vecteur des coefficients de régression β^a des variables explicatives associées au risque attendu (PG1) a été estimé en maximisant la log-vraisemblance partielle (2.18), sur la base le modèle de Cox estimé dans le chapitre 5. Les coefficients de régression β^r des variables explicatives associées au risque spécifique des PG2 ont été estimés par un modèle semi-paramétrique à risques proportionnels (3.12) en maximisant la log-vraisemblance partielle (3.21).

Comme pour le modèle paramétrique précédent, le risque attendu estimé ici ne pouvait pas raisonnablement être supposé constant dans la maximisation de la vraisemblance 3.20. Pour prendre en compte cette variabilité associée au modèle attendu dans l'estimation du modèle relatif, nous avons donc utilisé la même procédure de simulations de Monte-Carlo associée à un ré-échantillonnage par bootstrap [256]. Une première sélection des variables a été réalisée en univarié ($p < 0,20$) suivie d'une sélection en multivarié à l'aide d'une procédure descendante ($p < 0,05$). L'hypothèse de proportionnalité des risques a été vérifiée pour chaque variable en évaluant le parallélisme des courbes $\log(H^r(t))$ en fonction de t dans chaque groupe.

6.2.6 Modèle de Cox stratifié

Nous avons développé un modèle de Cox stratifié (2.19) en spécifiant le rang de greffe comme une strate ($k = a$ pour le groupe contrôle et $k = r$ pour le groupe d'intérêt) et en supposant le vecteur z_i de variables explicatives divisé en quatre sous-vecteurs : (i) un vecteur z_i^a de variables explicatives entrant uniquement dans le risque attendu (leurs valeurs valent 0 si $k = r$) ; (ii) un vecteur z_i^r de variables explicatives entrant uniquement dans le risque relatif (leurs valeurs valent 0 si $k = a$) ; (iii) un vecteur z_i^c de variables explicatives communes et avec le même effet dans les deux groupes ; et (iv) un vecteur z_i^d sous-vecteur des variables explicatives de z_i^c mais avec des effets différents.

Si on reprend l'équation (2.19), le modèle de Cox stratifié peut être ré-écrit :

$$h_k(t_i|z_i) = h_{k,0}(t_i) \exp(\beta^a z_i^a + \beta^c z_i^c + \beta^d z_i^d \delta_{ir} + \beta^r z_i^r) \quad \text{pour } k = a, r. \quad (6.1)$$

avec $\beta = (\beta^a, \beta^c, \beta^d, \beta^r)$ le vecteur des coefficients de régression et δ_{ir} égal à 1 pour l'individu i appartenant à la strate $k = r$ et 0 sinon.

Ainsi, on obtient :

- pour le groupe contrôle (PG1) : $h_a(t_i|z_i) = h_{a,0}(t_i) \exp(\beta^a z_i^a + \beta^c z_i^c)$
- et pour le groupe d'intérêt (PG2) : $h_r(t_i|z_i) = h_{r,0}(t_i) \exp(\beta^c z_i^c + \beta^d z_i^d + \beta^r z_i^r)$

Alors, $\exp(\beta^a)$ représente le RR associé aux variables spécifiques du groupe contrôle et $\exp(\beta^r)$ représente le RR associé aux variables spécifiques du groupe d'intérêt. Pour les variables prises en compte uniquement dans z^c (mais pas dans z^d), $\exp(\beta^c)$ représente le RR commun aux deux groupes. Pour les variables prises en compte à la fois dans les z^c et dans les z^d , le RR associé aux z^c équivaut à $\exp(\beta^c)$ dans le groupe contrôle et $\exp(\beta^c + \beta^d)$ dans le groupe d'intérêt. Ainsi, $\exp(\beta^d)$ représente un facteur de pondération entre le RR attendu estimé dans le groupe contrôle $\exp(\beta^c)$ et le RR relatif estimé dans le groupe d'intérêt $\exp(\beta^c) \times \exp(\beta^d)$. On retrouve ainsi le principe des modèles de survie relative à risques multiplicatifs qui ont pour objet de tester l'homogénéité des effets des facteurs de risque entre deux populations.

Le modèle de Cox stratifié a été estimé sur la base du modèle final de survie relative à risques multiplicatifs obtenu précédemment. L'hypothèse de proportionnalité des risques a été vérifiée pour chaque variable en évaluant le parallélisme des courbes $\log(H^r(t))$ en fonction de t dans chaque groupe et en testant les résidus de Schoenfeld [96].

6.2.7 Logiciel

L'ensemble des analyses statistiques a été réalisé en utilisant le logiciel R version 2.15.0 [257]. Le modèle semi-paramétrique de survie relative à risques multiplicatifs est proposé dans un package R `MRsurv` disponible sur le site de DIVAT (<http://www.divat.fr/fr/logiciel/mrsurv>). Le modèle de Cox stratifié a été réalisé en utilisant la fonction `coxph` et l'option `strata` du package R.

6.3 Résultats

6.3.1 Description des données

641 PG2 répondaient aux critères d'inclusion du groupe d'intérêt mais étant donné que 75 d'entre eux (11,7%) présentaient des données manquantes pour au moins une des variables utilisée pour estimer le risque attendu, seuls 566 PG2 ont été inclus. Le temps moyen de suivi des PG2 était de 3,1 années avec un maximum de 13,1 années. Pendant la période d'observation, 72 PG2 sont retournés en dialyse et 34 PG2 sont décédés. Nous avons identifié 2462 PG1 répondant aux critères d'inclusion. Cependant, 256 PG1 (10,3%) avec au moins une donnée manquante sur les variables prises en compte dans le risque attendu ont été exclus. Ainsi, le groupe contrôle était constitué de 2206 PG1. Le temps moyen de suivi des PG1 était de 3,4 ans avec un maximum de 13,7 ans. Pendant la période d'observation, 191 PG1 sont retournés en dialyse et 109 PG1 sont décédés.

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients du groupe d'étude (PG2) et des

patients du groupe contrôle (PG1) au moment de la transplantation sont résumées dans le tableau (6.3). Dans les 2 groupes, la majorité des patients avait reçu un greffon de donneur décédé

Caractéristiques	Total (N = 2772) Effectif (%)		PG1 (N = 2206) Effectif (%)		PG2 (N = 566) Effectif (%)		p-value
RELATIVES AU RECEVEUR							
Sexe masculin	1705	(61,5)	1362	(61,7)	343	(60,6)	0,6536
Age ≥ 55 ans	1175	(42,4)	994	(45,1)	181	(32,0)	* < 0,0001
Maladie initiale récidivante	906	(32,7)	666	(30,2)	240	(42,4)	* < 0,0001
Antécédent de diabète	306	(11,0)	269	(12,2)	37	(6,5)	* 0,0002
Antécédent d'hypertension artérielle	2263	(81,6)	1804	(81,8)	459	(81,1)	0,7545
Antécédent vasculaire	352	(12,7)	272	(12,3)	80	(14,1)	0,2804
Antécédent cardiaque	903	(32,6)	686	(31,1)	217	(38,3)	* 0,0012
Antécédent de dyslipémie	799	(28,8)	661	(30,0)	138	(24,4)	* 0,0104
Antécédent néoplasique	228	(8,2)	147	(6,7)	81	(14,3)	* < 0,0001
Antécédent d'hépatite B ou C	168	(6,1)	96	(4,4)	72	(12,7)	* < 0,0001
Indice de masse corporelle ≥ 30 kg·m ⁻²	263	(9,5)	235	(10,7)	28	(4,9)	* < 0,0001
PRA anti-class I positifs	706	(25,5)	355	(16,1)	351	(62,0)	* < 0,0001
PRA anti-class II positifs	733	(26,4)	319	(14,5)	414	(73,1)	* < 0,0001
RELATIVES AU DONNEUR							
Age ≥ 55 ans	1172	(42,3)	973	(44,1)	199	(35,2)	* 0,0002
Créatinine ≥ 133 μmol/l	342	(12,5)	279	(12,8)	63	(11,4)	0,3807
Sérologie EBV positive	2613	(94,3)	2087	(94,6)	526	(92,9)	0,1540
RELATIVES A LA TRANSPLANTATION							
Transplantation avant 2005	594	(21,4)	457	(20,7)	137	(24,2)	0,0806
Donneur décédé	2470	(89,1)	1940	(87,9)	530	(93,6)	* 0,0002
Incompatibilités HLA-A-B-DR > 4	365	(13,2)	326	(14,8)	39	(6,9)	* < 0,0001
Ischémie froide ≥ 24h	754	(27,2)	552	(25,0)	202	(35,7)	* < 0,0001
Traitement d'induction déplétant	1223	(44,1)	793	(35,9)	430	(76,0)	* < 0,0001
SPECIFIQUES 2NDE TRANSPLANTATION							
Temps de survie du premier greffon < 1 an	-	-	-	-	131	(24,1)	-
Temps d'attente avant retransplantation ≥ 3 ans	-	-	-	-	272	(49,8)	-
Transplantectomie du premier greffon	-	-	-	-	220	(38,9)	-

* p < 0,05 (Test du χ^2 d'indépendance)

TABLE 6.3 – Caractéristiques démographiques des patients le jour de la transplantation pour l'ensemble de la cohorte, et pour les PG1 et les PG2 séparément.

et les distributions du sexe du receveur étaient comparables. Cependant, les PG2 étaient significativement plus jeunes (32,0% de receveurs de plus de 55 ans) que les PG1 (45,1% de receveurs de plus de 55 ans, p < 0,0001) et leurs greffons provenaient également de donneurs plus jeunes (35,2% de donneurs de moins de 55 ans versus 44,1%, p = 0,0002). Les maladies initiales potentiellement récidivantes (42,4% versus 30,2%, p < 0,0001), les antécédents cardiaques (38,3% versus 31,1%, p = 0,0012), d'hépatite B ou C (12,7% versus 4,4%, p < 0,0001) et de néoplasie (14,3% versus 6,7%, p < 0,0001) étaient plus fréquents chez les PG2. Cependant, ils étaient moins nombreux à avoir un diabète (6,5% versus 12,2%, p = 0,0002) et à être obèses au moment

de la transplantation (4,9% versus 10,7%, $p < 0,0001$). Comparés aux PG1, les PG2 présentaient moins d'incompatibilités HLA-ABDR avec leur donneur (6,9% avec plus de 4 incompatibilités versus 14,8%, $p < 0,0001$) mais ils étaient plus nombreux à avoir une ischémie froide prolongée (35,7% avec plus de 24h versus 25,0%, $p < 0,0001$). Les PG2 étaient plus immunisés que les PG1 avec plus de PRA anti-classe I (62,0% versus 16,1%, $p < 0,0001$) et anti-classe II (73,1% versus 14,5%, $p < 0,0001$). Ils étaient plus nombreux à recevoir une induction potentiellement déplétante (76,0% versus 35,9%, $p < 0,0001$). Près de la moitié des PG2 a attendu au moins 3 ans avant de bénéficier d'une retransplantation. Seuls 38,9% des PG2 ont eu une transplanctomie de leur premier greffon et pour presque un quart d'entre eux, le premier greffon avait survécu moins de un an.

6.3.2 Modèle paramétrique de survie relative à risques multiplicatifs

Estimation du risque de base

L'estimation par maximum de vraisemblance (3.19) a permis de déterminer les valeurs des paramètres de la fonction de risque instantané relatif de base : $\hat{\gamma}_1 = 0,92$, $\hat{\gamma}_2 = 0,86$, $\hat{\gamma}_3 = 1,92$ et $\hat{\gamma}_4 = 1,29$. Ainsi, si on reprend la démonstration (3.16), le risque d'échec dans la population de référence avant 6 mois (femmes, < 55 ans, sans aucun antécédents, PRA anti-classe I ni anti-classe II négatifs, ...) semblait légèrement plus faible. Plus précisément, il était 8% plus faible dans les 30 premiers jours post-greffe et 14% plus faible entre 1 et 6 mois de suivi. Pour illustrer ce propos, nous avons représenté l'évolution de la fonction de risque instantané relatif de base en fonction du temps post-transplantation (figure 6.2). Si on regarde les intervalles de confiance, on ne pouvait pas conclure à des différences de risque d'échec significatives avant 6 mois. Le risque plus important des PG2 apparaissait après 6 mois (les intervalles de confiance ne comprennent pas la valeur 1) : la population de référence des PG2 présentait 1,9 fois plus de risque d'échec que la population de référence des PG1 entre 6 mois et 1 an de suivi. Ce risque était de 1,3 ensuite. Ce défaut de risque sur les deux premiers intervalles pourrait expliquer en partie pourquoi le modèle de survie relative à risques additifs n'était pas adapté.

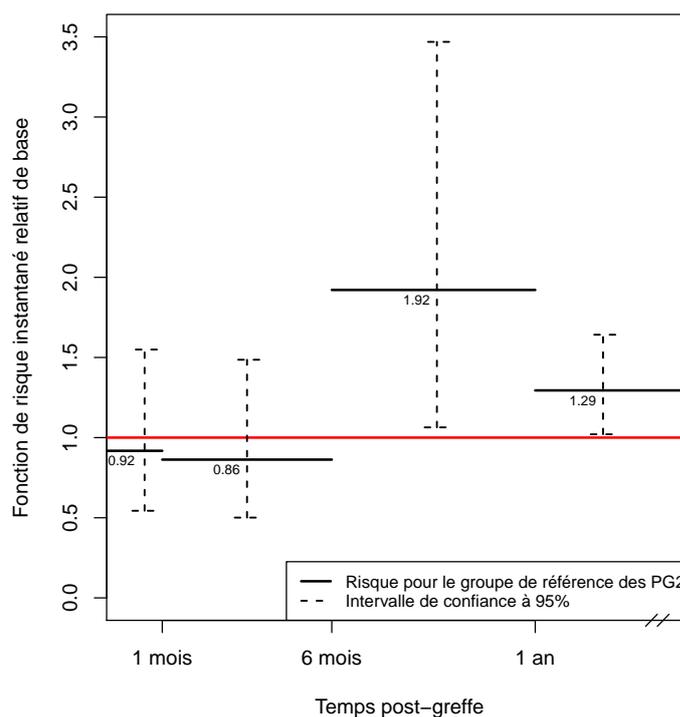


FIGURE 6.2 – Evolution de la fonction de risque instantané relatif de base selon le temps post-greffe (N = 566).

Analyses univariées

Les résultats des analyses univariées, présentés en annexe C, ont révélé que le RR lié à certaines variables explicatives était différent entre PG2 et PG1 ($p < 0,20$) incluant : le sexe du receveur, les antécédents cardiaques et les antécédents d'hépatite B/C, l'âge du donneur, la relation donneur/receveur, l'ischémie froide et le type de traitement d'induction. Nous n'avons pas montré de différences d'effet des PRA anti-classe I (RR = 1,05, $p = 0,8246$), des PRA anti-classe II (RR = 0,90, $p = 0,6568$), ni des incompatibilités HLA-ABDR (RR = 1,19, $p = 0,6609$) sur le risque d'échec entre les PG2 et les PG1. Les analyses univariées ont permis de montrer également plusieurs facteurs de risque potentiels d'échec de greffe chez les PG2 ($p < 0,20$) incluant : le sexe masculin du donneur (RR = 1,54, $p = 0,0452$), le temps de survie du premier greffon < 1 an (RR = 1,55, $p = 0,0386$) et le temps d'attente en dialyse > 3 ans (RR = 1,68, $p = 0,0128$). En revanche, nous n'avons pas pu montrer que la transplantectomie du premier greffon constituait un facteur lié au risque d'échec après retransplantation (RR = 1,11, $p = 0,5989$). L'analyse graphique ne permettait pas d'accepter la proportionnalité des risques pour certaines variables

qui ont donc été testées en prenant en compte l'effet dépendant du temps. Cependant nous ne détaillerons pas cette partie car aucune de ces variables n'est restée significative en multivarié.

Analyse multivariée

Les résultats du modèle multivarié final sont présentés dans le tableau (6.4). Afin de permettre une comparaison directe, les RR attendus estimés dans le groupe des PG1 par le modèle paramétrique de survie sont présentés dans les 3 premières colonnes du tableau et les RR relatifs estimés dans le groupe des PG2 par le modèle paramétrique de survie relative à risques multiplicatifs sont présentés dans les 3 dernières colonnes du tableau.

Le sexe du donneur et le temps d'attente avant retransplantation n'étaient pas pris en compte dans la partie attendue : le sexe du donneur n'était pas un facteur de risque significatif pour les PG1 et le temps d'attente avant retransplantation est par définition une variable spécifique des PG2. Ainsi, leur interprétation est identique à celle qui serait faite en termes de RR observé par un modèle de Cox chez les PG2. Plus précisément, on conclut que : (i) les PG2 ayant reçu un greffon de donneur homme avaient 1,6 fois plus de risques d'échec de greffe que les PG2 ayant reçu un greffon de femme ($p = 0,0443$) ; et (ii) les PG2 ayant attendu plus de 3 ans avant leur retransplantation avaient 2 fois plus de risques d'échec de greffe que les PG2 ayant attendu moins de 3 ans ($p = 0,0012$). On peut noter que ces résultats étaient cohérents avec ceux retrouvés par un modèle de Cox estimé chez les seuls PG2 (présentés en annexe B) : sexe masculin du donneur ($RR = 1,59$, $p = 0,0538$) et temps d'attente avant retransplantation > 3 ans ($RR = 2,36$, $p = 0,0004$).

L'analyse a montré également que trois facteurs semblaient avoir des effets différents chez les PG2 par rapport aux PG1. Il s'agit de l'âge du receveur, de l'âge du donneur et du type de donneur. Plus précisément, en supposant un RR identique chez les PG1 et les PG2, on attendait 1,5 fois plus de risque d'échec chez les PG2 âgés que chez les PG2 jeunes. Or, nous avons montré que ce RR était 1,6 fois plus important chez les PG2 que chez les PG1 ($p = 0,0387$). On peut en déduire que le risque d'échec chez les PG2 était 2,5 fois plus important chez les patients âgés que chez les patients jeunes. La démarche est la même pour les 2 autres variables.

	Modèle paramétrique Groupe des PG1			Modèle de survie relative Groupe des PG2		
	RR	[IC 95%]	p-value	RR	[IC 95%]	p-value
Variabiles entrant dans le risque attendu chez les PG1						
Maladie initiale (récidivante / non récidivante)	1,26	[0,97-1,62]	0,0775	-	-	-
Antécédent de diabète (positif / négatif)	1,37	[0,99-1,89]	0,0613	-	-	-
Antécédent d'hypertension artérielle (positif / négatif)	0,81	[0,59-1,10]	0,1721	-	-	-
Antécédent cardiaque (positif / négatif)	1,43	[1,13-1,81]	*0,0032	-	-	-
Antécédent vasculaire (positif / négatif)	1,12	[0,82-1,52]	0,4926	-	-	-
Antécédent de dyslipidémie (positif / négatif)	1,15	[0,89-1,48]	0,2887	-	-	-
Antécédent d'hépatite B ou C (positif / négatif)	0,87	[0,49-1,53]	0,6252	-	-	-
Antécédent de néoplasie (positif / négatif)	1,31	[0,88-1,94]	0,1789	-	-	-
Indice de masse corporelle (≥ 30 / < 30 kg,m-2)	1,63	[1,18-2,25]	*0,0029	-	-	-
PRA anti-classe I (positif / négatif)	1,47	[1,09-2,01]	*0,0128	-	-	-
PRA anti-classe II (positif / négatif)	1,11	[0,80-1,55]	0,5297	-	-	-
Sérologie EBV donneur (positive / négative)	1,89	[1,10-3,27]	0,0217	-	-	-
Nombre d'incompatibilités HLA (> 4 / ≤ 4)	1,32	[0,98-1,77]	0,0614	-	-	-
Traitement d'induction (déplétant / non déplétant)	0,82	[0,63-1,06]	0,1307	-	-	-
Temps d'ischémie froide (≥ 24 h / < 24 h)	1,33	[1,04-1,70]	*0,0240	-	-	-
Variabiles entrant dans les deux risques						
Période de transplantation (< 2005 / ≥ 2005)	1,36	[1,05-1,75]	*0,0183	1,27	[0,83-1,95]	0,2604
Sexe du receveur (homme / femme)	1,20	[0,93-1,55]	0,1561	0,68	[0,45-1,02]	0,0645
Age du receveur (≥ 55 ans / < 55 ans)	1,37	[1,04-1,81]	*0,0235	1,61	[1,03-2,52]	*0,0387
Age du donneur (≥ 55 ans / < 55 ans)	1,35	[1,04-1,76]	*0,0267	0,59	[0,37-0,95]	*0,0294
Type de donneur (décédé / vivant)	2,79	[1,52-5,13]	*0,0010	0,33	[0,12-0,91]	*0,0332
Variabiles entrant dans le risque relatif aux PG2						
Sexe du donneur (homme / femme)	-	-	-	1,57	[1,01-2,45]	*0,0443
Temps d'attente avant retransplantation (≥ 3 / < 3 ans)	-	-	-	2,06	[1,33-3,20]	*0,0012

* $p < 0,05$ (Test de Wald) PRA, panel reactive antibody ; EBV, Epstein-Barr virus ; HLA, human leukocyte antigen

TABLE 6.4 – Résultats du modèle paramétrique de survie relative à risques multiplicatifs. (i) Les trois premières colonnes montrent les résultats du modèle paramétrique de survie pour estimer l'échec attendu chez les PG1 (N = 2206). (ii) Les trois suivantes montrent les résultats du modèle paramétrique de survie relative à risques multiplicatifs, basé sur 540 PG2 (26 PG2 ont été exclus car ils présentaient une donnée manquante pour le temps d'attente avant retransplantation).

On attendait 1,4 fois plus de risque pour les PG2 avec un donneur âgé que pour les PG2 avec un donneur jeune. Or, nous avons montré que ce RR était 1,7 fois moins important chez les PG2 que chez les PG1 ($p = 0,0294$). Enfin, on attendait 2,8 fois plus de risque pour les PG2 avec un donneur décédé que pour les PG2 avec un donneur vivant. Or, nous avons montré que ce RR était 3 fois moins important chez les PG2 que chez les PG1 ($p = 0,0332$). Nous n'avons pas montré de différence significative d'effet lié au sexe du receveur (RR = 0,68, $p = 0,0645$) entre les PG1 et les PG2. Pour chacune des 3 variables avec des effets différents entre les PG1 et PG2, la pondération du RR attendu (PG1) par le RR relatif (PG2) permettait d'obtenir le RR observé chez les PG2. On peut noter que ces résultats étaient cohérents avec ceux retrouvés par un

modèle de Cox estimé chez les seuls PG2 (annexe B) : âge du receveur (RR = 2,14, $p = 0,0036$), âge du donneur (RR = 0,82, $p = 0,4651$) et type de donneur (RR = 1,01, $p = 0,9935$).

6.3.3 Modèle semi-paramétrique de survie relative à risques multiplicatifs

Les résultats du modèle multivarié final sont présentés dans le tableau (6.5). Pour permettre la comparabilité des deux approches, nous avons repris le modèle présenté dans le tableau (6.4) sans reprendre la stratégie de sélection univariée puis multivariée des variables explicatives. La variable type de donneur n'étant pas une variable forcée, elle a été retiré des variables entrant dans les deux risques car elle n'apparaissait pas significative.

Avec ce modèle, nous avons estimé que : (i) les PG2 ayant reçu un greffon de donneur homme avaient 1,5 fois plus de risques d'échec de greffe que les PG2 ayant reçu un greffon de femme ($p = 0,0320$) ; et (ii) les PG2 ayant attendu plus de 3 ans en dialyse avant leur retransplantation avaient 1,9 fois plus de risques d'échec de greffe que les PG2 ayant bénéficié d'une retransplantation avant 3 ans ($p < 0,0001$). On peut noter que ces résultats étaient cohérents avec ceux du modèle paramétrique de survie relative à risques multiplicatifs (tableau 6.4) présenté précédemment.

A l'inverse, l'effet de l'âge du receveur et de l'âge du donneur semblaient significativement différents entre les PG1 et les PG2 ($p < 0,05$). Plus précisément, en supposant un effet identique de l'âge du receveur entre PG1 et PG2 et en regardant le RR attendu estimé chez les PG1, on attendait 1,4 fois ($p = 0,0204$) plus de risques d'échec chez les PG2 âgés que chez les PG2 jeunes. Or, le modèle de survie relative a permis de montrer que le RR lié à l'âge du receveur était 1,6 fois plus important chez les PG2 que chez les PG1 ($p = 0,0480$). De la même façon, nous avons montré que l'effet lié à un donneur âgé de plus de 55 ans était presque 2 fois moins important chez les PG2 que chez les PG1 ($p = 0,0440$) alors que l'âge du donneur était un facteur de risque significatif chez les PG1 (RR = 1,34, $p = 0,0313$). Nous n'avons pas montré de différences d'effet lié au sexe de receveur entre les PG1 et les PG2 ($p = 0,0720$) et contrairement au modèle paramétrique de survie relative à risques multiplicatifs, nous n'avons pas montré de différences d'effet lié au type de donneur (décédé ou vivant) entre les PG1 et les PG2.

	Modèle de Cox Groupe des PG1			Modèle de survie relative Groupe des PG2		
	RR	[IC 95%]	p-value	RR	[IC 95%]	p-value
Variables entrant dans le risque attendu chez les PG1						
Maladie initiale (récurrente / non récurrente)	1,24	[0,96-1,59]	0,0987	-	-	-
Antécédent de diabète (positif / négatif)	1,34	[0,96-1,85]	0,0819	-	-	-
Antécédent d'hypertension artérielle (positif / négatif)	0,77	[0,57-1,05]	0,0986	-	-	-
Antécédent cardiaque (positif / négatif)	1,41	[1,11-1,79]	*0,0051	-	-	-
Antécédent vasculaire (positif / négatif)	1,10	[0,81-1,51]	0,5351	-	-	-
Antécédent de dyslipidémie (positif / négatif)	1,12	[0,87-1,45]	0,3828	-	-	-
Antécédent d'hépatite B ou C (positif / négatif)	0,82	[0,45-1,47]	0,4969	-	-	-
Antécédent de néoplasie (positif / négatif)	1,25	[0,84-1,86]	0,2698	-	-	-
Indice de masse corporelle (≥ 30 / < 30 kg,m-2)	1,58	[1,12-2,14]	*0,0084	-	-	-
PRA anti-classe I (positif / négatif)	1,45	[1,07-1,97]	*0,0182	-	-	-
PRA anti-classe II (positif / négatif)	1,09	[0,78-1,52]	0,6299	-	-	-
Type de donneur (décédé / vivant)	2,50	[1,41-4,43]	*0,0016	-	-	-
Sérologie EBV donneur (positive / négative)	1,65	[0,98-2,78]	0,0606	-	-	-
Nombre d'incompatibilités HLA (> 4 / ≤ 4)	1,30	[0,97-1,76]	0,0824	-	-	-
Traitement d'induction (déplétant / non déplétant)	0,79	[0,60-1,05]	0,1091	-	-	-
Temps d'ischémie froide (≥ 24 h / < 24 h)	1,29	[1,01-1,66]	*0,0441	-	-	-
Variables entrant dans les deux risques						
Période de transplantation (< 2005 / ≥ 2005)	1,33	[0,97-1,82]	0,0693	0,97	[0,55-1,74]	0,9360
Sexe du receveur (homme / femme)	1,17	[0,91-1,51]	0,2186	0,61	[0,38-1,05]	0,0720
Age du receveur (≥ 55 ans / < 55 ans)	1,39	[1,05-1,83]	*0,0204	1,65	[1,01-2,72]	*0,0480
Age du donneur (≥ 55 ans / < 55 ans)	1,34	[1,03-1,74]	*0,0313	0,59	[0,33-0,99]	*0,0440
Variables entrant dans le risque relatif aux PG2						
Sexe du donneur (homme / femme)	-	-	-	1,53	[1,03-2,48]	*0,0320
Temps d'attente avant retransplantation (≥ 3 / < 3 ans)	-	-	-	1,92	[1,22-3,00]	* $< 0,0001$

* p < 0,05 (Test de Wald) PRA, panel reactive antibody ; EBV, Epstein-Barr virus ; HLA, human leukocyte antigen

TABLE 6.5 – Résultats du modèle semi-paramétrique de survie relative à risques multiplicatifs. (i) Les trois premières colonnes montrent les résultats du modèle de Cox model multivarié permettant d'estimer le risque attendu dans le groupe contrôle des PG1 (N = 2206). (ii) Les trois colonnes suivantes montrent les résultats du modèle semi-paramétrique de survie relative à risques multiplicatifs, basé sur 540 PG2 (26 PG2 ont été exclus car ils présentaient une donnée manquante pour le temps d'attente avant retransplantation).

6.3.4 Modèle de Cox stratifié

Le modèle de Cox stratifié a été estimé sur les mêmes variables que celles utilisées pour l'estimation du modèle semi-paramétrique de survie relative à risques multiplicatifs. Les résultats de ce modèle sont présentés dans le tableau (6.6). Les RR estimés et leurs intervalles de confiance à 95% étaient proches de ceux obtenus avec le modèle semi-paramétrique de survie relative. En effet, comme dans le précédent modèle, nous avons estimé un risque d'échec de greffe 2 fois plus important pour les PG2 ayant attendu plus de 3 ans en dialyse avant leur retransplantation

par rapport à ceux ayant attendu moins de 3 ans ($p = 0,0019$). L'effet de l'âge du donneur a été trouvé proche de celui estimé avec le modèle de survie relative, cependant il n'a pas été montré significatif ($HR = 1,51$, $p = 0,0674$).

Les effets associés à la période de transplantation, le sexe et l'âge du receveur et l'âge du donneur étaient également concordants avec ceux obtenus par le modèle de survie relative, avec des estimations et des intervalles de confiance à 95% proches de ceux obtenus en survie relative pour les quatre variables. Cependant, à l'inverse du modèle précédent, les effets de l'âge du receveur et de l'âge du donneur n'ont pas été montrés significativement différents entre les deux groupes.

	Strate des PG1			Strate des PG2		
	RR	[IC 95%]	p-value	RR	[IC 95%]	p-value
Variabiles entrant dans les z^a seulement						
Maladie initiale (récurrente / non récurrente)	1,12	[0,90-1,39]	0,3031	-	-	-
Antécédent de diabète (positif / négatif)	1,28	[0,95-1,72]	0,1001	-	-	-
Antécédent d'hypertension artérielle (positif / négatif)	0,88	[0,68-1,14]	0,3270	-	-	-
Antécédent cardiaque (positif / négatif)	1,35	[1,10-1,66]	*0,0042	-	-	-
Antécédent vasculaire (positif / négatif)	1,11	[0,85-1,47]	0,4433	-	-	-
Antécédent de dyslipidémie (positif / négatif)	1,19	[0,95-1,49]	0,1263	-	-	-
Antécédent d'hépatite B ou C (positif / négatif)	0,97	[0,65-1,46]	0,9091	-	-	-
Antécédent de néoplasie (positif / négatif)	1,21	[0,87-1,67]	0,2646	-	-	-
Indice de masse corporelle (≥ 30 / < 30 kg.m-2)	1,54	[1,13-2,08]	*0,0057	-	-	-
PRA anti-classe I (positif / négatif)	1,39	[1,07-1,82]	*0,0153	-	-	-
PRA anti-classe II (positif / négatif)	0,98	[0,73-1,31]	0,8857	-	-	-
Type de donneur (décédé / vivant)	2,06	[1,27-3,36]	*0,0036	-	-	-
Sérologie EBV donneur (positive / négative)	1,65	[1,07-2,54]	*0,0235	-	-	-
Nombre d'incompatibilités HLA (> 4 / ≤ 4)	1,33	[1,01-1,75]	*0,0397	-	-	-
Traitement d'induction (déplétant / non déplétant)	0,88	[0,70-1,11]	0,2742	-	-	-
Temps d'ischémie froide (≥ 24 h / < 24 h)	1,20	[0,97-1,49]	0,0894	-	-	-
Variabiles entrant dans les z^c and z^d						
Période de transplantation (< 2005 / ≥ 2005)	1,42	[1,09-1,86]	*0,0099	0,94	[0,54-1,64]	0,8295
Sexe du receveur (homme / femme)	1,17	[0,91-1,50]	0,2200	0,63	[0,40-1,02]	0,0581
Age du receveur (≥ 55 ans / < 55 ans)	1,36	[1,03-1,78]	*0,0274	1,60	[0,95-2,72]	0,0785
Age du donneur (≥ 55 ans / < 55 ans)	1,36	[1,04-1,77]	*0,0238	0,60	[0,35-1,05]	0,0725
Variabiles entrant dans les z^f seulement						
Sexe du donneur (homme / femme)	-	-	-	1,51	[0,97-2,36]	0,0674
Temps d'attente avant retransplantation (≥ 3 / < 3 ans)	-	-	-	1,99	[1,29-3,07]	*0,0019

* $p < 0,05$ (Test de Wald) PRA, panel reactive antibody ; EBV, Epstein-Barr virus ; HLA, human leukocyte antigen

TABLE 6.6 – Résultats du modèle de Cox stratifié basé sur 2746 patients avec 2206 PG1 et 540 PG2 (26 PG2 ont été exclus car ils présentaient une donnée manquante pour le temps d'attente avant retransplantation).

6.3.5 Analyses supplémentaires

Parmi les 2206 PG1 répondant aux critères d'inclusion, 37 patients étaient également pris en compte dans les PG2 car ils avaient bénéficié de deux transplantations dans les centres de DIVAT au cours de la période d'observation. Ces 37 patients inclus dans les deux cohortes, représentaient 2% des PG1 et 7% des PG2. Considérant le large nombre de variables d'ajustement, il nous a semblé acceptable de supposer l'indépendance conditionnelle des deux transplantations d'un même individu. Nous n'avons pas exclu ces 37 patients pour constituer le groupe des PG1 car cela aurait réduit la représentativité des deux groupes, en supprimant les PG1 avec un retour rapide en dialyse, ce qui aurait entraîné une surestimation de leur la survie du greffon. Afin de valider notre hypothèse d'indépendance, nous avons estimé un modèle de fragilité [258] basé sur ces 37 patients, en supposant que le terme de fragilité commun aux deux greffes d'un même patient suivait une distribution Gamma (2,27). La variance du paramètre de fragilité a été estimée à 5.10^{-9} ($p = 0,9948$). Il n'a donc pas été possible de mettre en évidence de dépendance entre les deux transplantations d'un même individu. Cependant, ce résultat pouvait être lié à la faible puissance statistique du modèle de fragilité (peu d'individus). Afin de s'assurer de sa robustesse, nous avons ré-estimé les modèles après l'exclusion des 37 PG2 également inclus dans les PG1. Les résultats de ces analyses supplémentaires sont présentés en annexe D : (i) le tableau (D.1) pour le modèle paramétrique de survie relative ; (ii) le tableau (D.2) pour le modèle semi-paramétrique de survie relative ; et (iii) le tableau (D.3) pour le modèle de Cox stratifié. Ainsi, nous avons montré que les résultats étaient robustes pour les trois approches.

6.4 Discussion

Si les survies des premières et secondes transplantations rénales ont souvent été comparées, à notre connaissance, aucune étude ne s'est intéressée à comparer l'effet des facteurs de risque sur le risque d'échec de greffe entre les deux groupes. Or, compte tenu de la pénurie de greffons disponibles, la compréhension des facteurs de risque liées à l'évolution à long terme des PG2 par rapport aux PG1 est essentielle afin d'identifier les patients susceptibles d'en tirer le meilleur

bénéfice (bien que l'indication de la transplantation ne se limite pas à ces facteurs, ce qui ne serait pas éthiquement justifié).

L'absence de littérature concernant cette question peut-être expliquée en partie par les difficultés méthodologiques inhérente à ce type de comparaison. En effet, les modèles classiquement utilisés dans la littérature pour étudier les facteurs de risque liés au devenir des secondes transplantations sont généralement basés sur le modèle de Cox. Il est possible d'utiliser un modèle de Cox pour évaluer les différences d'effet des facteurs de risque en introduisant des interactions. Cependant, cette approche présente deux limites importantes. La première limite est que ce type de modèle impliquerait de tester les interactions entre toutes les variables testées et le rang de greffe, cela augmenterait considérablement le nombre de paramètres estimés et rendrait difficile les interprétations du modèle. La seconde limite, et certainement la plus importante dans notre contexte, est que seules les variables communes aux deux groupes pourraient être prises en compte, ce qui exclut les variables explicatives spécifiques des secondes transplantations. Or, il a été montré que certaines de ces variables spécifiques sont liées au devenir des secondes transplantations : il s'agit notamment de la transplantectomie du premier greffon [73, 205, 227, 228], la durée de survie du premier greffon [52, 71, 73, 187, 201] ou encore le temps d'attente en dialyse avant la retransplantation [73, 80, 201].

Dans cette étude, nous avons utilisé différentes stratégies permettant de dépasser ces limites : un modèle de survie relative à risques multiplicatifs (paramétrique et semi-paramétrique) et un modèle de Cox stratifié sur le rang de greffe. Les modèles de survie relative permettent de s'amender des contraintes sus-citées en corrigeant la survie observée dans le groupe d'intérêt par la survie attendue dans un groupe contrôle.

Nous avons d'abord estimé le modèle selon une approche paramétrique en choisissant des fonctions de risque de base (attendu et relatif) constantes par morceaux. Cependant, l'inconvénient de ce modèle paramétrique est qu'il était peu flexible. Nous avons alors choisi de ré-estimer le modèle en nous basant sur la vraisemblance partielle : le risque attendu a été estimé dans le groupe des PG1 par un modèle de Cox. Ensuite le risque relatif a été estimé dans le groupe des PG2 par l'adaptation du modèle semi-paramétrique de survie relative à risques multiplicatifs. Cette approche permettait de comparer l'effet des facteurs de risque entre les deux groupes

sans faire l'hypothèse d'une fonction de risque de base particulière. Pour prendre en compte la variabilité associée à l'estimation du risque attendu, pour les deux approches, paramétrique et semi-paramétrique, de survie relative à risques multiplicatifs, nous avons utilisé une simulation de Monte-Carlo associée à un ré-échantillonnage par bootstrap. Nous avons proposé un package R, mis en ligne sur le site de DIVAT qui permet une utilisation facile du modèle semi-paramétrique de survie relative.

Nous avons également montré que l'utilisation d'un modèle de Cox stratifié sur le rang de greffe était une alternative intéressante dans ce contexte puisque ce modèle pouvait permettre de prendre en compte les variables spécifiques des secondes transplantations en modélisant un sous-vecteur de variables explicatives entrant uniquement dans le risque relatif. Dans ce modèle, certaines variables explicatives entraient également uniquement dans le risque attendu et d'autres variables dans les deux risques avec des effets communs ou différents. La limite de ce modèle est que contrairement au modèle de survie relative, il supposait de connaître a priori les variables explicatives potentiellement applicables aux deux risques, à moins de tester un très grand nombre de modèles et d'interactions. En effet, si les variables explicative spécifique des PG1 (ou des PG2) sont a priori cliniquement définies, celles entrant dans les deux risques avec des effets communs ou différents n'étaient pas connues a priori. De plus, le modèle de Cox stratifié n'est envisageable que lorsque le temps d'apparition d'un événement unique est étudié, contrairement à l'approche relative où le risque attendu peut-être obtenu par n'importe quelle approche comme les modèles à risques compétitifs ou les modèles multi-états si besoin. Il ne sera donc pas possible de l'estimer en présence d'événements en compétition (tel que ce sera le cas dans la seconde application présentée dans ce manuscrit). En revanche, le modèle de Cox stratifié présentait l'avantage d'être estimé assez facilement par la vraisemblance partielle et le calcul des variances était direct.

Les résultats des différentes approches étaient concordants mais avec globalement des variances plus petites pour les modèles de survie relative à risques multiplicatifs (paramétriques et semi-paramétriques) que pour le modèle de Cox stratifié. Quelle que soit l'approche choisie, les résultats des trois stratégies ont montré que chez les PG2, le sexe masculin du donneur et une longue attente en dialyse avant la retransplantation (plus de 3 ans) étaient des facteurs de risque spécifiques des secondes transplantations : le sexe du donneur n'était pas significativement associé au

risque d'échec de greffe chez les PG1 et le temps avant retransplantation était par définition une variable spécifique des PG2. Ces deux variables n'étaient pas prises en compte dans l'estimation de la fonction de risque attendu, c'est pourquoi leur interprétation est relativement aisée, identique à celle qui serait faite à partir d'un modèle de Cox. Ces résultats étaient d'ailleurs cohérents avec ceux retrouvés par un modèle de Cox estimé chez les seuls PG2. Une attention plus particulière devrait donc être accordée à ces paramètres lors des secondes transplantations.

Les résultats des trois stratégies d'analyse ont également montré que deux variables explicatives semblaient avoir des effets différents chez les PG2 par rapport aux PG1. Plus précisément, nous avons montré pour la première fois que l'effet délétère lié à un âge élevé du receveur (plus de 55 ans) semblait potentialisé chez les PG2 par rapport aux PG1. L'explication clinique la plus probable est le cumul de l'effet des facteurs de risque chez les PG2, notamment du fait de l'exposition prolongée à une charge immunosuppressive majeure au cours de la première transplantation. Mais on peut suspecter également d'autres facteurs potentiellement augmentés chez les PG2 tels que les pathologies carcinologiques, cardiovasculaires ou infectieuses. D'un point de vue clinique, ce résultat pourrait indiquer que les cliniciens doivent faire particulièrement attention à l'âge du receveur lorsqu'ils sont confrontés à une seconde transplantation. Également pour la première fois à notre connaissance, nous avons montré avec les trois stratégies une atténuation de l'effet délétère lié à un âge élevé du donneur (plus de 55 ans) chez les PG2 par rapport aux PG1. Deux explications cliniques sont envisageables. La première serait un biais de sélection indiquant que seuls les greffons de donneurs de très bonne qualité (pas de diabète, d'HTA ni de maladie cardiovasculaire) seraient proposés aux PG2 car ce groupe est déjà potentiellement plus à risque, alors que des greffons provenant de donneurs de moins bonne qualité seraient acceptés pour les PG1. Pour confirmer cette hypothèse, il serait intéressant de prendre en compte cette qualité du donneur dans nos modèles, cependant cette information n'est pas disponible aujourd'hui dans notre base de donnée. La seconde hypothèse serait une plus forte immunisation non-HLA chez les PG2 qui prendrait le pas sur tous les autres facteurs en gommant leurs effets, entraînant plus d'échecs de greffe liés à l'immunisation et moins d'échecs de greffe liés aux autres causes non-immunologiques, notamment la qualité du greffon (poids du greffon, quantité de néphrons, âge et type de donneur, etc). Concernant l'immunisation, on peut noter que contrairement à ce qu'on pouvait attendre, nous n'avons pas montré d'effet différent

de l'immunisation anti-HLA (PRA anti-classe I et anti-classe II) chez les PG2 par rapport aux PG1 quel que soit le modèle employé, alors que ce paramètre est particulièrement étudié lors d'une retransplantation.

Enfin, seuls les résultats du modèle paramétrique de survie relative à risque multiplicatif ont montré un effet différent de la relation entre donneur et receveur selon le rang de greffe. Plus précisément, ce modèle a montré une atténuation de l'effet délétère lié à un donneur décédé chez les PG2 par rapport aux PG1. Les explications cliniques possibles rejoignent celles soulevées devant l'atténuation de l'effet de l'âge du donneur : (i) seuls les greffons de donneurs de très bonne qualité seraient proposés aux PG2 en présence d'un donneur décédé ; (ii) les échecs de greffe en seconde transplantation seraient plus liés à l'immunisation non anti-HLA et moins aux autres causes non-immunologiques telles que le type de donneur. Des explications statistiques concernant la significativité du RR relatif du type de donneur uniquement dans le modèle paramétrique (et pas dans les deux modèles semi-paramétriques) ne sont pas évidentes à postuler.

Sur un plan plus statistique, un des avantages notables des modèles de survie relative est qu'ils permettent de prendre en compte des variables spécifiques du groupe d'intérêt contrairement au modèle classique de Cox qui impose d'avoir des variables communes aux groupes comparés. Nous avons montré que le modèle de Cox stratifié pouvait également permettre de prendre en compte les variables spécifiques des secondes transplantations, à la condition de connaître a priori les variables explicatives applicables aux deux risques attendu et relatif. Les modèles de survie relative estimés dans ce travail ont nécessité de modéliser le risque attendu à partir d'un groupe contrôle. Ce choix, s'il constitue une originalité de ce travail, présente néanmoins l'inconvénient d'ajouter une part d'hypothèse contrairement aux modèles classiquement utilisés en survie relative qui s'appuient sur des tables de mortalité. A l'inverse, l'avantage de modéliser le risque attendu est qu'il est possible de prendre en compte des événements en compétition pour l'estimer, ce que ne permet pas le modèle de Cox stratifié. Le modèle paramétrique de survie relative a permis d'appréhender l'évolution des risques de base mais en augmentant encore le nombre de paramètres estimés. Le modèle semi-paramétrique de survie relative a permis une stratégie de modélisation directe mais a nécessité comme le précédent une procédure complexe d'estimation des paramètres et de leurs variances alors qu'avec le modèle de Cox stratifié ils

étaient aisément calculés.

Nous avons illustré l'avantage de ces approches alternatives avec la problématique des secondes transplantations rénales mais il nous semble qu'elles pourraient être utiles dans bon nombre d'autres applications cliniques et épidémiologiques. L'objectif des modèles présentés dans cette étude n'était pas de remplacer les modèles de survie traditionnels, mais plutôt de proposer une alternative intéressante quand l'objectif de l'étude est de comparer l'effet des facteurs de risque entre deux populations et que l'ajustement sur des facteurs spécifiques d'une des populations est susceptible d'apporter une meilleure approche du risque.

Comme souvent dans les études observationnelles, certaines limites de notre étude sont à signaler : (i) Tous les modèles présentés pourraient être généralisés avec des variables explicatives dépendantes du temps en adaptant les fonctions de vraisemblance proposées par Therneau et Grambsch [98] (chapter 5, pages 111-115). (ii) L'hypothèse d'indépendance entre les deux transplantations d'un même individu (concernait 37 patients) a été admise dans tous les modèles sur la base du résultat de l'analyse de fragilité. Cependant, le non-rejet de cette hypothèse d'indépendance pouvait être lié à la faible puissance du test. Pour s'assurer de la robustesse de nos résultats, nous avons ré-estimé l'ensemble des modèles après exclusion des 37 PG2 également inclus dans les PG1 (annexe D). (iii) De plus, il est nécessaire de vérifier la validité de l'ajustement du modèle semi-paramétrique de survie relative, en particulier concernant l'hypothèse de proportionnalité des risques.

6.5 Conclusion

Les trois stratégies proposées constituent des approches originales pour comparer l'effet des facteurs de risque entre deux populations. Nous les avons appliquées à la problématique des secondes transplantations en modélisant pour la première fois le risque d'échec attendu à partir d'un groupe contrôle de premières transplantations. Cette approche est innovante dans le domaine de la recherche clinique en transplantation. Les modèles présentés apportent une amélioration par rapport aux modèles classiques de survie en permettant l'ajustement sur des variables

spécifiques. A partir d'une large cohorte de PG2, nous avons montré pour la première fois l'existence de facteurs de risque spécifiques des secondes transplantations et des différences d'effet de variables entre les premières et les secondes transplantations rénales. Ces résultats pourraient contribuer à une mieux identifier les patients susceptibles de tirer les meilleurs bénéfices d'une seconde transplantation. Ils pourraient également inciter à une utilisation de ces nouvelles approches à d'autres champs d'applications en recherche clinique.

6.6 Publication

Trébern-Launay et al. *BMC Medical Research Methodology* 2013, **13**:102
<http://www.biomedcentral.com/1471-2288/13/102>



RESEARCH ARTICLE

Open Access

Comparison of the risk factors effects between two populations: two alternative approaches illustrated by the analysis of first and second kidney transplant recipients

Katy Trébern-Launay^{1,2}, Magali Giral², Jacques Dantal² and Yohann Foucher^{1*}

Abstract

Background: Whereas the prognosis of second kidney transplant recipients (STR) compared to the first ones has been frequently analyzed, no study has addressed the issue of comparing the risk factor effects on graft failure between both groups.

Methods: Here, we propose two alternative strategies to study the heterogeneity of risk factors between two groups of patients: (i) a multiplicative-regression model for relative survival (MRS) and (ii) a stratified Cox model (SCM) specifying the graft rank as strata and assuming subvectors of the explicatives variables. These developments were motivated by the analysis of factors associated with time to graft failure (return-to-dialysis or patient death) in second kidney transplant recipients (STR) compared to the first ones. Estimation of the parameters was based on partial likelihood maximization. Monte-Carlo simulations associated with bootstrap re-sampling was performed to calculate the standard deviations for the MRS.

Results: We demonstrate, for the first time in renal transplantation, that: (i) male donor gender is a specific risk factor for STR, (ii) the adverse effect of recipient age is enhanced for STR and (iii) the graft failure risk related to donor age is attenuated for STR.

Conclusion: While the traditional Cox model did not provide original results based on the renal transplantation literature, the proposed relative and stratified models revealed new findings that are useful for clinicians. These methodologies may be of interest in other medical fields when the principal objective is the comparison of risk factors between two populations.

Background

In patients facing a first allograft loss, repeat kidney transplantation provides a better chance for both long-term survival and quality of life than a return to dialysis [1,2]. The prognosis of second kidney transplant recipients (STR) compared to first kidney transplant recipients (FTR) has been frequently studied. The older literature tends to conclude that STR have a worse prognosis than FTR [3,4]. However, recent analyses with adjustments

for confounding factors have challenged this generally accepted idea [5,6], with the exception of one study [7]. By modelling the time-dependent hazard between FTR and STR, we recently demonstrated that STR have a higher risk of graft failure than FTR, but this excess risk appears several years after transplantation [8]. According to this literature, one can accept that the excess risk for STR compared to FTR is negligible considering the improvements in life expectancy and quality of life compared to dialysis therapy. Nevertheless, as the demand for kidney transplants largely exceeds the supply [9], it is necessary to evaluate the differences in risk factors between STR and FTR so as to improve graft allocation.

*Correspondence: yohann.foucher@univ-nantes.fr

¹Department of Biostatistics EA 4275, Clinical Research and Subjective Measures in Health Sciences, University of Nantes, 1 rue Gaston Veil, Nantes 44035, France

Full list of author information is available at the end of the article



For this purpose, traditional survival models can be used by merging STR and FTR. Nevertheless, one can notice two important limitations of these traditional approaches. Firstly, the comparisons of risk factors between both groups would imply testing all the interactions with the graft rank. Secondly, STR-specific explicative variables (survival time of the first transplant, transplantectomy or time in dialysis before re-transplantation) cannot be included despite the knowledge that their use would improve risk evaluation [5,6,10,11].

To overcome these limits, in this paper we propose two alternative strategies. The first one is an adaptation of a multiplicative-regression model for relative survival (MRS). This type of relative approach is often used to study the net survival of patients with cancer, i.e. the survival of patients if the only cause of death is related to the disease [12-17]. The principle of such additive-regression models is to introduce expected mortality rates by using life tables adjusted for gender, age and calendar year. Still using life tables, Andersen et al. [18] proposed a multiplicative-regression model. To our knowledge, the development of such methodology to endpoints other than mortality and with a reference group without a life time, has never been explored.

Moreover, we propose a second method by adapting a stratified Cox model (SCM) specifying the graft rank as strata and assuming a vector of explicative variables decomposed into subvectors of variables that enter either in the reference hazard only, or in the relative hazard only, or in both groups but with common or separate effects.

Methods

Study population

Second transplant recipients (STR) constituted the relative group of interest. Recipients older than 18 years at the date of transplantation between 1996 and 2010 were selected from the French DIVAT (Données Informatisées et VALidées en Transplantation - www.divat.fr/en) multicentric prospective cohort [19]. Codes were used to assure donor and recipient anonymity and blind assay. The 'Comité National Informatique et Liberté' approved the study (N° CNIL 891735) and written informed consent was obtained from the participants. Only recipients with a maintenance therapy with calcineurin inhibitors, mammalian target of rapamycin inhibitors or belatacept, in addition to mycophenolic acid and steroids, were included. Simultaneous transplantations were excluded. Recipients with at least one missing data for all the variables taken into account in the expected hazard were excluded. The same criteria were applied to the reference group composed of first transplant recipients (FTR). The principal outcome was the time between transplantation and graft failure, which was the first event between return to dialysis and patient death with a functioning graft.

The multiplicative-regression model for relative survival (MRS)

Let the individuals be indexed by j ($j = 1, \dots, n_e$) in the reference group and by i ($i = 1, \dots, n_r$) in the relative group. n_e and n_r represent the sample sizes of the respective groups. We note $h^o(t_i|z_i)$ the observed instantaneous hazard function at time t_i for the i th individual, where z_i is the vector of explicative variables. The observed hazard of the i th subject of the relative group can be decomposed in the multiplication of two hazards [18,20]

$$h^o(t_i|z_i) = h^e(t_i|z_i^e) h^r(t_i|z_i^r) \quad (1)$$

where $h^e(t_i|z_i^e)$ is the expected hazard for an individual in the reference group with similar characteristics to the i th individual. z_i^e is a subset of z_i and represents these common characteristics. $h^r(t_i|z_i^r)$ is the relative hazard with z_i^r being a subset of z_i .

Parameters of the expected hazard can be estimated assuming a semi-parametric and proportional hazards (PH) model [21]. For the j th individual ($j = 1, \dots, n_e$)

$$h^e(t_j|z_j^e) = h_0^e(t_j) \exp(\beta^e z_j^e) \quad (2)$$

where $h_0^e(t_j)$ is an unknown expected baseline hazard function and β^e is the vector of regression coefficients associated with z_j^e . The estimations $\hat{\beta}^e$ are obtained by maximizing the partial log-likelihood among the n_e patients of the reference group

$$\log \mathcal{P} \mathcal{L}_e(\beta^e) = \sum_{j=1}^{n_e} \delta_j \left\{ \beta^e z_j^e - \log \left(\sum_{k:t_k \geq t_j} \exp(\beta^e z_k^e) \right) \right\} \quad (3)$$

where δ_j equals 1 if the failure was observed for the j th subject and 0 otherwise. The estimation of the variance-covariance matrix, $\hat{V}(\hat{\beta}^e)$, is obtained via the corresponding information matrix.

Parameters of the relative hazard can also be estimated using a semi-parametric PH model. For the i th individual ($i = 1, \dots, n_r$), the instantaneous hazard is defined as

$$h^r(t_i|z_i) = h_0^r(t_i) \exp(\beta^r z_i^r) \quad (4)$$

where $h_0^r(t_i)$ is an unknown relative baseline hazard function and β^r is the vector of regression coefficients associated with z_i^r . By adapting the partial likelihood function (3) and assuming the previous estimations of expected parameters as constants, the regression coefficients β^r are estimated by maximizing

$$\log \mathcal{P} \mathcal{L}_r(\beta^r) = \sum_{i=1}^{n_r} \delta_i \left\{ \hat{\beta}^e z_i^e + \beta^r z_i^r - \log \left(\sum_{k:t_k \geq t_i} \exp(\hat{\beta}^e z_k^e) \right) \right\} \quad (5)$$

Of note, for explicative variables not taken into account in the expected hazard in the model (1), $\exp(\beta^r)$ represents the observed hazard ratios (HR) in the reference group, just as $\exp(\beta^r)$ estimated from the PH model (4) among the relative group. In contrast, for explicative variables taken into account in the expected hazard model in the model (1), $\exp(\beta^r)$ represents the weighting factors between the expected HR, i.e. $\exp(\hat{\beta}^e)$, and the observed HR in the relative group, i.e. $\exp(\hat{\beta}^e) \times \exp(\beta^r)$. In other words, for explicative variables involved in both models (2) and (4), $\beta^r = 0$ means that the variable has the same effect in both groups. If $\beta^r > 0$, the hazard ratio increases in the relative group compared to the reference group. If $\beta^r < 0$, the hazard ratio decreases.

Nevertheless, in contrast to the traditional relative survival models based on life tables, the expected hazards cannot be reasonably assumed as constants since the corresponding parameters were estimated from the reference sample. To take into account the variability associated with the expected model (2) in the estimation of the relative model (4), we used Monte-Carlo simulations associated with bootstrap resampling [22]. At each of the B iterations ($b = 1, \dots, B$), this procedure can be divided into the following steps

- Generation of a vector of parameters $\hat{\beta}_b^{e*}$ using the multivariate normal distribution $\mathcal{N}(\hat{\beta}^e, \hat{V}(\hat{\beta}^e))$ obtained from the maximisation of the partial likelihood (3). This first step takes into account the variance of the expected hazard.
- Generation of a bootstrap sample from the relative sample comprising n_r subjects. This second step takes into account the variance due to sample-to-sample fluctuation.
- From this bootstrap sample, the model (4) is estimated by maximizing (5) in which the simulated parameters $\hat{\beta}_b^{e*}$ are used instead of $\hat{\beta}^e$. $\hat{\beta}_b^r$ is the resulting estimation of the relative regression coefficients.

Means, standard deviations and 95% confidence intervals can be calculated from the B estimations of $\hat{\beta}_b^{e*}$.

The stratified Cox model (SCM)

For the i th individual of the overall sample ($i = 1, \dots, n$), i.e. the reference and the relative group together ($n = n_e + n_r$), let z_i be the vector of covariates that are applied to the model for either first or second transplant recipients. Let k be the indicator of the strata with $k = e$ for the reference group and $k = r$ for the relative group. The stratified Cox model is given by

$$h_k(t_i|z_i) = h_{k,0}(t_i) \exp(\beta z_i); \quad \text{for } k = e, r. \quad (6)$$

with $h_{k,0}(t_i)$ the baseline hazard function in the strata k . The vector z_i can be decomposed into four different sub-vectors: (i) the vector z_i^e of explicative variables that enter in the reference hazard only (their values equal 0 if $k = r$); (ii) the vector z_i^r of explicative variables that enter in the relative hazard only (their values equal 0 if $k = e$); (iii) the vector z_i^c of explicative variables associated to both groups; and (iv) the vector z_i^s a subvector of explicative variables included in z_i^c but with separate effects. The model (6) can be developed as follows

$$h_k(t_i|z_i) = h_{k,0}(t_i) \exp(\beta^e z_i^e + \beta^c z_i^c + \beta^s z_i^s \delta_{ir} + \beta^r z_i^r);$$

for $k = e, r.$

(7)

with $\beta = (\beta^e, \beta^c, \beta^s, \beta^r)$ the vector of regression coefficients and δ_{ir} equals 1 if the subject i belongs to the strata $k = r$ and 0 otherwise. Then, for the reference group, we obtain

$$h_e(t_i|z_i) = h_{e,0}(t_i) \exp(\beta^e z_i^e + \beta^c z_i^c) \quad (8)$$

and for the relative group, we obtain

$$h_r(t_i|z_i) = h_{r,0}(t_i) \exp(\beta^c z_i^c + \beta^s z_i^s + \beta^r z_i^r) \quad (9)$$

Therefore, $\exp(\beta^e)$ represents the HR associated with specific variables for the reference group. And $\exp(\beta^r)$ represents the HR associated with specific variables for the relative group. For variables only included in z^c (and not in z^s), $\exp(\beta^c)$ represents the common HR in both groups associated with z^c . For variables included in both z^c and z^s , the HR associated with z^c equals $\exp(\beta^c)$ in the reference group and $\exp(\beta^c + \beta^s)$ in the relative group. Thus, $\exp(\beta^s)$ represents the weighting factors between the expected HR, i.e. $\exp(\beta^c)$, and the observed HR in the relative group, i.e. $\exp(\beta^c) \times \exp(\beta^s)$.

Evaluation of the proportional hazards assumption

In models (2), (4) and (7), hazard proportionality was checked for each explicative variable by plotting log-minus-log survival curves obtained by the Kaplan and Meier estimator [23] and by testing the scaled Schoenfeld residuals [24] separately in the reference and relative samples. If the observed hazard ratios are constant regardless of time in both groups, the ratio between both observed hazard ratios, i.e. the weighting factor $\exp(\beta^r)$, will also be constant.

Software

All statistical analyses were performed using R version 2.15.1 [25]. The proposed multiplicative-regression model for relative survival was implemented in an R package `MRSURV` available at www.divat.fr/en/software/mrsurv.

The adapted stratified Cox model was implemented by using the R package survival (function `coxph`, option `strata`).

Results

Description of the cohort

641 STR potentially made up the relative group of interest, but 75 STR (11.7%) with missing data for explicative variables of the expected hazard were excluded. Finally, 566 STR were included in the group of interest. The mean follow-up was 3.1 years with a maximum of 13.1 years. During the observation period, 72 returns to dialysis and 34 deaths were observed. We identified 2462 FTR who met the inclusion criteria. We excluded 256 FTR (10.3%) with one missing data for at least one of the variables taken into account in the expected hazard model. Finally, 2206 FTR made up the reference group. The mean follow-up was 3.4 years with a maximum of 13.7 years. During the observation period, 191 returns to dialysis and 109 deaths were observed.

The demographic and baseline characteristics at the time of transplantation are presented in Table 1. Regardless of the group, the majority of patients received a transplant from a deceased donor and the recipient gender was comparable between groups. However, STR were younger and their transplants were provided by younger donors. Recurrent nephropathy, past history of cardiac disease, hepatitis and malignancy were more frequent among STR, but STR had less diabetes and were less likely to be obese at the time of transplantation. Compared to FTR, STR received better HLA-matched transplants, but their cold ischemia time was longer and they were more immunized against HLA class I and class II antigens (historical Panel Reactive Antibodies) than FTR. They were also more frequently exposed to induction therapy with a lymphocyte-depleting agent.

Among FTR meeting the inclusion criteria, some patients were also part of the STR group as they had received two transplants during the observation period. These 37 patients, who were included in both cohorts, represented 2% and 7% of the FTR and STR groups respectively. Given the large number of explicative variables, it seemed reasonable to assume conditional independence of the two transplantations of a given patient. In order to validate this assumption, we performed a frailty Cox model [26] based on the 37 individuals who were included in both groups. The frailty term was assumed to be Gamma distributed. The variance of the random variable was estimated at 5.10^{-9} ($p = 0.9948$). Therefore, no intra-individual dependency was demonstrated. In order to validate the robustness of the results, we also performed both models after exclusion of the 37 STR also included in FTR. These results are presented in Additional files 1 and 2.

Analysis of risk factors in the FTR sample

As previously illustrated in Table 1, it is well-established that FTR and STR are not intrinsically comparable. Thus, for the analysis of risk factors in the FTR population, adjustments were made (i) for all of the possible pre- or per-transplant immunological and non-immunological confounding factors according to experts and (ii) for all the baseline parameters differentially distributed between FTR and STR. All together, the expected hazard of graft failure was estimated according to recipient age and gender, causal nephropathy, comorbidities (including history of diabetes, hypertension, cardiac or vascular disease, dyslipemia, hepatitis B or C, and malignancy), obesity, pre-transplant immunization (panel reactive antibody, PRA) against class I and class II antigens), donor age, deceased or living donor status, Epstein-Barr Virus (EBV) serology, period of transplantation, level of HLA-A-B-DR mismatches, induction therapy and cold ischemia time. This modelling is explained in detail in the paper by Trébern-Launay et al. [8]. The final multivariate model in the reference group of FTR is presented in the first three columns of Table 2.

Relative hazard modelling in the STR group using the MRS

A first selection of variables was performed ($p < 0.20$) followed by a step-by-step descending procedure (Wald test with $p < 0.05$). In line with the requirements of additive-regression models, adjustments were forced for recipient gender and age and transplantation period. All the variables were categorized in order to avoid any log-linearity assumption and to obtain interpretable results.

The final relative model is presented in the last three columns of Table 2. Expected HR previously estimated in FTR are presented in the first columns to enable a direct comparison between FTR (Cox model) and STR (relative model). Donor gender and waiting time before retransplantation were not taken into account in the expected hazards for FTR. Donor gender was not a significant risk factor for FTR and waiting time is by definition a specific factor for STR. More precisely, we estimated a 1.5-fold increase in risk of graft failure for STR with grafts from males compared to STR with grafts from females ($p = 0.0320$). Moreover, STR who waited more than 3 years in dialysis before retransplantation had a 1.9-fold increased risk compared to STR with a shorter waiting time ($p < 0.0001$).

In contrast, the effect of recipient age and donor age seemed significantly different between FTR and STR ($p < 0.05$). More precisely, if we assumed a similar effect of recipient age between both groups, the expected HR associated with recipient age ≥ 55 years would be 1.39 in the STR group, regarding the HR observed in the FTR group. In fact, the relative model showed that this HR

Table 1 Demographic characteristics at the date of transplantation for (i) whole cohort and (ii) FTR and STR separately; the last three rows of the table concern covariates specific for STR

Demographic characteristics	All (N = 2772)		FTR (N = 2206)		STR (N = 566)		p-value
	Number	(%)	Number	(%)	Number	(%)	
Transplantation period < 2005	594	(21.4)	457	(20.7)	137	(24.2)	0.0806
Recipient ≥ 55 years of age	1175	(42.4)	994	(45.1)	181	(32.0)	<0.0001
Male recipient	1705	(61.5)	1362	(61.7)	343	(60.6)	0.6536
Recurrent causal nephropathy	906	(32.7)	666	(30.2)	240	(42.4)	<0.0001
History of diabetes	306	(11.0)	269	(12.2)	37	(6.5)	0.0002
History of hypertension	2263	(81.6)	1804	(81.8)	459	(81.1)	0.7545
History of vascular disease	352	(12.7)	272	(12.3)	80	(14.1)	0.2804
History of cardiac disease	903	(32.6)	686	(31.1)	217	(38.3)	0.0012
History of dyslipemia	799	(28.8)	661	(30.0)	138	(24.4)	0.0104
History of malignancy	228	(8.2)	147	(6.7)	81	(14.3)	<0.0001
History of hepatitis B or C	168	(6.1)	96	(4.4)	72	(12.7)	<0.0001
Recipient BMI ≥ 30 kg.m ⁻²	263	(9.5)	235	(10.7)	28	(4.9)	<0.0001
Positive anti-class I PRA	706	(25.5)	355	(16.1)	351	(62.0)	<0.0001
Positive anti-class II PRA	733	(26.4)	319	(14.5)	414	(73.1)	<0.0001
Donor ≥ 55 years of age	1172	(42.3)	973	(44.1)	199	(35.2)	0.0002
Deceased donor	2470	(89.1)	1940	(87.9)	530	(93.6)	0.0002
Donor serum creatinine ≥ 133 μmol/l	342	(12.5)	279	(12.8)	63	(11.4)	0.3807
Positive donor EBV serology	2613	(94.3)	2087	(94.6)	526	(92.9)	0.1540
HLA-A-B-DR incompatibilities > 4	365	(13.2)	326	(14.8)	39	(6.9)	<0.0001
Cold ischemia time ≥ 24h	754	(27.2)	552	(25.0)	202	(35.7)	<0.0001
Lymphocyte-depleting induction	1223	(44.1)	793	(35.9)	430	(76.0)	<0.0001
First graft survival < 1 year	-	-	-	-	131	(24.1)	-
Waiting time before regraft ≥ 3 years	-	-	-	-	272	(49.8)	-
Transplantectomy of the first graft	-	-	-	-	220	(38.9)	-

p-values were obtained by using the Chi-square statistic.

was 1.6-fold higher for STR compared to FTR (CI95% = [1.01-2.72], $p = 0.0480$). Similarly, the effect of donor age ≥ 55 years was nearly two fold lower for STR than for FTR (CI95% = [0.33-0.99], $p = 0.0440$), while it was identified as a significant risk factor for FTR (HR = 1.34, $p = 0.0313$). Of note, the relationship between the recipient gender and the risk of graft failure was not found to be significantly different between FTR and STR ($p = 0.0720$).

Relative hazard modelling in the STR group using the SCM

As an alternative, we performed the SCM based on the same variables as those used in the previous MRS. Donor gender and waiting time before retransplantation were included in variables applied only in the relative part, i.e. z^7 . The other four variables (transplantation period, recipient gender and age, and donor age) were included in z^c and z^s to evaluate the difference in their effect between both groups. The results are presented in Table 3.

Estimations and corresponding 95% confidence intervals were very similar to those obtained in the MRS. Indeed, as in the previous model, we estimated a 2-fold increase in risk of graft failure for STR who waited more than 3 years in dialysis before retransplantation compared to STR who waited less than 3 years ($p = 0.0019$). The relationship between the donor gender and the risk of graft failure among STR was similar to that obtained in the MRS but was not found to be significant (HR = 1.51, $p = 0.0674$).

Transplantation period, recipient gender, recipient age and donor age were included in variables applied in both models. Results were also concordant with the MRS. For the four explicative variables, estimations and corresponding 95% confidence intervals were similar to those obtained in the MRS. However, conversely to the MRS, recipient age and donor age were not found to be significantly differently associated with the risk of graft failure between the two groups.

Table 2 Multivariate Cox model for FTR and results of the MRS in the STR group : (i) the first three columns provides the results of the multivariate Cox model analysis of graft failure risk factors for FTR (N = 2206); (ii) the next three columns provide the results of the relative survival model based on 540 STR (26 recipients presenting missing data for the waiting time before re-transplantation were excluded)

	Cox model in the FTR group			MRS in the STR group		
	HR	95% CI	p-value	HR	95% CI	p-value
Variables entering in the model for FTR only						
Causal nephropathy (recurrent / non recurrent)	1.24	0.96-1.59	0.0987	-	-	-
History of diabetes (positive / negative)	1.34	0.96-1.85	0.0819	-	-	-
History of hypertension (positive / negative)	0.77	0.57-1.05	0.0986	-	-	-
History of cardiac disease (positive / negative)	1.41	1.11-1.79	0.0051	-	-	-
History of vascular disease (positive / negative)	1.10	0.81-1.51	0.5351	-	-	-
History of dyslipemia (positive / negative)	1.12	0.87-1.45	0.3828	-	-	-
History of hepatitis B/C (positive / negative)	0.82	0.45-1.47	0.4969	-	-	-
History of malignancy (positive / negative)	1.25	0.84-1.86	0.2698	-	-	-
Body mass index (≥ 30 kg.m-2 / < 30 kg.m-2)	1.58	1.12-2.14	0.0084	-	-	-
Anti-class I PRA (positive / negative)	1.45	1.07-1.97	0.0182	-	-	-
Anti-class II PRA (positive / negative)	1.09	0.78-1.52	0.6299	-	-	-
Donor status (deceased/living)	2.50	1.41-4.43	0.0016	-	-	-
Donor EBV serology (positive / negative)	1.65	0.98-2.78	0.0606	-	-	-
Number of HLA-A-B-DR mismatches (> 4 / ≤ 4)	1.30	0.97-1.76	0.0824	-	-	-
Induction therapy (depleting / non depleting)	0.79	0.60-1.05	0.1091	-	-	-
Cold ischemia time (≥ 24 h / < 24 h)	1.29	1.01-1.66	0.0441	-	-	-
Variables entering in both models						
Transplantation period (< 2005 / ≥ 2005)	1.33	0.97-1.82	0.0693	0.97	0.55-1.74	0.9360
Recipient gender (male / female)	1.17	0.91-1.51	0.2186	0.61	0.38-1.05	0.0720
Recipient age (≥ 55 years / < 55 years)	1.39	1.05-1.83	0.0204	1.65	1.01-2.72	0.0480
Donor age (≥ 55 years / < 55 years)	1.34	1.03-1.74	0.0313	0.59	0.33-0.99	0.0440
Variables entering in the model for STR only						
Donor gender (male / female)	-	-	-	1.53	1.03-2.48	0.0320
Waiting time before regraft ≥ 3 years	-	-	-	1.92	1.22-3.00	<0.0001

PRA, panel reactive antibody; EBV, Epstein-Barr virus; HLA, human leukocyte antigen.

Discussion

Although the comparison of survival between first and second kidney transplants has been frequently performed, no study has addressed the issue of comparing the risk factors associated with the time to graft failure between both groups. Understanding the factors influencing the long-term evolution of STR compared to FTR would benefit the medical management of graft attribution by identifying patients with the best chances.

The absence of literature focusing on this question may be partially explained by the methodological issues associated with such studies. Indeed, the Cox model is classically used to explore risk factors influencing graft survival and interactions can be included to evaluate risk factor differences between FTR and STR. However, this

approach has several limitations. Firstly, it implies testing interactions between the graft rank and each explicative variable, increasing the number of parameters and making interpretations difficult. Secondly and certainly more importantly, only covariates common to both groups can be taken into account. This excludes explicative variables specific for one group. Concerning our application, this constitutes a limitation as several STR-specific explicative variables are known to be associated with second graft prognosis: the first graft transplantectomy [10], the first graft survival duration [6,11] or the time in dialysis before re-transplantation [5].

This paper describes two alternative models to overcome these difficulties. Firstly, the adaption of a multiplicative-regression model for relative survival

Table 3 Results of the stratified Cox model based on 2746 patients with 2206 FTR and 540 STR (26 STR presenting missing data for the waiting time before re-transplantation were excluded)

	FTR strata			STR strata		
	HR	95% CI	p-value	HR	95% CI	p-value
Variables entering in z^e only						
Causal nephropathy (recurrent / non recurrent)	1.12	0.90-1.39	0.3031	-	-	-
History of diabetes (positive / negative)	1.28	0.95-1.72	0.1001	-	-	-
History of hypertension (positive / negative)	0.88	0.68-1.14	0.3270	-	-	-
History of cardiac disease (positive / negative)	1.35	1.10-1.66	0.0042	-	-	-
History of vascular disease (positive / negative)	1.11	0.85-1.47	0.4433	-	-	-
History of dyslipemia (positive / negative)	1.19	0.95-1.49	0.1263	-	-	-
History of hepatitis B/C (positive / negative)	0.97	0.65-1.46	0.9091	-	-	-
History of malignancy (positive / negative)	1.21	0.87-1.67	0.2646	-	-	-
Body mass index (≥ 30 kg.m-2 / < 30 kg.m-2)	1.54	1.13-2.08	0.0057	-	-	-
Anti-class I PRA (positive / negative)	1.39	1.07-1.82	0.0153	-	-	-
Anti-class II PRA (positive / negative)	0.98	0.73-1.31	0.8857	-	-	-
Donor status (deceased/living)	2.06	1.27-3.36	0.0036	-	-	-
Donor EBV serology (positive / negative)	1.65	1.07-2.54	0.0235	-	-	-
Number of HLA-A-B-DR mismatches (> 4 / ≤ 4)	1.33	1.01-1.75	0.0397	-	-	-
Induction therapy (depleting / non depleting)	0.88	0.70-1.11	0.2742	-	-	-
Cold ischemia time (≥ 24 h / < 24 h)	1.20	0.97-1.49	0.0894	-	-	-
Variables entering in z^e and z^s						
Transplantation period (< 2005 / ≥ 2005)	1.42	1.09-1.86	0.0099	0.94	0.54-1.64	0.8295
Recipient gender (male / female)	1.17	0.91-1.50	0.2200	0.63	0.40-1.02	0.0581
Recipient age (≥ 55 years / < 55 years)	1.36	1.03-1.78	0.0274	1.60	0.95-2.72	0.0785
Donor age (≥ 55 years / < 55 years)	1.36	1.04-1.77	0.0238	0.60	0.35-1.05	0.0725
Variables entering in z^s only						
Donor gender (male / female)	-	-	-	1.51	0.97-2.36	0.0674
Waiting time before regraft ≥ 3 years	-	-	-	1.99	1.29-3.07	0.0019

PRA, panel reactive antibody; EBV, Epstein-Barr virus; HLA, human leukocyte antigen.

allows a direct comparison of risk factors between two groups of patients without presupposing the role of each variable, i.e. common, different or specific relationships. The corresponding semi-parametric models are the Cox model for the expected hazard and the multiplicative-regression for the relative hazard. The main difficulty and limit of these models is the estimation of standard deviations which were obtained by Monte-Carlo simulations associated with bootstrap re-sampling. In this multiplicative modelling, the regression coefficients are straightforward to interpret in terms of their interactions. We propose an R package for a simple way of using the model.

Secondly, we demonstrated that a stratified Cox model specifying the graft rank as strata may be fitted to take into account STR-specific variables as a subvector of variables that enter in the model for STR only. In

addition, some variables would enter either in the model for FTR only or in both models (with common or separate effects). The main limit to this approach is that the corresponding structure presupposes knowledge of variables potentially applicable to both models (in contrast with the relative model) unless testing a very large number of models. Indeed, whereas explicative variables entering in a single model (for FTR or STR) would easily be clinically assumed, those applicable to both models and with common or separate effects are not known in advance. Nevertheless, the SCM can be simply estimated by maximising a single partial likelihood function.

As expected, the results were concordant between both approaches. Regression coefficients were similar while standard deviations appeared a little smaller with the MRS approach. The results showed that male donor gender

and a long waiting time before retransplantation were two specific-STR risk factors: donor gender was not significantly associated with the risk of graft failure in the FTR population and the waiting time before retransplantation was only related to STR by definition. The interpretations were similar to hazard ratios from a Cox model performed on the STR group.

Conversely, two explicative variables appeared to be differently associated with the risk of graft failure between STR and FTR. More precisely, we showed for the first time that the adverse effect of recipient age was enhanced for STR as compared to FTR. The main clinical explanation is a cumulative effect of the risk factors for STR, in particular because of the cumulative exposure to immunosuppressive drugs during the first transplantation period. From a clinical point of view, this result may imply that clinicians should pay particular attention to recipient age in second kidney transplantations. Also, for the first time to our knowledge, this study identified an attenuation of the risk factor related to older transplants for STR as compared to FTR. Two explanations are: (i) an indication bias with only high-quality donors (without diabetes, hypertension or cardiovascular disease) proposed to STR; (ii) a higher non-HLA immunization in STR, explaining why graft failure is generally due to immunological phenomena rather than transplant quality.

Although we illustrated the advantages of both alternative approaches in renal transplantation, this methodology may be useful in number of other clinical and epidemiological applications. For practical use, we propose an R package to compute the MRS. The adaptation of the SCM can be computed by using many statistical software. Of course, the aim of such models is not to replace traditional survival models, but rather to provide a more suitable alternative when the main objective is to compare risk factors between two populations, in particular when population-specific covariates need to be included.

As always, there are several avenues worth exploring from this work. First, both models can be generalized for time-dependent explicative variables by adapting the likelihood functions as proposed by Therneau and Grambsch [27] (chapter 5, pages 111-115). Second, both models assumed the independence of FTR and STR. While this assumption was evaluated by using a frailty model among the 37 individuals common in both groups, a low statistical power may explain the non-rejection of this independence hypothesis. To ensure the validity of our results, we reformed both models after exclusion of the corresponding 37 STR also included in FTR. The results presented in additional files showed the robustness of the results. Third, other strategies for variable selection can be adapted, such as partial likelihood generalization.

Finally, further work is needed to develop a Goodness-of-fit statistic for the MRS approach, in particular concerning the proportional hazards assumption.

Conclusions

MRS and SCM constitute two original approaches to compare risk factors between two populations. The advantage of MRS is to allow a direct modelling strategy but it is not straightforward to estimate the standard deviations. In contrast, SCM allows an overall estimation of parameters and standard deviations but its structure presupposes knowledge of the role of each explicative variable. This study also highlighted novel risk factor differences between first and second kidney transplant recipients. These results could help improve the management of patients waiting for a second graft. They may also encourage the widespread use of this original methodology in other medical fields.

Additional files

Additional file 1: Multivariate Cox model for FTR (N = 2206) and results of the MRS in the STR group after exclusion of the 37 STR also included in FTR, based on 507 STR (22 recipients presenting missing data for the waiting time before re-transplantation were excluded).

Additional file 2: Results of the stratified Cox model after exclusion of the 37 STR also included in FTR, based on 2713 patients with 2206 FTR and 507 STR (22 STR presenting missing data for the waiting time before re-transplantation were excluded).

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

KTL and YF designed the model. KTL carried out the statistical analysis and wrote the manuscript. YF performed statistical analysis, participated in writing the manuscript and extended the software to enable use of the method. MG and JD participated in research design, performed clinical analysis. MG and JD participated in writing of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

We thank Dr. J.Ashton-Chess for editing the manuscript. We also wish to thank the DIVAT scientific council and the members of the clinical research assistant team (M. Kessler, M. Ladrrière, JP. Souillou, C. Legendre, H. Kreis, G. Mourad, V. Garrigue, L. Rostaing, N. Kamar, E. Morelon, F. Buron, S. Le Floch, C. Scellier, V. Eschbach, P. Przednowed, K. Zurbonsen, V. Godel, K. Zurbonsen, X. Longy, C. Dagot, F. M'Raiagh) for the collection of the data in the DIVAT cohort and finally Dr. M. Pohar Perme for her helpful advice. This work was partly supported by the RTRS, the Fondation de Coopération Scientifique CENTAURE and Roche Laboratory.

Author details

¹Department of Biostatistics EA 4275, Clinical Research and Subjective Measures in Health Sciences, University of Nantes, 1 rue Gaston Veil, Nantes 44035, France. ²Transplantation, Urology and Nephrology Institute (ITUN), Nantes Hospital and University, Inserm U1064, 30 bd Jean Monnet, Nantes 44093, France.

Received: 8 April 2013 Accepted: 1 August 2013
Published: 6 August 2013

References

- Ojo A, Wolfe R, Agodoa L, Held P, Port F, Leavey S, Callard S, Dickinson D, Schmouder R, Leichtman A: **Prognosis after primary renal transplant failure and the beneficial effects of repeat transplantation: multivariate analyses from the United States Renal data system.** *Transplantation* 1998, **66**(12):1651–1659.
- Rao P, Schaubel D, Wei G, Fenton S: **Evaluating the survival benefit of kidney retransplantation.** *Transplantation* 2006, **82**(5):669–674.
- Stratta R, Oh C, Sollinger H, Pirsch J, Kalayoglu M, Belzer F: **Kidney retransplantation in the cyclosporine era.** *Transplantation* 1988, **45**:40–45.
- Almond P, Matas A, Gillingham K, Troppmann C, Payne W, Dunn D, Sutherland D, Najarian J: **Risk factors for second renal allografts immunosuppressed with cyclosporine.** *Transplantation* 1991, **52**(2):253–258.
- Arnol M, Prather J, Mittalhenkle A, Barry J, Norman D: **Long-term kidney regraft survival from deceased donors: risk factors and outcomes in a single center.** *Transplantation* 2008, **86**(8):1084–1089.
- Wang D, Xu T, Chen J, Wu W, Yang S, Lin W, Cai J, Tan J: **Factors influencing second renal allograft survival: a single center experience in China.** *Transpl Immunol* 2009, **20**(3):150–154.
- Magee J, Barr M, Basadonna G, Johnson M, Mahadevan S, McBride M, Schaubel D, Leichtman A: **Repeat organ transplantation in the United States, 1996-2005.** *Am J Transplant* 2007, **7**(5 Pt 2):1424–1433.
- Trébern-Launay K, Foucher Y, Giral M, Legendre C, Kreis H, Kessler M, Ladrrière M, Kamar N, Rostaing L, Garrigue V, Mourad G, Morelon E, Souillou JP, Dantal J: **Poor long-term outcome in second kidney transplantation: a delayed event.** *PLoS ONE* 2012, **7**(10):e47915.
- Wolfe R, McCullough K, Leichtman A: **Predictability of survival models for waiting list and transplant patients: calculating LYFT.** *Am J Transplant* 2009, **9**(7):1523–1527.
- Abouljoud M, Deierhoi M, Hudson S, Diethelm A: **Risk factors affecting second renal transplant outcome, with special reference to primary allograft nephrectomy.** *Transplantation* 1995, **60**(2):138–144.
- Gjertson D: **A multi-factor analysis of kidney regraft outcomes.** *Clin Transpl* 2002:335–349.
- Ederer F, Axtell L, Cutler S: **The relative survival rate: a statistical methodology.** *Natl Cancer Inst Monogr* 1961, **6**:101–121.
- Hakulinen T, Tenkanen L: **Regression analysis of relative survival rates.** *JR Stat Soc Series C (Appl Stat)* 1987, **36**(3):309–317.
- Dickman P, Sloggett A, Hills M, Hakulinen T: **Regression models for relative survival.** *Stat Med* 2004, **23**:51–64.
- Perme M, Henderson R, Stare J: **An approach to estimation in relative survival regression.** *Biostatistics* 2009, **10**:136–146.
- Pohar Perme M, Stare J, Estève J: **On estimation in relative survival.** *Biometrics* 2012, **68**:113–120.
- Eloranta S, Lambert P, Andersson T, Czene K, Hall P, Björkholm M, Dickman P: **Partitioning of excess mortality in population-based cancer patient survival studies using flexible parametric survival models.** *BMC Med Res Methodol* 2012, **12**:86.
- Andersen P, Borch-Johnsen K, Deckert T, Green A, Hougaard P, Keiding N, Kreiner S: **A Cox regression model for the relative mortality and its application to diabetes mellitus survival data.** *Biometrics* 1985, **41**(4):921–932.
- Ladrrière M, Foucher Y, Legendre C, Kamar N, Garrigue V, Morélon E, Kessler M, Souillou J: **M G: The western europe cohort of kidney transplanted recipients - the DIVAT network.** *Clin Transpl* 2010:460–461.
- Buckley J: **Additive and multiplicative models for relative survival rates.** *Biometrics* 1984, **40**:51–62.
- Cox D: **Regression models and life-tables.** *JR Stat Soc Series B (Methodol)* 1972, **34**(2):187–220.
- Efron B: **Bootstrap methods: another look at the jackknife.** *Ann Stat* 1979, **7**:1–26.
- Kaplan E, Meier P: **Nonparametric estimation from incomplete observations.** *J Am Stat Assoc* 1958, **53**(282):457–481.
- Grambsch P, Therneau T: **Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals.** *Biometrika* 1994, **81**:515–526.
- Team RDC: **R: A Language and Environment for Statistical Computing.** Vienna: R Foundation for Statistical Computing; 2010. <http://www.R-project.org/>
- Ripatti S, Palmgren J: **Estimation of multivariate frailty models using penalized partial likelihood.** *Biometrics* 2004, **56**(4):1016–1022.
- Therneau TM, Grambsch PM: *Modeling Survival Data: Extending the Cox Model (Statistics for Biology and Health).* New York: Springer Verlag; 2000.

doi:10.1186/1471-2288-13-102

Cite this article as: Trébern-Launay et al.: Comparison of the risk factors effects between two populations: two alternative approaches illustrated by the analysis of first and second kidney transplant recipients. *BMC Medical Research Methodology* 2013 **13**:102.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



Chapitre 7

Modèle à risques compétitifs pour estimer la mortalité attendue chez les dialysés

Sommaire

7.1 Introduction.....	167
7.2 Patients et Méthode.....	168
7.3 Résultats.....	174
7.4 Discussion.....	183
7.5 Conclusion.....	185

7.1 Introduction

Pour les patients en IRT dialysés et inscrits sur liste d'attente de transplantation rénale (LAT), deux événements terminaux peuvent survenir : la transplantation rénale ou le décès après inscription sur liste sans avoir été transplanté. La survenue d'un événement empêche la survenue de l'autre, créant une situation de risques compétitifs étant donné que les deux processus sont liés. L'utilisation d'une approche de survie classique telle qu'un modèle de Cox est ici inadaptée car la censure d'un événement (la transplantation si l'on souhaite étudier la mortalité par exemple) serait très informative. Un modèle à risques compétitifs est ici requis.

Cette étude constitue la première partie de l'étude MaKiT (Mortality after Kidney Transplantation - PHRC national 2011) dont l'objectif est d'estimer la survie relative des patients transplantés pour la première fois par rapport à ceux restés en dialyse après l'inscription sur LAT. L'objectif de ce chapitre 7 est d'estimer la mortalité attendue des patients en IRT dialysés et inscrits sur LAT et d'identifier les facteurs de risque associés à cette mortalité. Pour ce faire, nous avons utilisé les données du registre national REIN (section 1.2).

7.2 Patients et Méthode

7.2.1 Population d'étude

Les données des patients en IRT avec une dialyse en traitement initial de suppléance sont issues du registre national "Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie" (REIN). Elles ont été rendus disponibles par le biais de deux bases de données : la base Diadem qui est l'outil de recueil national des informations sur les patients suppléés par dialyse et la base régionale du "Réseau Lorrain de prise en charge de l'Insuffisance Rénale Chronique" (Nephrolor). Seules les données de l'Ile de France n'ont pas été prises en compte car elles sont collectées dans un autre système d'application qui ne permet pas d'obtenir les dates de transplantation des patients qui sont collectées dans Cristal. Les données sont collectées dans les centres de dialyse et renseignées chaque année dans les bases de données par les assistants de recherche clinique associés de chaque région. Des codes ont été utilisés pour assurer l'anonymat des patients et un formulaire de non-opposition a été rempli par chaque patient. Les deux bases de données ont reçu l'approbation du "Comité National Informatique et Liberté" (n° CNIL 903188 pour Diadem-REIN, n° CNIL pour Nephrolor). L'étude MaKiT a reçu l'autorisation CNIL (n° CNIL 913260) et a été approuvée par le Comité Scientifique de REIN (n° 2011 - CS REIN - 01), par le "Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé" (n° CCTIRS 13.210) et par le "Groupe Nantais d'Ethique dans le Domaine de la Santé" (n° GNEDS 2012-12-01).

La date d'inscription sur liste d'attente constitue l'origine de l'étude. La population d'étude est

constituée de 9852 patients issus de la France métropolitaine, répondant aux critères suivants : (i) patients en IRT inscrits sur la LAT de l'Agence de la Biomédecine (ABM) ; (ii) ayant bénéficié au moins d'une séance de dialyse en traitement de suppléance ; (iii) adultes au moment de leur inscription sur LAT ; (iv) dialysés à partir de 1995 (ce choix est justifié par la seconde étape de l'étude MaKiT ; il vise à permettre la comparaison avec les données des transplantés de DIVAT qui sont exhaustives et exploitables à partir de 1996) ; (v) avec au moins une visite de suivi après leur inscription sur LAT ; et (vi) sans aucune donnée manquante sur les importantes comorbidités (diabète, hypertension artérielle, maladie cardiovasculaire, antécédent d'hépatite ou de néoplasie) et sur le poids et la taille au moment de l'inscription sur LAT. Les patients ayant reçu une greffe autre que rénale avant le démarrage de leur insuffisance rénale ainsi que ceux ayant reçu une greffe multiple (rein et un autre organe) ont été exclus de l'étude. Les patients des régions d'Outre-mer ont également été exclus étant donné leur accès à la transplantation non comparable à celui des patients de la métropole.

Les patients inclus ont été inscrits sur LAT entre le 1er Janvier 1995 et le 31 Décembre 2011. Les informations de suivi ont été collectées jusqu'au 22 Octobre 2012, date de l'extraction des données. Les cas incidents étaient ceux dialysés pour la première fois après leur inclusion dans le registre régional des dialysés. A l'inverse, les cas prévalents ont démarré leur dialyse avant la création du registre des dialysés dans leur région. Pour les patients avec des antécédents renseignés avant l'inscription sur LAT, les comorbidités prises en compte étaient celles renseignées lors de la visite la plus récente par rapport à l'inscription sur LAT. Pour les patients sans histoire médicale renseignée avant l'inscription sur liste, les comorbidités renseignées dans la première année post-transplantation ont été considérées comme celles à l'origine. A l'inverse, les comorbidités à l'origine ont été considérées comme manquantes lorsqu'elles étaient renseignées pour la première fois après ce délai de un an post-transplantation. Les patients sans aucun événement ni aucun suivi après l'inscription sur LAT depuis au moins deux ans par rapport à la fin d'étude ont été exclus car considérés comme perdus de vue. Un diagramme détaillé de la cohorte répondant aux critères est présentés sur la figure (7.1).

Les variables renseignées à l'origine étaient les suivantes : age et sexe du patient, néphropathie initiale (potentiellement récurrente ou non), comorbidités (diabète, hypertension artérielle, maladie cardiaque ou vasculaire, antécédent d'hépatite ou de néoplasie), IMC, type de dialyse

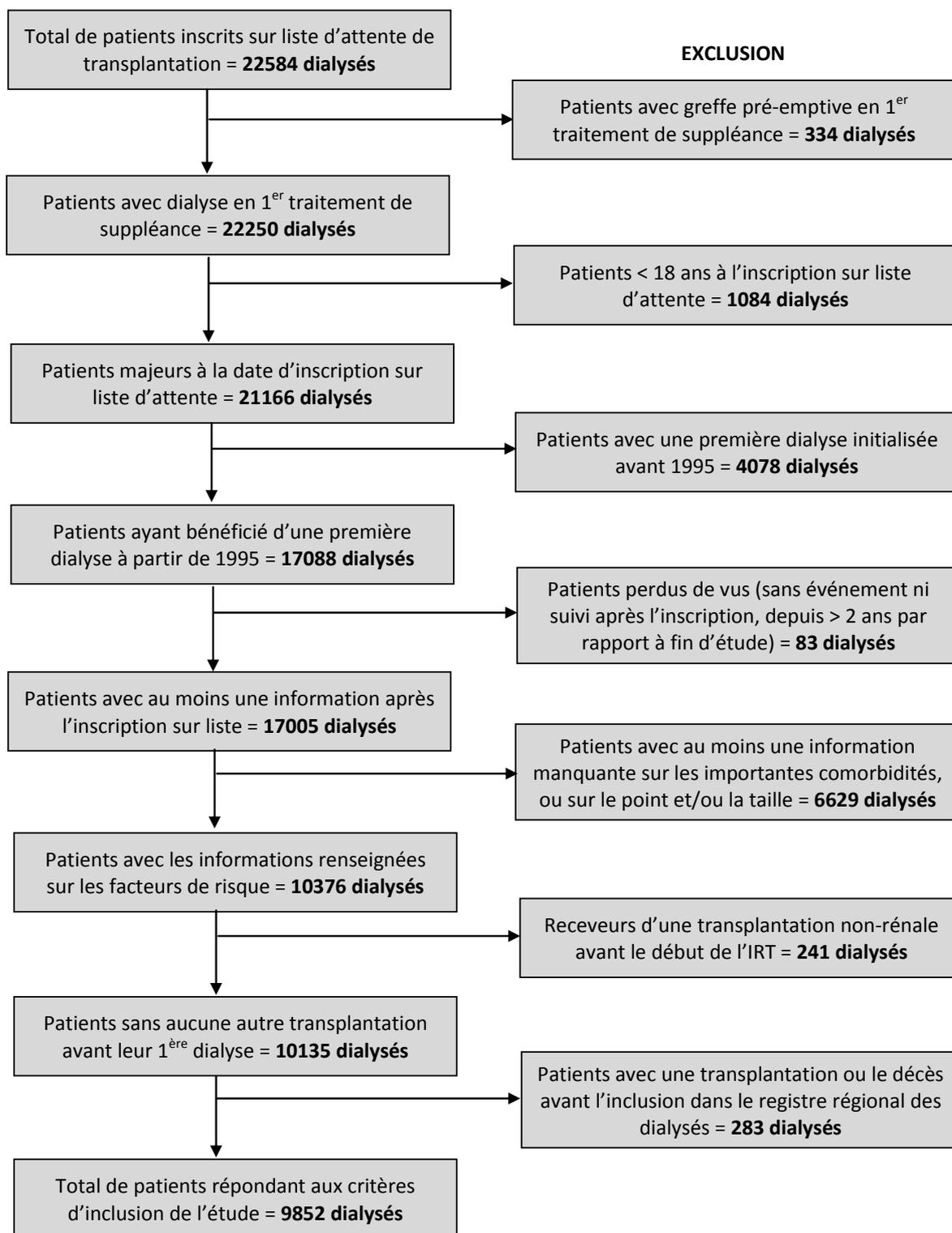


FIGURE 7.1 – Organigramme du nombre de patients analysables, issus de France métropolitaine, suppléés par dialyse pour leur IRT et inscrits sur LAT entre le 1er Janvier 1995 et le 31 Décembre 2011 (N = 9852).

à l'inscription sur LAT (hémodialyse ou dialyse péritonéale), période d'inscription sur LAT (avant 2004 / 2004 au 7 juillet 2009 / après le 7 juillet 2009), durée de dialyse avant l'inscription sur LAT, groupe sanguin et immunisation. Concernant cette dernière variable, les données d'immunisation étaient celles renseignées au moment de l'inscription ou pendant la période d'attente, par le laboratoire HLA local ou par l'équipe de transplantation. L'immunisation était considérée positive lorsqu'elle était différente de 0. Le manque de sensibilité des techniques immunologiques de détection des anticorps anti-HLA avant les années 2005-2006 et les difficultés de codage de l'information immunologique dans la base Cristal avant cette même époque ne permettaient pas d'inférer quelque information que ce soit sur l'immunisation au jour de la date d'inscription en liste d'attente. La date du 7 juillet 2009 a été choisie comme seuil car elle correspond à l'apparition du TGI (Taux de Greffons Incompatibles) dans la procédure de répartition des greffons qui permet aujourd'hui de prioriser les patients hyperimmunisés (TGI $\geq 85\%$) et avec un accès réduit à la transplantation. La race ou le groupe ethnique n'étaient pas renseignés étant donné que la loi française n'autorise pas la collecte de cette information excepté dans le cadre d'étude génétiques de populations. Les traitements d'entretien tels que ceux pour l'HTA, le diabète ou l'insuffisance cardiaque ne sont pas disponibles non plus. Parmi les néphropathies initiales, les glomérulonéphrites chroniques, la glomérulosclérose segmentaire et focale, la néphropathie à IgA, le syndrome hémolytique et urémique, l'hyperoxalurie primaire, les maladies de système et autres maladies auto-immunes ont été considérées comme néphropathies potentiellement récidivantes.

Les régions d'origine ont été divisées selon les Zones d'Etudes et d'Aménagement du Territoire (ZEAT, figure 7.2) définies par l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE). La répartition des patients selon la région a été décrite dans l'analyse descriptive. Pour cela, les zones ont été groupées en 4 grandes aires : (i) le Grand Ouest regroupant l'Ouest et le Sud-Ouest ; (ii) le Centre-Nord regroupant le bassin parisien et le Nord ; (iii) le Nord-Est avec uniquement la zone Est ; et (iv) le Sud-Est regroupant le Centre-Est et la zone Méditerranéenne. Ces données n'ont pas été utilisées pour modéliser la mortalité attendue chez les dialysés et ne le seront pas non plus pour modéliser la survie relative des transplantés par rapport aux dialysés, d'une part parce que les données manquantes étaient différemment réparties selon les régions, et d'autre part parce que la base DIVAT comporte les données du centre de Necker, pour lequel

aucun groupe comparable n'est disponible dans la base des dialysés (Ile de France exclue).

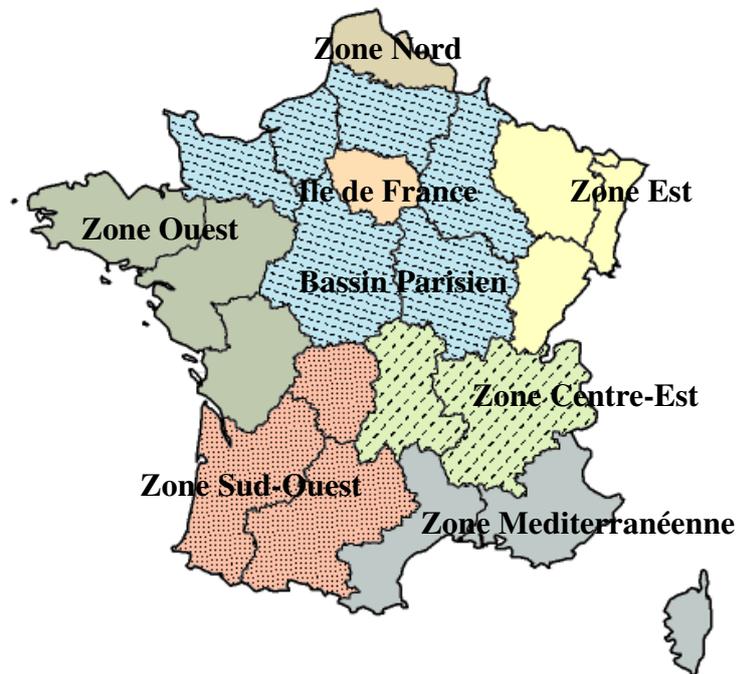


FIGURE 7.2 – Zones d'Etudes et d'Aménagement du Territoire de France métropolitaine, *i.e.* les régions d'Outre-Mer sont exclues (Source INSEE).

7.2.2 Analyse statistique

Dans cette étude, nous nous sommes intéressés à identifier les facteurs de risque associés à la mortalité des patients dialysés après leur inscription sur LAT, en considérant la compétition avec la transplantation. Nous avons choisi un modèle de mélange paramétrique qui permettait de modéliser conjointement les deux événements en considérant des sous-distribution de temps d'événement, le type d'événement étant donnée [237]. Ce modèle s'est révélé mieux adapté aux données qu'un modèle cause-spécifique. De plus, une fois estimé, ce modèle permet de calculer les risques attendus de décès comme présentés dans une table de mortalité, ce qui nous permettra d'envisager la seconde partie du projet MaKiT. Deux événements en compétition étaient considérés pour les dialysés après leur inscription sur LAT : la transplantation rénale et le décès du patient. Les temps d'événements étaient considérés à partir de la date d'inscription sur LAT. Les décès de patients survenant après la transplantation n'étaient pas pris en compte.

Les patients qui n'étaient ni transplantés ni décédés à la fin de l'étude ainsi que les rares patients pour lesquels la dialyse avait pu être arrêtée après un certain temps étaient censurés à droite.

Les fonctions de risque spécifiques ont été modélisées sous l'hypothèse de risques proportionnels à l'aide d'une fonction de Weibull pour la vitesse de transplantation et d'une fonction exponentielle pour la vitesse de décès. Nous avons initialement testé des distributions de Weibull généralisées qui n'apportaient pas une information significative ($p < 0,05$). L'estimation des paramètres du modèle a été obtenue en maximisant la log-vraisemblance (4.21). Les significations statistiques étaient évaluées par des tests de Wald et de rapport de vraisemblances. Un des avantages du modèle de mélange est que chaque variable explicative peut être associée soit à la probabilité de faire un événement plutôt que l'autre, soit à la vitesse de survenue de l'événement, pour un événement donné. Plus précisément, l'utilisation de ce type de modèle permet d'identifier simultanément : (i) des facteurs de risque associés à la probabilité de décéder plutôt que d'être transplanté après inscription sur LAT ; (ii) des facteurs de risque associés à un décès plus précoce chez ceux qui décèdent ; et (iii) des facteurs de risque associés à une transplantation plus tardive chez ceux qui sont transplantés.

Une première sélection en univarié des variables explicatives a été réalisée ($p < 0,20$) avant l'estimation du modèle final multivarié ($p < 0,05$, procédure descendante). Afin d'évaluer l'ajustement correct du modèle, les fonctions paramétriques d'incidences cumulées (CIF) ont été tracées pour chaque facteur testé et comparées avec les CIF obtenus non-paramétriquement [259]. Les patients prévalents étaient tronqués à gauche pour prendre en compte le fait que ces individus ont été inclus parce qu'ils n'avaient connus aucun événement (transplantation ou décès) entre leur inscription sur liste et leur entrée dans leur registre régional des dialysés. Il faut noter que les patients qui décèdent en dialyse sont généralement retirés de la LAT avant leur décès du fait d'une détérioration de leur état de santé. Cependant, censurer les patients à la date de retraits de liste d'attente serait associé à un biais important. C'est pourquoi nous avons opté pour une analyse en intention de traiter/transplanter dans laquelle les patients retirés de la LAT étaient conservés dans l'estimation de la mortalité en dialyse.

7.3 Résultats

7.3.1 Description des caractéristiques à l'inscription sur liste

La répartition des patients selon la région d'origine est présentée dans le tableau (7.1). Parmi les 9852 patients : 34,5% étaient du Sud-Est (avec 20,0% de la zone Centre-Est et 14,5% de la zone Méditerranéenne) ; 30,7% étaient du Centre-Nord (avec 23,7% du Bassin Parisien et 7,0% de la zone Nord) ; 24,3% étaient du Grand Ouest (avec 12,8% de la zone Ouest et 11,5% de la zone Sud-Ouest) ; et 10,5% des patients venaient de la zone Est.

Aire d'origine	Region d'origine	Departement d'origine	Effectif	Pourcentage
Centre-Nord	Bassin Parisien	Bourgogne	384	(3,90)
		Centre	672	(6,82)
		Champagne-Ardenne	432	(4,38)
		Basse Normandie	255	(2,59)
		Haute Normandie	310	(3,15)
		Picardie	277	(2,81)
		Zone Nord	Nord-Pas de Calais	691
Nord-Est	Zone Est	Alsace	259	(2,63)
		Franche-Comté	94	(0,95)
		Lorraine	685	(6,95)
Grand Ouest	Zone Ouest	Bretagne	572	(5,81)
		Pays de Loire	419	(4,25)
		Poitou-Charentes	269	(2,73)
	Zone Sud-Ouest	Aquitaine	330	(3,35)
		Limousin	277	(2,81)
		Midi-Pyrénées	526	(5,34)
Sud-Est	Zone Centre-Est	Auvergne	424	(4,30)
		Rhône-Alpes	1551	(15,74)
	Zone Méditerranéenne	Corse	58	(0,59)
		Languedoc Roussillon	569	(5,78)
		Provence-Alpes-Côte d Azur	798	(8,10)

TABLE 7.1 – Répartition des patients dialysés selon leur origine géographique (N=9852).

La description des caractéristiques démographiques des patients en IRT dialysés à la date de leur inscription sur LAT est présentée dans le tableau (7.2) pour les variables quantitatives et dans le tableau (7.3) pour les variables qualitatives. Parmi les 9852 patients, 62,7% étaient des hommes. L'âge moyen des patients était de 51 ans avec une médiane de 53 ans. Divisé en 4

classes, 20,9% des patients avaient moins de 40 ans et 28,9% avaient plus de 60 ans au moment de leur inscription sur liste d'attente. La majorité des patients étaient des cas incidents (80,6%), c'est à dire inscrits sur liste après leur inclusion dans le registre régional des dialysés. Près de 15% des patients étaient inscrits sur liste en pré-emptif (avant le démarrage de la dialyse) et environ 45% des patients ont été dialysés pendant moins d'une année avant d'être inscrits. La durée moyenne de dialyse avant inscription était de 15 mois avec une médiane de 9 mois.

Caractéristique	Moyenne	Ecart type	Etendue	Médiane
Age du patient à l'inscription (année)	51,30	13,24	18-88	53,22
Durée de dialyse avant inscription	1,29	1,67	0-16	0,77
Poids du patient (kg)	71,88	15,55	26-143	70,50
Taille du patient (cm)	168,77	9,19	118-206	170,00
Index de Masse Corporelle (kg.m ⁻²)	25,17	4,83	14-52	24,49

TABLE 7.2 – Caractéristiques quantitatives des dialysés à la date d'inscription sur liste d'attente de transplantation (N=9852).

Une grande majorité des patients était traitée par hémodialyse à l'inscription sur LAT (84,6%). Les néphropathies initiales les plus fréquentes étaient les glomérulonéphrites (25,5%) et les maladies rénales polykystiques (17,1%). Divisé en deux classes, la néphropathie initiale était potentiellement récidivante après une transplantation pour 24,3% des patients. Parmi les comorbidités à l'inscription, les antécédents d'HTA étaient les plus fréquents (76,4%), le diabète et les antécédents cardiaques concernaient environ 20% des patients. Plus de 15% des patients étaient obèses (IMC \geq 30 kg.m⁻²) mais seulement 3,6% étaient en sous-poids (IMC < 18 kg.m⁻²). L'IMC moyen à l'inscription sur LAT était de 25,2 kg.m⁻² avec une médiane de 24,5 kg.m⁻². Comme en population générale, la majeure partie des patients étaient de groupe O (44,8%) et A (40,5%), un peu plus de 11% étaient du groupe B et seulement 3,5% étaient du groupe AB. Plus de 17% des patients étaient immunisés contre les antigènes de classe I à l'inscription (ou pendant l'attente) mais moins de 10% étaient immunisés contre les antigènes de classe II.

7.3.2 Analyse de survie - Modèle de mélange paramétrique

Les patients ont été suivis pendant une période maximum de 17 ans post-inscription. Un total de 7550 patients a été transplanté, 436 sont décédés et 1866 ont été censurés. Le temps moyen

Caractéristique	Effectif	Pourcentage
Patient homme	6173	(62,66)
Patient femme	3679	(37,34)
Patient de < 40 ans	2055	(20,86)
Patient de 40-49 ans	1971	(20,01)
Patient de 50-59 ans	2981	(30,26)
Patient de \geq 60 ans	2845	(28,88)
Inscription sur liste d'attente prévalente †	1912	(19,41)
Inscription sur liste d'attente incidente ‡	7940	(80,59)
Inscription sur liste avant 2004	935	(9,49)
Inscription sur liste entre 2004 et le 07/07/2009	5259	(53,38)
Inscription sur liste après le 07/07/2009	3658	(37,13)
Aucune dialyse avant l'inscription sur liste	1406	(14,27)
Dialyse avant inscription de 1 jour-1 an	4414	(44,80)
Dialyse avant inscription de 1 an-2 ans	2152	(21,84)
Dialyse avant inscription de \geq 2 ans	1880	(19,08)
Glomérulonéphrites	2516	(25,54)
Maladie rénale polykystique	1685	(17,10)
Autre maladie rénale	1564	(15,87)
Néphropathie diabétique	1276	(12,95)
Hypertension artérielle	1163	(11,80)
Etiologie inconnue	1045	(10,61)
Pyélonéphrites	559	(5,67)
Maladie vasculaire	44	(0,45)
Néphropathie initiale potentiellement récidivante	2397	(24,33)
Néphropathie initiale non récidivante	7455	(75,67)
Antécédent de diabète	1960	(19,89)
Antécédent d'hypertension artérielle	7527	(76,40)
Antécédent de maladie cardiaque	1981	(20,11)
Antécédent de maladie vasculaire	1129	(11,46)
Antécédent d'hépatite B or C (119 valeurs manquantes)	283	(2,91)
Antécédent de néoplasie	304	(3,09)
Hémodialyse à l'inscription sur LAT	8336	(84,61)
Dialyse péritonéale à l'inscription sur LAT	1516	(15,39)
Index de Masse Corporelle < 18 kg.m ⁻²	362	(3,67)
Index de Masse Corporelle 18-29 kg.m ⁻²	7952	(80,71)
Index de Masse Corporelle \geq 30 kg.m ⁻²	1538	(15,61)
Groupe sanguin O	4417	(44,83)
Groupe sanguin A	3992	(40,52)
Groupe sanguin B	1094	(11,11)
Groupe sanguin AB	349	(3,54)
Immunisation HLA anti-classe I positive	1690	(17,15)
Immunisation HLA anti-classe I négative	8162	(82,85)
Immunisation HLA anti-classe II positive	982	(9,97)
Immunisation HLA anti-classe II négative	8870	(90,03)

† patients inscrits sur LAT avant la création du registre des dialysés de leur région

‡ patients inscrits sur LAT après l'inclusion dans le registre des dialysés

TABLE 7.3 – Caractéristiques qualitatives des dialysés à la date d'inscription sur liste d'attente de transplantation (N=9852).

de transplantation était de 15 mois post-inscription avec une médiane de 10 mois (de 1 jour à 10 ans). Le temps moyen de décès était de 2,8 années post-inscription avec une médiane

de 2,1 années (de 1 jour à 12 ans). Après inscription sur LAT, les probabilités cumulées de transplantation à 1, 5, 10 et 15 ans étaient respectivement : 45%, 87%, 90% et 91% et les probabilités cumulées de décès aux mêmes temps étaient respectivement : 1%, 5%, 7% et 8% (Figure 7.3).

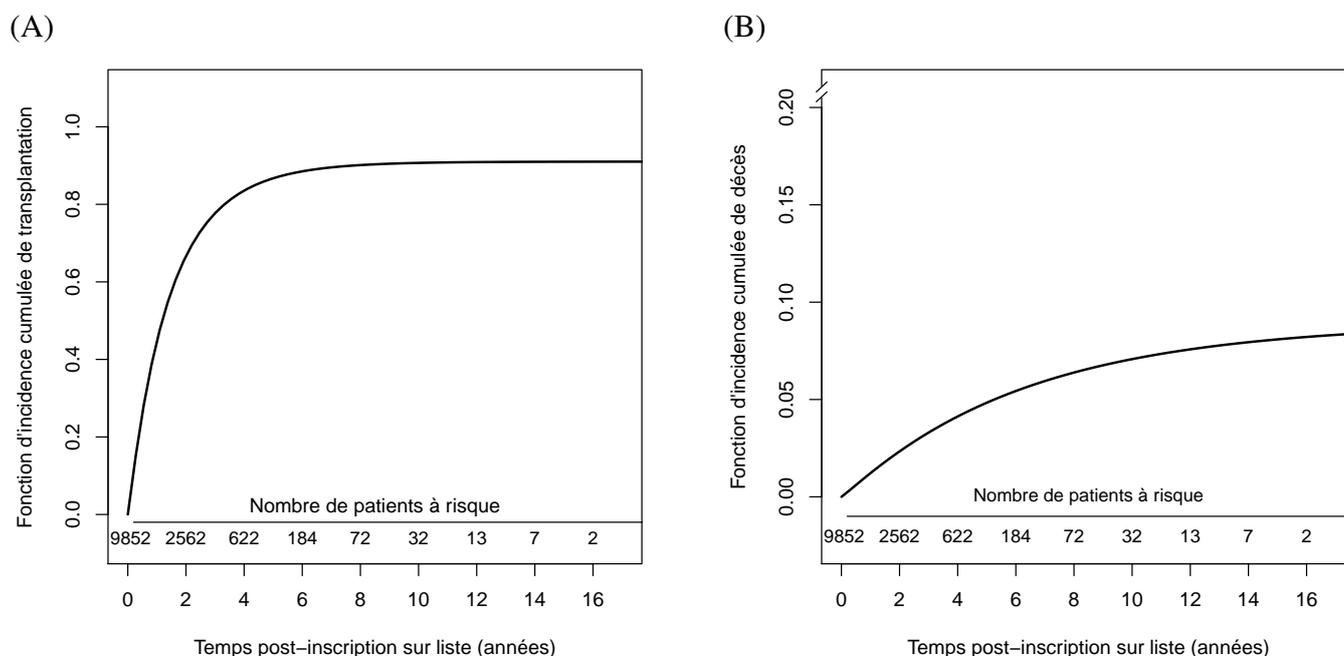


FIGURE 7.3 – Fonctions d’incidences cumulées de transplantation (A) et de décès (B) en considérant la compétition entre les deux, pour l’ensemble de la cohorte des patients en IRT dialysés et inscrits sur LAT (N = 9852). Une attention particulière doit être accordée à la courbe relative aux décès dont l’axe des abscisses est représenté jusqu’à 20%. Ces courbes ont été obtenues par le modèle de mélange sans variable explicative.

Analyses univariées

Naturellement, les patients les moins susceptibles de bénéficier d’une transplantation étaient les plus exposés au risque de décéder. Les résultats sont illustrés avec l’exemple de l’âge à l’inscription (figure 7.4) :

- (i) Le risque de décéder plutôt que d’être transplanté après inscription sur LAT augmentait avec l’âge du patient à l’inscription. Plus précisément, nous avons estimé une probabilité de décès avant transplantation 2,4 fois plus importante pour les patients âgés de 40-49 ans que pour ceux de moins de 40 ans (OR = 2,38, $p = 0,0001$). Pour les patients de 50-59 ans, ce risque

était 3,3 fois plus important que chez les moins de 40 ans ($p < 0,0001$) et pour les patients de plus de 60 ans, il était presque 6 fois plus important que chez les moins de 40 ans ($OR = 5,97$, $p < 0,0001$).

(ii) Parmi les patients qui sont décédés avant transplantation et comparativement aux patients < 40 ans, le temps jusqu'au décès semblait plus court pour tous les patients de plus de 40 ans, la différence était significative pour les patients âgés de 50-59 ans ($RR = 1,44$, $p = 0,1412$).

(ii) Parmi les patients qui ont été transplantés avant de décéder et comparativement aux moins de 40 ans, le temps jusqu'à la transplantation était plus court pour les plus de 60 ans ($RR = 1,32$, $p < 0,0001$), mais plus long pour les 40-49 ans ($RR = 0,87$, $p = 0,0003$) et ceux de 50-59 ans ($RR = 0,93$, $p = 0,0594$).

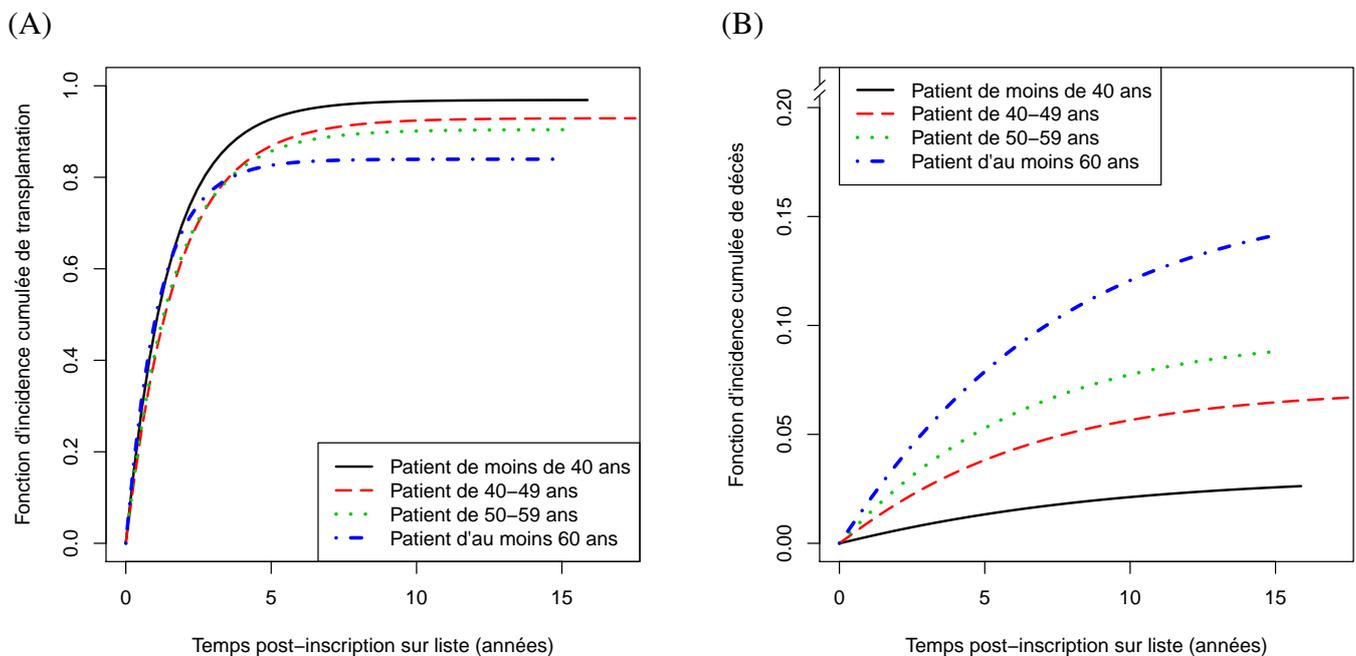


FIGURE 7.4 – Fonctions d'incidences cumulées de transplantation (A) et de décès (B) selon l'âge du patient divisé en 4 classes : < 40 ans, 40-49 ans, 50-59 ans ou ≥ 60 ans ($N=9852$).

Les résultats des autres variables sont détaillés en annexe E dans le tableau (E.1) et illustrés par des courbes des CIF selon les différents facteurs testés (figures E.1 à E.8). Ils peuvent être résumés selon les mêmes trois parties du modèle :

(i) Les facteurs de risque suivants étaient significativement associés avec une augmentation du risque de décéder avant transplantation : diabète, antécédents cardiaques, vasculaire ou

de néoplasie, sous-poids ou obésité, hémodialyse, inscription sur liste avant 2003, dialyse de plus de 1 an avant l'inscription sur liste, néphropathie initiale non récidivante, groupe sanguin O ou B et PRA anti-classe I ou anti-classe II positifs.

(ii) Parmi les patients qui sont décédés avant transplantation, le temps jusqu'au décès semblait plus court pour les patients avec une néphropathie potentiellement récidivante, inscrits sur liste à partir du 7 juillet 2009 et de groupe O. À l'inverse, la survenue du décès était significativement retardée pour les patients obèses et les patients traités par hémodialyse.

(iii) Parmi les patients qui ont été transplantés avant de décéder, les facteurs suivants étaient significativement associés à transplantation plus rapide : sexe masculin, diabète, antécédents cardiaques ou vasculaires. À l'inverse, la survenue d'une transplantation était significativement retardée pour les patients obèses, avec des antécédents d'hépatite, inscrits à partir du 7 juillet 2009, de groupe O ou B et avec une immunisation anti-classe I ou anti-classe II positive.

Modèle multivarié

Les résultats du modèle multivarié final, présentés dans le tableau (7.4), ont montré une probabilité de décès avant transplantation 2,3 fois plus importante pour les patients âgés de 40-49 ans que pour ceux de moins de 40 ans ($p < 0,0001$). Pour les patients de 50-59 ans, ce risque était 2,7 fois plus important que chez les moins de 40 ans ($p < 0,0001$) et pour ceux de plus de 60 ans, il était près de 4 fois plus important (OR = 3,93, $p < 0,0001$). Ce risque de décès avant transplantation était également augmenté chez les diabétiques (OR = 2,15, $p < 0,0001$), les patients en sous-poids (OR = 2,13, $p = 0,0009$), ceux avec des antécédents cardiaques (OR = 1,69, $p < 0,0001$), vasculaires (OR = 2,11, $p < 0,0001$) ou de néoplasie (OR = 2,42, $p < 0,0001$), ainsi que pour ceux de groupe sanguin O (OR = 1,72, $p < 0,0001$) ou B (OR = 2,29, $p < 0,0001$) et ceux avec une immunisation anti-HLA classe I positive (OR = 1,62, $p = 0,0005$).

Les patients inscrits ayant été dialysés plus de 1 an avant d'être inscrits sur liste d'attente (OR = 1,39 pour une dialyse entre 1-2 ans avant inscription et OR = 2,06 pour une dialyse de plus de 2 ans). À l'inverse, les facteurs suivants étaient associés à une augmentation de la probabilité d'être transplanté avant de décéder : une inscription entre 2004-07/07/2009 (OR = 0,71,

Facteurs associés à la probabilité d'événement	OR	ET	IC 95%	p-value
Age (40 to 49 ans / < 40 ans)	2,30	0,20	[1,54-3,43]	<0,0001
Age (50 to 59 ans / < 40 ans)	2,74	0,19	[1,88-3,98]	<0,0001
Age (\geq 60 ans / <40 ans)	3,93	0,19	[2,71-5,70]	<0,0001
Antécédent de diabète (oui / non)	2,15	0,10	[1,76-2,62]	<0,0001
Antécédent cardiaque (oui / non)	1,69	0,10	[1,39-2,05]	<0,0001
Antécédent vasculaire (oui / non)	2,11	0,11	[1,70-2,62]	<0,0001
Antécédent de néoplasie (oui / non)	2,42	0,19	[1,66-3,53]	<0,0001
IMC (< 18 kg.m ⁻² / 18-30 kg.m ⁻²)	2,13	0,23	[1,36-3,34]	0,0009
IMC (> 30 kg.m ² / 18-30 kg.m ⁻²)	1,18	0,12	[0,93-1,50]	0,1754
Inscription sur LAT (2004-7Jul2009 / \leq 2003)	0,71	0,13	[0,55-0,91]	0,0061
Inscription sur LAT (7Jul2009-2011 / \leq 2003)	0,53	0,17	[0,38-0,75]	0,0003
Dialyse avant inscription (1 à 2 ans / < 1 an)	1,39	0,11	[1,11-1,74]	0,0036
Dialyse avant inscription (\geq 2 ans / < 1 an)	2,06	0,11	[1,66-2,55]	<0,0001
Néphropathie initiale récidivante (oui / non)	0,77	0,12	[0,61-0,98]	0,0367
Groupe sanguin (O / A et AB)	1,72	0,10	[1,42-2,09]	<0,0001
Groupe sanguin (B / A et AB)	2,29	0,14	[1,74-3,03]	<0,0001
Immunsation anti-HLA classe I (oui / non)	1,62	0,14	[1,23-2,13]	0,0005
Facteurs associés au temps jusqu'au décès	RR	ET	IC 95%	p-value
Immunsation HLA anti-classe I (oui / non)	0,73	0,16	[0,54-0,99]	0,0418
Facteurs associés au temps jusqu'à la transplantation	RR	ET	IC 95%	p-value
Age (40 to 49 ans / < 40 ans)	0,90	0,04	[0,84-0,97]	0,0057
Age (50 to 59 ans / < 40 ans)	0,97	0,03	[0,90-1,03]	0,3338
Age (\geq 60 ans / <40 ans)	1,28	0,04	[1,20-1,37]	<0,0001
IMC (< 18 kg.m ⁻² / 18-30 kg.m ⁻²)	1,01	0,07	[0,88-1,15]	0,9614
IMC (> 30 kg.m ⁻² / 18-30 kg.m ⁻²)	0,87	0,04	[0,81-0,94]	0,0003
Inscription sur LAT (2004-7Jul2009 / \leq 2003)	1,38	0,04	[1,28-1,49]	<0,0001
Inscription sur LAT (7Jul2009-2011 / \leq 2003)	1,08	0,05	[0,99-1,18]	0,0788
Groupe sanguin (O / A et AB)	0,46	0,03	[0,44-0,49]	<0,0001
Groupe sanguin (B / A et AB)	0,40	0,04	[0,37-0,44]	<0,0001
Immunsation anti-HLA classe I (oui / non)	0,59	0,04	[0,54-0,64]	<0,0001
Immunsation anti-HLA classe II (oui / non)	0,71	0,05	[0,64-0,78]	<0,0001

OR, Odds Ratio ; RR, Risque Relatif ; ET, Ecart Type ; IC, Intervalle de Confiance

LAT, Liste d'Attente de Transplantation ; IMC, Index de Masse Corporelle

Paramètres des fonctions exponentielle et de Weibull : $exp(\alpha_0) = 0,02$; $l_1 = 2254,11$; $l_2 = 395,52$; $k_2 = 1,07$

TABLE 7.4 – Modèle de mélange paramétrique multivarié de compétition entre la transplantation et le décès pour les patients en IRT dialysés, après inscription sur LAT. Les différents facteurs sont distingués selon qu'ils sont associés à la probabilité d'événement (résultats en odds ratio) ou au temps d'événement, pour un événement donné (résultats en hazard ratio).

$p = 0,0061$) ou à partir du 07/07/2009 (OR = 0,53, $p = 0,0003$) et une néphropathie récidivante (OR = 0,77, $p = 0,0367$). De plus, parmi les patients décédés avant transplantation, la survenue du décès était retardée pour les patients ayant une immunsation HLA anti-classe I (RR = 0,73, $p = 0,0418$). Parmi les patients transplantés avant de décéder, la survenue de la transplantation était significativement plus précoce chez les patients de plus de 60 ans (RR = 1,28, $p < 0,0001$)

et chez ceux inscrits sur liste entre 2004 et le 07/07/2009 (RR = 1.38, $p < 0.0001$). A l'inverse, la survenue d'une transplantation était significativement retardée pour les patients âgés de 40-49 ans (RR = 0.90, $p = 0.0057$), obèses (RR = 0.87, $p = 0.0003$), de groupe sanguin O (RR = 0,46, $p < 0,0001$) ou B (RR = 0,40, $p < 0,0001$) et chez les patients avec une immunisation positive anti-HLA de classe I (RR = 0,59, $p < 0,0001$) ou de classe II (RR = 0,71, $p < 0,0001$).

7.3.3 Analyse supplémentaire chez les seuls patients incidents

Le modèle multivarié a été estimé en prenant en compte les patients incidents (inscrits sur liste d'attente après leur inclusion dans le registre des dialysés) et les patients prévalents (inscrits sur liste d'attente avant la création du registre des dialysés de leur région) impliquant pour ces derniers de la troncature à gauche. Il est possible que les comorbidités des patients prévalents soient moins bien collectées du fait du remplissage de leurs données en rétrospectif (biais d'information). Afin d'évaluer la robustesse de notre approche nous avons comparé les caractéristiques démographiques des prévalents et des incidents (tableaux 7.5 et 7.6) et nous avons ré-estimé le modèle uniquement chez les patients incidents (tableau 7.7).

Caractéristiques	Incidents (N = 7940)				Prévalents (N = 1912)				p-value
	Moy	ET	Etendue	Méd	Moy	ET	Etendue	Méd	
Age à l'inscription (année)	51,29	13,39	18-82	53,35	51,33	12,61	18-88	52,74	0,8849
Durée dialyse avant inscription	0,96	1,06	0-9	0,66	2,69	2,69	0-16	1,74	*<0,0001
Taille du patient (cm)	168,91	9,20	120-206	170,00	168,17	9,10	118-200	169,00	*0,0016
Poids du patient(kg)	72,13	15,62	32-143	71,00	70,87	15,21	26-136	70,00	*0,0012
IMC (kg.m ⁻²)	25,22	4,84	14-52	24,54	25,00	4,77	15-44	24,38	0,0689

* $p < 0,05$ IMC, Index de Masse Corporelle ; Moy, moyenne ; ET, Ecart-Type ; Méd, médiane

TABLE 7.5 – Caractéristiques démographiques et cliniques des variables quantitatives le jour de l'inscription pour les patients incidents (N=7940) et les patients prévalents (N=1912).

Si on regarde uniquement les p-values, on pourrait conclure à un profil très différent des patients prévalents et les patients incidents. Cependant, pour la grande majorité des variables, les différences ressortent significatives surtout du fait de grands effectifs, comme c'est le cas par exemple pour l'âge, le sexe ou les comorbidités. Au regard des pourcentages selon les différentes modalités, il semble qu'il n'y ait pas véritablement de grandes différences entre les deux

Caractéristiques	Incidents (N = 7940) Effectif (%)	Prévalents (N = 1912) Effectif (%)	p-value
Patient homme	5013 (63,14)	1160 (60,67)	*0,0482
Patient femme	2927 (36,86)	752 (39,33)	
Patient de < 40 ans	1688 (21,26)	367 (19,19)	*0,0243
Patient 40-49 ans	1550 (19,52)	421 (22,02)	
Patient 50-59 ans	2388 (30,08)	593 (31,01)	
Patient > 60 ans	2314 (29,14)	531 (27,77)	
Inscription avant 2004	374 (4,71)	561 (29,34)	*<0,0001
Inscription entre 2004 et le 07/07/2009	4125 (51,95)	1134 (59,31)	
Inscription après le 07/07/2009	3441 (43,34)	217 (11,35)	
Aucune dialyse avant inscription	1345 (16,94)	61 (3,19)	*<0,0001
Dialyse 1 jour-1 an avant inscription	3862 (48,64)	552 (28,87)	
Dialyse 1 an-2 ans avant inscription	1729 (21,78)	423 (22,12)	
Dialyse > 2 ans avant inscription	1004 (12,64)	876 (45,82)	
Néphropathie initiale récidivante	1932 (24,33)	465 (24,32)	0,9999
Néphropathie initiale non récidivante	6008 (75,67)	1447 (75,68)	
Antécédent de diabète	1600 (20,15)	360 (18,83)	0,2045
Antécédent d'hypertension artérielle	6166 (77,66)	1361 (71,18)	*<0,0001
Antécédent cardiaque	1522 (19,17)	459 (24,01)	*<0,0001
Antécédent vasculaire	833 (10,49)	296 (15,48)	*<0,0001
Antécédent d'hépatite B or C	184 (2,34)	99 (5,3)	*<0,0001
Antécédent de néoplasie	246 (3,1)	58 (3,03)	0,9415
Epuration par hémodialyse	6631 (83,51)	1705 (89,17)	*<0,0001
Epuration par dialyse péritonéale	1309 (16,49)	207 (10,83)	
Index de Masse Corporelle < 18 kg.m ⁻²	294 (3,70)	68 (3,56)	0,2328
Index de Masse Corporelle 18-29 kg.m ⁻²	6383 (80,39)	1569 (82,06)	
Index de Masse Corporelle > 30 kg.m ⁻²	1263 (15,91)	275 (14,38)	
Groupe sanguin O	3527 (44,42)	890 (46,55)	0,0882
Groupe sanguin A	3234 (40,73)	758 (39,64)	
Groupe sanguin B	882 (11,11)	212 (11,09)	
Groupe sanguin AB	297 (3,74)	52 (2,72)	
Antigènes anti-HLA de classe I	1415 (17,82)	275 (14,38)	*0,0004
Pas d'antigènes anti-HLA de classe I	6525 (82,18)	1637 (85,62)	
Antigènes anti-HLA de classe II	822 (10,35)	160 (8,37)	*0,0105
Pas d'antigènes anti-HLA de classe II	7118 (89,65)	1752 (91,63)	

* p < 0,05 (Test du χ^2 d'indépendance)

TABLE 7.6 – Caractéristiques démographiques et cliniques des variables qualitatives le jour de l'inscription pour les patients incidents, inscrits sur liste d'attente après leur inclusion dans le registre des dialysés (N=7940) et les patients prévalents, inscrits sur liste d'attente avant la création du registre des dialysés de leur région (N=1912).

groupes sauf pour la période d'inscription et la durée de dialyse avant inscription. Ces différences étaient en fait attendues entre incidents et prévalents. En effet, l'ouverture du registre des dialysés est postérieure à 2004 pour 16 régions sur 21, ce qui explique que la grande majorité des patients ayant démarré leur dialyse avant 2004 étaient prévalent. Concernant la durée de dialyse avant inscription, les politiques d'inscription sont différentes entre les régions et ont probablement évolué sur la dernière décennie.

Facteurs associés à la probabilité d'événement	OR	ET	IC 95%	p-value
Age (40 to 49 ans / < 40 ans)	2,19	0,26	[1,32-3,64]	0,0025
Age (50 to 59 ans / < 40 ans)	2,80	0,24	[1,75-4,49]	<0,0001
Age (\geq 60 ans / <40 ans)	3,91	0,24	[2,45-6,24]	<0,0001
Antécédent de diabète (oui / non)	2,29	0,12	[1,80-2,90]	<0,0001
Antécédent cardiaque (oui / non)	1,72	0,12	[1,36-2,18]	<0,0001
Antécédent vasculaire (oui / non)	2,31	0,13	[1,78-3,00]	<0,0001
Antécédent de néoplasie (oui / non)	1,91	0,25	[1,17-3,10]	0,0091
IMC (< 18 kg.m ⁻² / 18-30 kg.m ⁻²)	2,29	0,27	[1,35-3,88]	0,0022
IMC (> 30 kg.m ⁻² / 18-30 kg.m ⁻²)	1,06	0,15	[0,79-1,43]	0,6798
Inscription sur LAT (2004-7Jul2009 / \leq 2003)	0,72	0,21	[0,48-1,09]	0,1199
Inscription sur LAT (7Jul2009-2011 / \leq 2003)	0,58	0,25	[0,36-0,93]	0,0249
Dialyse avant inscription (1 à 2 ans / < 1 an)	1,37	0,13	[1,07-1,77]	0,0145
Dialyse avant inscription (\geq 2 ans / < 1 an)	1,79	0,15	[1,34-2,41]	0,0001
Néphropathie initiale récidivante (oui / non)	0,80	0,15	[0,59-1,08]	0,1437
Groupe sanguin (O / A et AB)	1,49	0,12	[1,17-1,89]	0,0011
Groupe sanguin (B / A et AB)	1,85	0,17	[1,31-2,59]	0,0004
Immunisation anti-HLA classe I (oui / non)	1,89	0,16	[1,37-2,60]	0,0001
Facteurs associés au temps jusqu'au décès	RR	ET	IC 95%	p-value
Immunisation HLA anti-classe I (oui / non)	0,58	0,19	[0,40-0,83]	0,0033
Facteurs associés au temps jusqu'à la transplantation	RR	ET	IC 95%	p-value
Age (40 to 49 ans / < 40 ans)	0,92	0,04	[0,85-0,99]	0,0438
Age (50 to 59 ans / < 40 ans)	0,96	0,04	[0,89-1,03]	0,2647
Age (\geq 60 ans / <40 ans)	1,24	0,04	[1,15-1,35]	<0,0001
IMC (< 18 kg.m ⁻² / 18-30 kg.m ⁻²)	1,12	0,08	[0,96-1,3]	0,1450
IMC (> 30 kg.m ⁻² / 18-30 kg.m ⁻²)	0,86	0,04	[0,79-0,94]	0,0004
Inscription sur LAT (2004-7Jul2009 / \leq 2003)	1,08	0,06	[0,97-1,21]	0,1728
Inscription sur LAT (7Jul2009-2011 / \leq 2003)	0,86	0,06	[0,76-0,97]	0,0126
Groupe sanguin (O / A et AB)	0,43	0,03	[0,40-0,45]	<0,0001
Groupe sanguin (B / A et AB)	0,38	0,05	[0,34-0,42]	<0,0001
Immunisation anti-HLA classe I (oui / non)	0,60	0,05	[0,54-0,66]	<0,0001
Immunisation anti-HLA classe II (oui / non)	0,73	0,05	[0,66-0,82]	<0,0001

OR, Odds Ratio ; RR, Risque Relatif ; ET, Ecart Type ; IC, Intervalle de Confiance

LAT, Liste d'Attente de Transplantation ; IMC, Index de Masse Corporelle

Paramètres des fonctions exponentielle et de Weibull : $exp(\alpha_0) = 0,02$; $l_1 = 2094,38$; $l_2 = 312,38$; $k_2 = 1,10$

TABLE 7.7 – Modèle de mélange paramétrique multivarié pour les patients dialysés incidents, c'est à dire inscrits sur liste d'attente après leur inclusion dans le registre des dialysés (N=7940).

7.4 Discussion

Dans cette étude, nous avons utilisé une méthodologie spécifique pour estimer les potentiels facteurs de risque associés à la mortalité des patients en IRT dialysés après leur inscription sur liste d'attente de transplantation, en prenant en compte le maximum de facteurs de confusion et en considérant la compétition avec la transplantation. Nos résultats s'appuient les données

du registre national REIN, via la base nationale Diadem et sur les données de l'application régionale Néphrolor. Ainsi, l'ensemble des données de la France métropolitaine ont été collectées excepté celle de l'Île de France en raison d'impossibilités techniques. Nous montrons ainsi que l'âge supérieur à 40 ans, les comorbidités telles que les antécédents de diabète, de maladie cardiaque ou vasculaire, ou de néoplasie, ainsi que le sous-poids, le groupe sanguin O ou B et l'immunisation anti-HLA de classe I étaient significativement associés à un risque augmenté de décéder avant d'être transplanté. De plus, indépendamment des autres facteurs de confusion, en particulier l'âge, nous montrons que les patients sans néphropathie récidivante, dialysés pendant plus d'un an avant d'être inscrits sur liste ou inscrits sur LAT avant 2004 ont un risque augmenté de décéder et de ne pas être transplanté.

Les néphropathies récidivantes concernent surtout des patients jeunes, cela pourrait expliquer en partie le moindre risque de décès associé à ce facteur. Cependant, le modèle multivarié était ajusté sur l'âge du patient, ce qui signifie que les patients avec une néphropathie potentiellement récidivante ont une plus forte probabilité d'être transplantés indépendamment de leur âge et des comorbidités. La corrélation entre la probabilité de décès et la durée de dialyse avant inscription sur liste n'est pas évidente non plus. En effet, les patients ayant été en dialyse pendant une longue période avant d'accéder à la liste d'attente sont prioritaires pour l'attribution des greffons par rapport à ceux inscrits peu de temps après le démarrage de la dialyse (selon les règles définies par l'Agence de la Biomédecine). Nous pouvons supposer que les patients en dialyse plus longtemps ont eu plus de temps pour développer des complications avant d'être inscrits. Nous avons également montré que, chez ceux qui décèdent, les patients obèses décèdent moins vite que les non-obèses. Cela pourrait être expliqué par un meilleur état nutritionnel qui est connu comme un important facteur protecteur de mortalité en dialyse [150].

Nous avons montré également que chez les patients qui sont transplantés, les patients de plus de 60 ans et les patients inscrits entre 2004 et le 07/07/2009 sont transplantés plus vite. À l'inverse, les patients âgés de 40-49 ans, obèses, de groupe sanguin O ou B, ainsi que ceux avec une immunisation anti-HLA de classe I ou de classe II sont transplantés moins vite. Il n'est pas surprenant que les patients obèses aient un accès retardé à la transplantation étant donné qu'ils sont souvent contre-indiqués pour les interventions chirurgicales (l'anesthésie en particulier) et qu'on leur demande généralement de perdre du poids avant de pouvoir être transplantés. De

même, l'accès à la transplantation est connu pour être plus long pour les patients de groupe O qui ne peuvent être transplantés qu'avec des organes appartenant au groupe sanguin O et pour les patients de groupe B dont la fréquence est faible au sein de la population. Ces deux groupes sanguins ont ainsi moins de chances que les patients de groupe A ou AB de disposer d'un organe compatible. L'accès à la transplantation est également moindre pour les patients immunisés qui ont par définition moins de greffons compatibles. L'accès plus rapide à la transplantation pour les patients de plus de 60 ans pourrait être expliqué en partie par l'extension récente des critères de donneurs qui a permis de fournir plus de greffons pour cette population spécifique. A l'inverse, on explique mal pourquoi les patients âgés de 40-49 ans ont un accès retardé à la greffe par rapport à ceux de moins de 40 ans. Deux explications sont envisageables : (i) les greffons de patients jeunes (moins de 20 ans) sont priorisés vers les receveurs jeunes ; et (ii) les patients de 40-49 ans n'ont aucune priorité sur les listes d'attente (sauf s'ils sont immunisés) et sont nombreux à être inscrits pour assez peu de donneurs dans cette tranche d'âge (on parvient à en augmenter le nombre aujourd'hui avec les donneurs à cœur arrêté). Il est possible qu'ils aient plus de comorbidités et de contre-indications à la greffe. Il est également possible qu'ils bénéficient moins de greffes à partir de donneurs vivants.

7.5 Conclusion

Le modèle de mélange que nous avons appliqué aux données des dialysés issues du registre national REIN a permis de montrer que certaines variables, telles que l'âge, les comorbidités ou le groupe sanguin, étaient fortement associées à la probabilité de décéder avant d'être transplanté après avoir été inscrit sur liste d'attente de transplantation. De plus, l'utilisation du modèle a permis d'identifier simultanément l'existence de variables associées soit à un décès plus précoce chez ceux qui décèdent, soit à une transplantation plus tardive chez ceux qui sont transplantés. Ce chapitre nécessite des améliorations, notamment l'ajout d'une bibliographie complète des modèles qui ont été explorés jusqu'ici dans ce champ d'application. Une fois que cette étape sera faite, nous pourrons alors évaluer l'intérêt statistique et clinique de ce modèle de mélange en termes d'interprétation.

Partie IV - Discussion

Discussion et perspectives

Discussion générale

Le thème central de cette thèse a été le développement de modèles de survie relative pour l'analyse de l'évolution des patients transplantés rénaux. Dans la première application, nous nous sommes intéressés au risque d'échec de greffe des patients transplantés une seconde fois comparé à celui des patients transplantés pour la première fois. Dans la seconde application, il s'agissait d'estimer la mortalité des patients transplantés rénaux une première fois comparée à celle des patients restés en dialyse après leur inscription sur liste d'attente de transplantation. Cependant, la plus grande part des développements a été réalisée sur la première application, la seconde étant encore en cours d'exploration.

Dans la littérature, l'étude des facteurs potentiellement associés à la survie du patient et/ou du greffon chez les patients transplantés est presque toujours basée sur le modèle de Cox. Deux limites majeures de ce type d'approche sont de considérer l'échec global (sans distinguer une cause de toutes les autres) et de ne pouvoir prendre en compte que des variables communes aux groupes comparés. En réponse méthodologique à ce problème, nous avons choisi de nous tourner vers les modèles de survie relative qui permettent de prendre en compte des variables spécifiques et d'estimer la survie nette (modèles à risques additifs) ou de comparer l'effet des facteurs pronostiques entre les groupes (modèles à risques multiplicatifs), cela sans nécessité de connaître la cause d'échec. Ces modèles sont très utilisés en cancérologie, cependant ils sont encore assez peu explorés dans le champ de la transplantation. Nous montrons avec ce travail l'intérêt de ce type d'approche pour évaluer les déterminants du devenir des transplantés rénaux. Au delà de cela, c'est bien l'utilisation de modèles originaux sur un plan statistique qui permet d'obtenir des résultats eux aussi originaux en transplantation.

La première application de ce travail a permis de passer par différentes phases d'améliorations des modèles et de mettre en évidence un certain nombre de difficultés. L'étape préliminaire d'estimation d'un modèle de Cox a confirmé l'existence d'un excès de risque d'échec de greffe (retour en dialyse ou décès du patient) des secondes transplantations par rapport aux premières après quelques années post-transplantation. Nous avons alors assez naturellement cherché à mesurer cet excès de risque à l'aide d'un modèle de survie relative à risques additifs. Le principe était de soustraire le risque attendu en première transplantation pour estimer le risque spécifiquement lié à la seconde transplantation. Pour estimer le risque d'échec attendu (qui ne pouvait être lu dans des tables car il ne s'agissait pas ici de mortalité en population générale) puis le risque d'échec en excès, nous avons proposé des modèles paramétriques avec fonction de base constante par morceaux. Il est important de signaler que, si elle constituait une originalité de ce travail, cette modélisation du risque attendu présentait l'inconvénient d'ajouter une part d'hypothèse contrairement aux modèles de survie relative classiquement utilisés. La première difficulté s'est présentée au niveau de l'estimation du risque en excès avec l'impossibilité de faire converger nos modèles lors de l'introduction de variables explicatives. L'absence d'excès de risque d'échec des secondes transplantations sur les premiers mois post-transplantation ne respectait pas l'hypothèse princeps du modèle et ne nous a donc pas permis de l'estimer correctement.

La seconde alternative à ce stade a été de nous tourner vers les modèles à risques multiplicatifs afin d'évaluer les différences d'effet des facteurs de risque d'échec de greffe entre les premières et les secondes transplantations rénales. Le risque attendu était celui estimé lors de l'étape précédente et afin de faciliter l'interprétation, une fonction de base constante par morceaux respectant les mêmes intervalles a également été choisie pour la partie relative. L'estimation des modèles reposait sur la maximisation de la log-vraisemblance. Ce modèle nous a permis de montrer pour la première fois l'existence de différences d'effets de certains facteurs de risque entre les premières et les secondes transplantations. L'inconvénient majeur des approches paramétriques sont les hypothèses sur les distributions (et le plus grand nombre de paramètres estimés). La seconde difficulté de ce modèle est qu'il imposait de passer par des méthodes de simulation pour prendre en compte les variances des paramètres estimés de risque attendu. Dans le cas de la seconde application que nous développons actuellement, ce modèle sera le modèle de choix pour évaluer les différences d'effets des facteurs entre transplantés et dialysés avec comme contrainte

supplémentaire que le risque attendu chez les dialysés sera estimé par un modèle à risque compétitif pour tenir compte de la compétition entre la transplantation et le décès après l'inscription sur liste d'attente.

Le troisième point important a été de proposer l'adaptation d'un modèle semi-paramétrique de survie relative à risques multiplicatifs, estimé par maximisation de la log-vraisemblance partielle. Cette approche, qui nous a permis d'aboutir à des conclusions très proches de celle de l'étape précédente, présentait l'avantage de ne faire aucune hypothèse sur la distribution des fonctions de base (moins de paramètres estimés) et permettait de comparer l'effet des facteurs entre les deux groupes sans faire d'hypothèse a priori sur le rôle commun, différent ou spécifique de chaque variable. Cependant, comme pour le modèle paramétrique, la variabilité associée à l'estimation du risque attendu a nécessité le recours à une procédure complexe d'estimation des variances avec des simulations de Monte-Carlo associées à un ré-échantillonnage par bootstrap.

La quatrième alternative a été la spécification du rang de greffe comme une strate dans un modèle de Cox avec l'hypothèse d'un vecteur de variables explicatives divisé en sous-vecteurs de variables entrant soit dans le risque attendu (chez les premières transplantations), soit dans le risque relatif (chez les secondes transplantations), soit dans les deux mais avec des effets communs ou différents. Ainsi, cette approche permettait également de gérer la prise en compte des variables spécifiques des secondes transplantations avec l'avantage majeur d'une estimation aisée par vraisemblance partielle avec les logiciels standards. Nous avons montré que les résultats de ce modèle étaient très proches de ceux des modèles précédents. Cependant, sa principale contrainte est qu'il supposait de connaître a priori le rôle de chaque variable explicative. Il est également important de préciser que ce modèle n'est envisageable que lorsque le temps d'apparition d'un événement unique est étudié, ce qui exclut les situations de risques en compétition. Ainsi, malgré sa facilité d'estimation, ce modèle stratifié ne pourra être envisagé dans le cas de notre seconde application.

Nous avons montré que les différentes stratégies proposées (d'estimation du modèle à risques multiplicatifs) constituaient des approches intéressantes pour comparer l'effet des facteurs entre les premières et les secondes transplantations rénales et qu'elles apportaient des réponses nouvelles sur les patients susceptibles de tirer les meilleures bénéfices d'une seconde transplanta-

tion. Des améliorations sont encore envisageables : les trois approches pourraient être généralisées avec des variables explicatives dépendantes du temps, la vérification de l'hypothèse de proportionnalité des risques étant aussi une difficulté.

Nous développons aujourd'hui un modèle de survie relative à risque multiplicatif visant à évaluer les différences d'effet des facteurs sur la mortalité entre patients transplantés et dialysés. Aucune table de mortalité attendue en dialyse n'est disponible aujourd'hui. La réalisation de ce modèle a donc nécessité une première étape d'identification des facteurs de risque associés à la mortalité des dialysés. Nous avons pour cela eu recours à un modèle de mélange paramétrique permettant de prendre en compte la compétition entre le décès et la transplantation pour les dialysés après leur inscription sur liste. Ce modèle a permis d'identifier pour la première fois, à notre connaissance, des facteurs de risque associés à la probabilité de décéder plutôt que d'être transplanté après inscription sur liste d'attente et également des facteurs de risque associés à la vitesse du décès chez les patients qui décèdent et à la vitesse de transplantation chez ceux qui sont transplantés.

Perspectives

Les perspectives de développements méthodologiques s'inscrivent dans les 2 axes de travail explorés dans le cadre de cette thèse : la survie relative et les risques compétitifs.

Analyse de la mortalité relative à la transplantation

Pour cette seconde application, l'intérêt de prendre uniquement des dialysés inscrits sur liste plutôt que l'ensemble des dialysés est qu'il minimise la confusion possible entre l'effet de la transplantation et celui de la sélection des patients candidats à la transplantation. En effet, les patients dialysés qui n'accèdent jamais à la liste d'attente sont des patients en moins bonne santé et qui survivent moins longtemps. Comparer les transplantés à cette population ne permettrait pas d'estimer correctement le bénéfice réel de mortalité lié à la transplantation. La difficulté

lorsqu'on compare les transplantés et les dialysés est que la date d'origine est différente entre les deux : l'inclusion correspond au jour de la transplantation pour les transplantés et à la date d'inscription sur liste pour les dialysés. L'emploi par Wolfe et al. [3] d'un modèle de Cox avec la transplantation modélisée par une variable dépendante du temps permettait de gérer cette différence temporelle et d'évaluer l'impact de la transplantation sur la mortalité cependant ce modèle ne permettait de prendre en compte que des variables communes aux deux groupes. De plus, il nécessite de connaître la trajectoire individuelle des patients en IRT, ce qui n'est pas envisageable en France en raison de la stratification des systèmes d'information.

Avec ce modèle que nous souhaitons développer et dont je serai en charge, nous définissons un temps d_i correspondant au délai entre l'inscription sur liste d'attente et la transplantation, et un temps t_i correspondant au délai entre la transplantation et le décès (ou la censure). Le risque de mortalité observé chez les transplantés est alors égal au produit de $h^a(t_i + d_i | z_i^a)$ le risque de mortalité attendue en dialyse après inscription sur liste (si le patient n'avait pas été transplanté) et de $h^r(t_i | z_i^r)$ le risque de mortalité relatif à la transplantation. z_i correspond à l'ensemble des variables explicatives recueillies le jour de la transplantation chez l'individu i , z_i^a un sous-ensemble de z_i caractérisant la mortalité chez les dialysés après leur inscription sur liste et z_i^r un sous-ensemble de z_i caractérisant la mortalité relative à la transplantation.

Le modèle d'Andersen [64] suppose $h^r(t_i | z_i^r) = h_0^r(t_i) \exp(\beta^r z_i^r)$ avec $h_0^r(t_i)$ le risque instantané de mortalité relative de base au temps t_i non estimé. Le rapport des risques lié à l'effet de la j ème variable sur le risque de mortalité relative est donné par $\exp(\beta_j^r)$. Les coefficients de régression β^r des variables explicatives associées à la mortalité relative à la transplantation seront estimés en maximisant la log-vraisemblance (3.18). Pour les variables prises en compte dans la mortalité attendue, $\exp(\beta^r)$ représentera un facteur de pondération entre le RR attendu estimé chez les dialysés ($\exp(\hat{\beta}^a)$) et le RR observé chez les transplantés ($\exp(\hat{\beta}^a) \times \exp(\beta^r)$). Autrement dit, $\beta^r = 0$ signifiera que la variable a le même effet sur la mortalité entre les deux groupes. En revanche, $\beta^r < 0$ signifiera que le rapport des risques lié à la variable est diminué chez transplantés, ce qui pourrait être un argument pour justifier une priorisation de la transplantation vers les patients ayant cette variable. Donc $\beta^r > 0$ pourrait indiquer au contraire que les cliniciens doivent faire particulièrement attention à la transplantation des patients ayant ce profil.

Analyse de la mortalité en excès en transplantation

Les interprétations issues d'un modèle de survie relative à risques additifs sont faites en termes d'excès de risque. Aussi, une contrainte majeure de ce modèle est qu'il n'est envisageable que si la survie observée est toujours plus faible que la survie attendue. Or, d'après la littérature, après une phase précoce de surmortalité, les patients transplantés ont une diminution significative du risque de mortalité par rapport à des patients comparables restés en dialyse. Notre objectif sera donc de développer un modèle à risques additifs en deux morceaux basé sur l'estimation d'un excès de mortalité chez les patients transplantés jusqu'à un certain temps δ et un défaut de mortalité après ce temps par rapport aux dialysés. Sous l'hypothèse d'indépendance entre la mortalité en excès et la mortalité attendue, le risque instantané de mortalité observé sera alors définie par :

$$h^o(t_i|z_i) = h^a(t_i + d_i|z_i^a) + \left[h^{c1}(t_i|z_i^{c1}) \mathbb{1}_{\{t_i < \delta\}} - h^{c2}(t_i|z_i^{c2}) \mathbb{1}_{\{t_i \geq \delta\}} \right] \quad (7.1)$$

avec h^{c1} et h^{c2} respectivement le risque en excès avant δ et le risque en défaut après δ . Chacun de ces risques est associé à un vecteur différent de variables explicatives spécifiques de ces deux périodes, respectivement notés z_i^{c1} et z_i^{c2} . La valeur seuil δ représente le temps post-transplantation moyen à partir duquel on observe la fin de la phase de surmortalité liée aux complications aiguës de la transplantation. Cette valeur peut cependant également dépendre de facteurs pré-transplantation. Le modèle à risques multiplicatifs précédent est intéressant car la valeur δ correspond à celle de t_i pour laquelle $h_0^r(t_i) \exp(\beta^r z_i^r)$ devient inférieur à 1. Cette valeur dépend donc des variables z^r et il est ainsi possible de définir des intervalles de surmortalité en fonction du profil des patients transplantés. L'estimation du modèle 7.1 s'inscrit dans le travail de thèse de Marine Lorent.

Ces deux modèles à risques additifs et à risques multiplicatifs s'intègrent dans le cadre du projet MaKiT (Mortality after Kidney Transplantation, financement PHRC national, PI Magali Giral) dont l'objectif est de construire un score pronostique permettant une meilleure allocation des greffons vers les patients présentant a priori le plus de bénéfices (maximisation du gain de mortalité à long terme) et le moins de risques (réduction de la surmortalité à court terme).

Analyse des risques compétitifs en transplantation

En transplantation, la compétition entre le retour en dialyse et le décès du patient avec un greffon fonctionnel n'est jamais gérée par un modèle à risques compétitifs. Le devenir post-transplantation est toujours analysé par un modèle de survie du patient et/ou du greffon. Or, lorsqu'on fait de la survie du patient (avec censure des retours en dialyse) ou de la survie du greffon (avec censure des décès), on fait l'hypothèse d'une censure non informative (aléatoire), ce qui potentiellement pourrait biaiser l'estimation de ces deux modèles. Le processus de dégradation de la fonction rénale conduisant au retour en dialyse du patient peut en effet être lié à des facteurs qui accélèrent la dégradation de l'état de santé du patient conduisant potentiellement à son décès. Nous avons montré avec le modèle à risques compétitifs précédent qu'il y avait chez les dialysés une très forte dépendance entre le décès et la transplantation. Dans le cas de la transplantation, la dépendance entre les décès et les retours en dialyse peut être supposée plus faible. En effet, les décès peuvent être liés à des complications de la chirurgie ou de l'hospitalisation (donc liés à la transplantation) mais assez peu sont liés directement à la dégradation de la fonction rénale qui va déclencher des retours en dialyse. Dans ce contexte, il serait intéressant d'estimer un modèle à risques compétitifs afin de comparer ses résultats avec ceux d'un modèle classique de survie. C'est un projet que je souhaite mener à bien.

Modèles multi-états et secondes transplantations

Nous avons montré que les épisodes de rejet aigu même sévères n'étaient pas plus fréquents pour les secondes transplantations que pour les premières. Cependant, nous ne savons pas aujourd'hui si la sévérité de ces rejets est différente entre les deux groupes. En effet, il est possible que les rejets aigus soient plus délétères et entraînent plus de conséquences graves sur la survie chez les patients transplantés pour la seconde fois. Ainsi, le délai de quelques années post-transplantation nécessaire pour voir apparaître un effet du rang de greffe pourrait correspondre au temps moyen pour voir apparaître les conséquences des rejets aigus. Pour répondre à cette question, nous prévoyons d'estimer un modèle multi-états introduisant une phase transitoire avec un ou plusieurs épisodes de rejet aigu entre la transplantation et l'échec de greffe. Si nous

montrons que c'est uniquement après un épisode de rejet aigu qu'apparaît un effet du rang de greffe, cela pourrait signifier que les rejets aigus sont plus délétères chez les secondes transplantations, notamment pas le biais de la formation d'anticorps anti-donneurs en plus grand nombre ou plus précoces.

Pour conclure ces perspectives méthodologiques, il me semble important de souligner qu'une part importante de ce travail reste à venir. En effet, l'intérêt premier des développements méthodologiques abordés reste l'inférence médicale qui en découle. Nous avons illustré l'avantage de ces approches alternatives avec la problématique des secondes transplantations rénales mais il nous semble qu'elles pourraient être utiles dans bon nombre d'autres applications en épidémiologie de la transplantation rénale.

Perspectives de structuration

Au cours de ces trois années passées, j'ai consacré 50% de mon temps de travail à la coordination et la structuration du Réseau DIVAT. Ce poste de coordinateur opérationnel et data-manager de la cohorte DIVAT est une vraie valeur ajoutée à ce travail de thèse. Cependant, une lourde tâche reste encore à accomplir. En priorité, conjointement avec Magali Giral, nous souhaitons réaliser une harmonisation des items collectés dans DIVAT concernant les antécédents (pré-transplantation) et les infections/complications (post-transplantation) qui sont aujourd'hui un peu disparates bien que très complets. Ce travail impliquera naturellement l'adaptation des procédures de remplissage et d'extraction de la base aujourd'hui en place et des documents s'y rattachant, en lien avec le système informatique. Parallèlement, nous travaillons toujours ensemble sur l'amélioration de la qualité de la base, en proposant notamment un protocole et un rapport d'audit, un cahier des anomalies et l'adaptation des items avec des procédures de recodage. Notre but est d'utiliser la base DIVAT comme un terrain expérimental pilote pour élaborer des procédures de qualité autour des bases de données et de proposer à l'avenir un label normatif applicable à d'autres cohortes. Ce projet se fera sous ma responsabilité en collaboration avec l'Inserm.

Nous projetons également d'implémenter très prochainement la base DIVAT en élargissant les champs aux données sociétales (ethnie, habitus, catégories socio-professionnelles) et de qualité de vie. L'objectif de ces ajouts/améliorations n'est pas seulement de gagner en exhaustivité, il est aussi et surtout de nous aider à aller plus loin dans la compréhension de l'épidémiologie de la transplantation rénale en intégrant des dimensions de sciences humaines et sociales, en cohérence avec la collaboration étroite que nous avons tissée avec l'équipe EA4275.

Pour améliorer cette compréhension, nous devons également réfléchir à accentuer nos échanges avec les autres systèmes d'information notamment avec les registres REIN et Cristal. Car la limite aujourd'hui est qu'aucun de ces systèmes n'a de données complètes sur les trajectoires des patients transplantés. Un lien plus aisé entre nos systèmes serait un outil épidémiologique d'ampleur. L'extension de DIVAT devrait y participer également. L'extension à d'autres centres français s'est faite depuis l'initiation du réseau grâce à la motivation des centres entrants à participer à un réseau de qualité en recherche épidémiologique. En 1994, DIVAT comptait 3 centres (Nantes l'initiateur, Necker et Nancy), puis sont entrés Montpellier et Toulouse en 2005, Lyon en 2007 et Saint-Louis en 2013, l'entrée de Nice étant en préparation pour 2014. Notre volonté est naturellement d'intégrer également des centres européens afin de créer un véritable entrepôt de données commun aux différents centres qui permettra de cross-valider les travaux issus de nos recherches épidémiologiques respectives. Nous avons pour cela obtenu un financement privé que nous allons consacrer au développement de l'outil de production et d'extraction de DIVAT en langue anglaise afin de permettre un accès international.

Concernant les études en collaboration et l'extraction des données, la méthodologie que j'ai mise en place est aujourd'hui bien définie au sein du Réseau et systématiquement appliquée. Plusieurs projets avec les équipes des centres de DIVAT extérieurs à Nantes sont aujourd'hui démarrés pour lesquels j'ai déjà réalisé une partie du travail d'amont (extraction, analyse statistique). J'ai véritablement joué un rôle d'épidémiologiste en faisant le lien entre le data-management, la biostatistique et la clinique. La complémentarité entre mes connaissances médicales et aujourd'hui mon expérience en data-management et en épidémiologie est un atout qui me permet de jouer un rôle essentiel dans la structuration de notre cellule DIVAT-biostat et de professionnaliser les études de recherche en épidémiologie de la transplantation rénale.

Annexes

Annexe A

Procédures standardisées mises en place au sein Réseau DIVAT

Dans cette annexe, sont présentés, en intégralité ou partiellement :

- A.1 Thésaurus de la base DIVAT rein (Extraits - Pages 202 à 207)
- A.2 Suivi des modifications de la base DIVAT rein (Extraits - Pages 208 à 210)
- A.3 Procédure d’audit définie sur le Réseau DIVAT (Extraits - Pages 211 à 214)
- A.4 Rapport d’activité des centres de DIVAT en réseau global (Extraits - Pages 215 à 220)
- A.5 Formulaire d’étude en collaboration sur le réseau DIVAT (Pages 221 à 222)
- A.6 Procédure d’extraction des données de DIVAT (Pages 223 à 225)
- A.7 Formulaire de demande d’extraction des données de DIVAT (Pages 226 à 228)
- A.8 Formulaire de choix des variables à extraire (Extraits - Pages 229 à 231)
- A.9 Exemple de notice explicative des variables extraites (Extraits - Pages 232 à 235)
- A.10 Codages des variables selon le thésaurus DIVAT (Extraits - Pages 236 à 239)

A.1 Thésaurus de la base DIVAT Rein

 <p>Divat Données Informatisées et Validées en Transplantation</p>		
<p>Responsable informatique : P. Daguin Responsable scientifique : Pr M. Giral, CHU Nantes</p> <p><u>Comité scientifique</u> :</p> <p>Pr M. Kessler, Dr M. Ladrrière, CHU Nancy Pr C. Legendre, Pr H. Kreis, CHU Necker Paris Pr D. Glotz, Dr C. Lefaucheur, CHU Saint-Louis Paris Pr L. Rostaing, Pr N. Kamar, CHU Toulouse Pr J.P. Souillou, CHU Nantes Pr G. Mourad, Dr V. Garrigue, CHU Montpellier Pr E. Morelon, Dr F. Buron, CHU Lyon</p>	<p>THESAURUS DIVAT - REIN</p>	<p>Émetteur : itun Coordination DIVAT</p>
		<p>Version : 3 Date : 18/02/2013</p>
		<p>P : 1/51</p>

Plan du thésaurus :

- 1/ Diffusion
 - 2/ Objectif
 - 3/ responsabilité
 - 4/ Réglementaire
 - 5/ Procédure
 - 6/ Signature
 - 7/ Suivi des modifications
- Annexes
-

1/ DIFFUSION

Assistants de recherche clinique des centres du réseau DIVAT Rein.

2/ OBJECTIF

Définition détaillée des items de la base DIVAT Rein et référence pour remplissage homogène de la base selon les définitions standards et validées par les coordinateurs scientifiques du réseau.

3/ RESPONSABILITE

- Responsable du conseil scientifique
- Médecin coordinateur épidémiologiste
- *Ingénieur contrôle qualité*

4/ REGLEMENTAIRE

5/ PROCEDURE

- Boule verte : Donnée renseignée
- Boule rouge (par défaut) : Donnée à renseigner
- Boule violette : Donnée validée comme manquante

Aaaa= évolution programmée de la base

 <p>Divat Données Informatisées et VALidées en Transplantation</p>		
<p>Responsable informatique : P. Daguin Responsable scientifique : Pr M. Giral, CHU Nantes</p> <p><u>Comité scientifique :</u> Pr M. Kessler, Dr M. Ladrière, CHU Nancy Pr C. Legendre, Pr H. Kreis, CHU Necker Paris Pr D. Glotz, Dr C. Lefaucheur, CHU Saint-Louis Paris Pr L. Rostaing, Pr N. Kamar, CHU Toulouse Pr J.P. Soullou, CHU Nantes Pr G. Mourad, Dr V. Garrigue, CHU Montpellier Pr E. Morelon, Dr F. Buron, CHU Lyon</p>	<p>THESAURUS DIVAT - REIN</p>	<p>Émetteur : itun Coordination DIVAT</p> <p>Version : 3 Date : 18/02/2013</p> <p>P : 2/51</p>

TABLE DES MATIERES

PAGE IDENTITE	5
Identité.....	5
Contact.....	5
Médecins Traitants.....	5
Adresse.....	5
Centre.....	5
Numéro de dossier.....	5
Etat du patient	5
Localisation Dossier & Patient	6
Commentaires.....	6
Dossier(s).....	6
PAGE BASE	6
Données de base.....	6
Consentements patients.....	7
Paramètres avant greffe	7
Paramètres du greffon – REIN	8
Hospitalisation	8
Antécédents	9
Autres greffes.....	9
Statut viral du receveur.....	9
PAGE IMMUNOLOGIE	10
Données immunologiques du receveur.....	10
Immunisation (sérum).....	10
Données prophylactiques du receveur	10
Cross match.....	10
Traitement préventif.....	10
HLA	10
Identite.....	11
Incompatibilité	11
PAGE DONNEUR	11
Donneur (Suivre par défaut les documents de l'ABM)	11
Sérologies virales	12
Facteurs de risques	12
Hémodynamique.....	12
Suivi concernant uniquement les donneurs vivants	13

 <p>Divat Données Informatisées et VALidées en Transplantation</p>		
<p>Responsable informatique : P. Daguin Responsable scientifique : Pr M. Giral, CHU Nantes</p> <p>Comité scientifique : Pr M. Kessler, Dr M. Ladrière, CHU Nancy Pr C. Legendre, Pr H. Kreis, CHU Necker Paris Pr D. Glotz, Dr C. Lefaucheur, CHU Saint-Louis Paris Pr L. Rostaing, Pr N. Kamar, CHU Toulouse Pr J.P. Soullou, CHU Nantes Pr G. Mourad, Dr V. Garrigue, CHU Montpellier Pr E. Morelon, Dr F. Buron, CHU Lyon</p>	<p>THESAURUS DIVAT - REIN</p>	<p>Émetteur : itun Coordination DIVAT</p> <hr/> <p>Version : 3 Date : 18/02/2013</p> <hr/> <p>P : 3/51</p>

PAGE SURVIE	13
Survie.....	13
Anapath.....	13
Date des grossesses (après greffe)	14
PAGE SUIVI	14
Infos suivi	14
Facteurs de risque.....	14
Traitements.....	14
Biologie.....	15
Complications.....	16
PAGE INFECTION.....	16
Infections (cf. annexe 8).....	16
PAGE COMPLICATION	16
Complications (cf annexe 9).....	16
PAGE REJET.....	17
Rejet	17
PAGE BIOPSIE	17
Biopsie.....	17
Caractéristiques techniques de la biopsie	17
Qualité du prélèvement	17
Description des lésions élémentaires	17
Interprétation.....	18
PAGE PRA	20
PRA (Panel Reactive Antibody)	20
PAGE PRA COURBE	20

C.H.U. HOTEL-DIEU-30 Bd Jean Monnet – 44093 NANTES CEDEX 1 (France)
 Tél (ligne directe) + 33 (0) 2 40 08 74 49 . (Secrétaires) + 33 (0) 2 40 08 74 54 . Fax + 33 (0) 2 40 08 74 48.
 Email : mgiral@CHU-nantes.fr ou pdaguin@nantes.inserm.fr

 <p>Divat Données Informatisées et VALidées en Transplantation</p>		
<p>Responsable informatique : P. Daguin Responsable scientifique : Pr M. Giral, CHU Nantes</p> <p><u>Comité scientifique :</u> Pr M. Kessler, Dr M. Ladrière, CHU Nancy Pr C. Legendre, Pr H. Kreis, CHU Necker Paris Pr D. Glotz, Dr C. Lefaucheur, CHU Saint-Louis Paris Pr L. Rostaing, Pr N. Kamar, CHU Toulouse Pr J.P. Soullou, CHU Nantes Pr G. Mourad, Dr V. Garrigue, CHU Montpellier Pr E. Morelon, Dr F. Buron, CHU Lyon</p>	<p>THESAURUS DIVAT - REIN</p>	<p>Émetteur : itun Coordination DIVAT</p> <hr/> <p>Version : 3 Date : 18/02/2013</p> <hr/> <p>P : 4/51</p>

ANNEXE 1 : CODES MALADIE INITIALE	22
ANNEXE 2 : CODES CAUSE DE DECES.....	24
ANNEXE 3 : TRAITEMENTS ANTI HYPERTENSEUR	27
ANNEXE 4 : LISTE DES ANTECEDENTS (PAR PRECISION).....	30
ANNEXE 5 : LISTE DES ANTECEDENTS (PAR TYPE D'ANTECEDENT)	33
ANNEXE 6 : CAUSES D'ECHEC	36
ANNEXE 7 : MODE D'ATTRIBUTION DU GREFFON	36
ANNEXE 8 : LISTE DES INFECTIONS - TYPE DE GERME	38
ANNEXE 8 : LISTE DES INFECTIONS - LOCALISATION	40
ANNEXE 8 : LISTE DES INFECTIONS - TRAITEMENTS INFECTIONS VIRALES	42
ANNEXE 9 : LISTE DES COMPLICATIONS	43
ANNEXE 9 : COMPLICATIONS - INTERVENTION OU TRAITEMENT.....	50
ANNEXE 10 : TRAITEMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS	51

 <p>Divat Données Informatisées et VAIdées en Transplantation</p>		
<p>Responsable informatique : P. Daguin Responsable scientifique : Pr M. Giral, CHU Nantes</p> <p><u>Comité scientifique :</u> Pr M. Kessler, Dr M. Ladrrière, CHU Nancy Pr C. Legendre, Pr H. Kreis, CHU Necker Paris Pr D. Glotz, Dr C. Lefaucheur, CHU Saint-Louis Paris Pr L. Rostaing, Pr N. Kamar, CHU Toulouse Pr J.P. Soullou, CHU Nantes Pr G. Mourad, Dr V. Garrigue, CHU Montpellier Pr E. Morelon, Dr F. Buron, CHU Lyon</p>	<p>THESAURUS DIVAT - REIN</p>	<p>Émetteur : itun Coordination DIVAT</p> <p>Version : 3 Date : 18/02/2013</p> <p>P : 5/51</p>

PAGE IDENTITE

Identité	
Nom	Nom du receveur.
Prénom	Prénom du receveur.
Date de naissance	Date de naissance du receveur.
Sexe	Sexe du receveur.
Code INSEE/naissance	Code numérique élaboré par l'INSEE. 8 ^{ème} , 9 ^{ème} et 10 ^{ème} chiffre du n° de sécurité sociale du patient correspondant au code commune de naissance
Prénom n°2	Deuxième prénom du receveur.
Tuteur	Nom du tuteur du receveur.
NFJ	Nom de jeune fille.
Contact	
Tel. Fixe	N° de téléphone fixe du receveur.
Portable	N° de téléphone portable du receveur
Adresse mail	Adresse mail du patient
Médecins Traitants	
Champ libre	Nom du(des) médecin(s) traitant(s) du receveur.
Médecin affecté	Nom du médecin affecté au patient au moment de la transplantation.
Adresse	
Adresse	Adresse du receveur.
CP	Code postal
DEP	Département
Commune	Commune
Centre	
Centre	Centre de greffe.
Consultation alternée	Nom du centre ou le patient est suivi en alternance.
Suivi autre centre	Nom du centre ou le patient est suivi après la transplantation
Numéro de dossier	
N° de greffe	N° de dossier de greffe.
N° néphro	N° de dossier de suivi en néphrologie.
N° pop	N° de dossier de l'hôpital.
N° cristal	N° cristal du receveur. (N° EFG)
Etat du patient	
Perdu de vue	Date de perdu de vue (uniquement pour les patients dont on n'a plus de nouvelle depuis au moins 24 mois).
Date de décès	Date de décès du receveur.
Dernière greffe	Date de la greffe en cours.

 <p>Divat Données Informatisées et VALidées en Transplantation</p>		
<p>Responsable informatique : P. Daguin Responsable scientifique : Pr M. Giral, CHU Nantes</p> <p><u>Comité scientifique</u> :</p> <p>Pr M. Kessler, Dr M. Ladrière, CHU Nancy Pr C. Legendre, Pr H. Kreis, CHU Necker Paris Pr D. Glotz, Dr C. Lefaucheur, CHU Saint-Louis Paris Pr L. Rostaing, Pr N. Kamar, CHU Toulouse Pr J.P. Soullou, CHU Nantes Pr G. Mourad, Dr V. Garrigue, CHU Montpellier Pr E. Morelon, Dr F. Buron, CHU Lyon</p>	<p>THESAURUS DIVAT - REIN</p>	<p>Émetteur : itun Coordination DIVAT</p> <hr/> <p>Version : 3 Date : 18/02/2013</p> <hr/> <p>P : 6/51</p>

PAGE IDENTITE (suite)

Localisation Dossier & Patient	
Armoire	N° d'armoire ou se trouve le dossier.
Commentaires	
Champ libre	Commentaire lié au receveur.
Dossier(s)	
Champ libre	Item permettant d'accéder directement aux dossiers de la (des) greffe(s) actuelle(s), de la (des) greffe(s) antérieure(s), au(x) dossier(s) pré-greffe(s). Items spécifiques à Nantes.

PAGE BASE

Données de base	
Date greffe	Date de la greffe en cours.
Age receveur	Age du receveur à la greffe en années.
Taille (cm)	Taille du receveur à la greffe en cm.
Poids sec (kg)	Poids du receveur à la greffe en kg.
BMI	Body Mass Index = poids/taille ² (Calcul automatique).
Type de la greffe	<ul style="list-style-type: none"> - rein (R), - rein-foie (RF), - rein-pancréas (RP), - pancréas seul (P), - bi-greffe rénale (RR), - rein-cœur (RC) - ou îlots de pancréas (I)
Rein	<p>Définit s'il s'agit d'un rein droit, d'un rein gauche, d'une bi-greffe rénale ou d'une greffe en bloc (RF, RP, RC).</p> <p>Dans le cadre d'une bi-greffe, les paramètres du greffon du rein gauche ainsi que du rein droit sont à saisir.</p>
Machine de perfusion	Machine permettant la perfusion du greffon prélevé sur des donneurs DCD présentant un arrêt cardiaque et respiratoire persistant ou sur des donneurs ayant un rein « limite ».

A.2 Suivi des modifications de la base DIVAT Rein

		
<p>Responsable informatique : P. Daguin Responsable scientifique : Pr M. Giral, CHU Nantes</p> <p>Comité scientifique :</p> <p>Pr M. Kessler, Dr M. Ladrrière, CHU Nancy Pr C. Legendre, Pr H. Kreis, CHU Necker Paris Pr D. Glotz, Dr C. Lefaucheur, CHU Saint-Louis Paris Pr L. Rostaing, Dr N. Kamar, CHU Toulouse Pr J.P. Souillou, CHU Nantes Pr G. Mourad, Dr V. Garrigue, CHU Montpellier Dr F. Buron, Dr E. Morelon, CHU Lyon</p>	<p>SUIVI DES MODIFICATIONS DIVAT DATABASE</p>	<p>Émetteur : itun Coordination DIVAT</p> <hr/> <p>Version : 3.2 Date : 14/05/2013</p> <hr/> <p>P : 1/9</p>

Plan de la procédure :

- 1/ Diffusion
- 2/ Objectif
- 3/ Responsabilité
- 4/ Réglementaire
- 5/ Procédure
- 6/ Signature
- 7/ Suivi des modifications

Annexes

1/ DIFFUSION

Toutes les personnes appartenant aux centres du réseau DIVAT et utilisant la base de données pour remplissage, consultation ou extraction : assistants de recherche clinique, membres du conseil scientifique, responsable informatique, membres de la cellule bio statistique *ou ingénieur qualité*.

2/ OBJECTIF

Suivi des modifications informatiques de la base de données opérées par le responsable informatique après validation par l'intégralité des membres du conseil scientifique. L'objectif est de conserver un historique de l'ensemble des modifications informatiques de la base et de collecter les éventuels codes sources.

3/ RESPONSABILITE

- Responsable du Conseil Scientifique
- Médecin Coordinateur Epidémiologiste
- *Ingénieur Contrôle Qualité*

4/ REGLEMENTAIRE

A compléter.

5/ PROCEDURE

Aaaa= évolution programmée de la base

C.H.U. HOTEL-DIEU-30 Bd Jean Monnet – 44093 NANTES CEDEX 1 (France)
Tél (ligne directe) + 33 (0) 2 40 08 74 49 . (Secrétaires) + 33 (0) 2 40 08 74 54 . Fax + 33 (0) 2 40 08 74 48.
Email : mgiral@CHU-nantes.fr ou pdaguin@nantes.inserm.fr

 <p>Divat Données Informatisées et VALidées en Transplantation</p>		
<p>Responsable informatique : P. Daguin Responsable scientifique : Pr M. Giral, CHU Nantes</p> <p><u>Comité scientifique :</u> Pr M. Kessler, Dr M. Ladrière, CHU Nancy Pr C. Legendre, Pr H. Kreis, CHU Necker Paris Pr D. Glotz, Dr C. Lefaucheur, CHU Saint-Louis Paris Pr L. Rostaing, Dr N. Kamar, CHU Toulouse Pr J.P. Souillou, CHU Nantes Pr G. Mourad, Dr V. Garrigue, CHU Montpellier Dr F. Buron, Dr E. Morelon, CHU Lyon</p>	<p>SUIVI DES MODIFICATIONS DIVAT DATABASE</p>	<p>Émetteur : itun Coordination DIVAT</p> <p>Version : 3.2 Date : 14/05/2013</p> <p>P : 2/9</p>

MODIFICATIONS EFFECTIVES DE LA BASE DIVAT

Modifications du 01/06/2010	
Page PRA	Mise en place de la nouvelle page PRA. Utilisation par les ARCs de Nantes, Necker, Lyon.
Modifications du 18/10/2010	
Base Stats	Changement d'intitulé des items "ac hbs" et "ag hbs" du donneur qui portent actuellement le même nom que ces items pour le receveur : nouveaux items respectivement intitulés "donneur ac hbs" et "donneur ag hbs" afin de rendre possible la sélection des 2 pour une extraction.
Base Stats	Détection et suppression d'un item inutilisé appelé ag bkr (code ttbk) après sauvegarde des données de ce jour.
Base Stats	Modification du chemin des informations concernant les donneurs vivants : les complications per- et post-opératoires ont été ajoutées dans un nouveau folder intitulé : "Info_Donneur Vivant" afin d'éviter de voir apparaître 2 champs identiques "complications chirurgicales".
Modifications du 21/10/2010	
Page Prescription	Avertissement de l'inclusion d'un patient dans un protocole à l'affichage de la page ordonnance.
Page Base	Ajout des liquides « SCOT » et « Belzer » dans liquide de conservation et liquide de perfusion, ajout d'un item « date de sortie d'hospitalisation ».
Page Antécédents	Possibilité d'ajouter : <ul style="list-style-type: none"> - Grossesse : O/N avec nombre de grossesse, - Tabac : O/N/Sevré avec nombre de paquets/année - Et BK Virus : O/N
Page Immunologie	Ajout de l'item transfusion O/N avec récupération des valeurs à Oui si la date de dernière transfusion est renseignée.
Page Immunologie	Tableau unique des traitements et regroupement des traitements d'induction et relais induction dans ce tableau.
Page Survie	Date de perte de vue : pas de nouvelles depuis 24 mois et non plus 18 mois.
Page Survie	Suppression des items « Traitement », « Date de traitement », « Cause de tt » et « autre cause tt ».
Page Donneur	Ajout des items : <ul style="list-style-type: none"> - Diabète O/N : à la place de « Métabolisme Glucidique » - Dyslipidémie O/N : à la place de « Bilan lipidique » Suppression de l'item « Choc ».
Page Rejet	Possibilité d'ajout de plusieurs traitements (illimité) par rejet dans un tableau à part, avec récupération des items « Traitement » et « Secours » dans le nouveau tableau des traitements.

 <p>Divat Données Informatisées et VALidées en Transplantation</p>		
<p>Responsable informatique : P. Daguin Responsable scientifique : Pr M. Giral, CHU Nantes</p> <p><u>Comité scientifique :</u> Pr M. Kessler, Dr M. Ladrière, CHU Nancy Pr C. Legendre, Pr H. Kreis, CHU Necker Paris Pr D. Glotz, Dr C. Lefaucheur, CHU Saint-Louis Paris Pr L. Rostaing, Dr N. Kamar, CHU Toulouse Pr J.P. Souillou, CHU Nantes Pr G. Mourad, Dr V. Garrigue, CHU Montpellier Dr F. Buron, Dr E. Morelon, CHU Lyon</p>	<p>SUIVI DES MODIFICATIONS DIVAT DATABASE</p>	<p>Émetteur : itun Coordination DIVAT</p> <p>Version : 3.2 Date : 14/05/2013</p> <p>P : 3/9</p>

MODIFICATIONS EFFECTIVES DE LA BASE DIVAT (suite)

Modifications du 21/10/2010 (suite)	
Page Infections	Ajout de l'item « Hospitalisation O/N » à chaque saisie d'une infection.
Page Complication	Ajout de l'item « Hospitalisation O/N » à chaque saisie d'une complication.
Modifications du 25/11/2010	
Page Rejet	Ajout de l'item « Type de greffon » et bascule automatique sur la page biopsie rénale ou sur la page biopsie pancréas. Date de début et date de fin de chaque traitement.
Page Complication	Intervention ou type de traitement en fonction du type de complication
Page PRA	Auto anticorps (Positif/négatif).
Modifications du 13/01/2011	
Base Pancréas	Création de la base pancréas. Nouveaux items rajoutés dans le cadre d'un patient greffé pancréas seul ou RP. Cf thésaurus base pancréas (en cours de réalisation).
Page Base	Dans autres greffes, ajout de l'item "Echec" (O/N) et si oui "Date échec" et "Cause échec". Ajout de l'item "BMI" (calcul automatique).
Page Donneur	Ajout des items : - taille - tabac - BMI
Page Suivi	Info suivi : ajout de l'item « taille » Facteurs de risques : Ajout des items « tabac » et « BMI ».
Modifications du 27/04/2011	
Page Base	Ajout de l'item "Machine de perfusion" (oui/non). Ne concerne que les patients ayant reçu un greffon de donneur à cœur arrêté ou un rein marginal
Page Donneur	Pour relation D/R = Cadavre, ajout item "type de donneur décédé" : - cœur arrêté - cœur battant - arrêt cardiaque récent
Modifications du 20/07/2011	
Page Suivi	Item « Aspirine » remplacé par « Antiagrégant plaquettaire »
Page Base	Ajout d'une 4 ^{ème} ligne pour "autres greffes". Ajout de l'item "transplantectomie : oui/non". Si oui préciser date.
Modifications du 06/09/2011	
Page Base / Données de base	Ajout du mode d'attribution du greffon (liste déroulante).

A.3 Procédure d'audit définie sur le Réseau DIVAT

 Données Informatisées et VALidées en Transplantation		
Responsable informatique : P. Daguin Responsable scientifique : Pr M. Giral, CHU Nantes Comité scientifique : Pr M. Kessler, Dr M. Ladrière, CHU Nancy Pr C. Legendre, Pr H. Kreis, CHU Necker Paris Pr D. Glotz, Dr C. Lefaucheur, CHU Saint-Louis Paris Pr L. Rostaing, Pr N. Kamar, CHU Toulouse Pr J.P. Soullillou, CHU Nantes Pr G. Mourad, Dr V. Garrigue, CHU Montpellier Pr E. Morelon, Dr F. Buron, CHU Lyon	PROCEDURE D'AUDIT DIVAT	Rédacteur : Coordination DIVAT Émetteur : itun Coordination DIVAT Version : 3 Date : 10/06/2013 P : 1/9

La qualité des données saisies au sein du réseau DIVAT doit être exemplaire pour que la base puisse être utilisée en pratique médicale et en recherche clinique. Des audits sont donc nécessaires.

L'audit a lieu 1 fois par an dans tous les centres DIVAT (Nantes, Necker, Nancy, Montpellier, Toulouse et Lyon) par un ARC habilité à la saisie des données sur la base. Il se compose de plusieurs niveaux :

1/ L'AUDIT DE DOSSIERS

Pour chaque centre, 30 noms de dossier sont tirés au hasard par notre responsable informatique (greffes à partir de l'année 2000). Ce sont des dossiers de patients adultes, vivants, non perdus de vue, dont la greffe rénale est fonctionnelle. Cette liste de noms de dossier est transmise à l'ARC du centre audité dans un délai de 15 jours avant la réalisation de l'audit. Une fois la liste de dossiers éditée, la base est gelée, il n'y a plus la possibilité de modifier ou de corriger les données saisies sur ces dossiers.

Chaque année, le responsable de la Cellule Biostatistique et Epidémiologie réalise un tirage au sort et établit une liste de : 20 items sur les données de base obligatoires (cf. annexe 1) et 10 items sur les données du suivi (cf. annexe 2) qui seront alors contrôlés pour chaque dossier tiré au sort. La fiche d'audit (cf. annexe 3) complétée avec la liste des items à vérifier sera alors éditée et transmise en 30 exemplaires aux ARCs des différents centres en prévision de leur audit.

L'arc en charge de l'audit doit se munir d'une nouvelle fiche d'audit pour chaque dossier et relever les données manquantes et les erreurs sur les items exhaustifs.

2/ L'AUDIT LONGITUDINAL D'ITEMS

Pour chaque centre, 10 noms de dossier (greffes depuis le début de l'année en cours) sont tirés au hasard par notre responsable informatique. Ce sont aussi des dossiers de patients adultes, vivants, non perdus de vue, dont la greffe rénale est fonctionnelle. Cette liste de noms de dossier est transmise à l'ARC du centre audité dans un délai de 15 jours avant la réalisation de l'audit.

Chaque année, le responsable de la Cellule Biostatistique et Epidémiologie établit une liste de 3 items tirés au hasard sur les données obligatoires qui seront alors contrôlés pour chaque dossier tiré au sort.

 <p>Divat Données Informatisées et Validées en Transplantation</p>		
<p>Responsable informatique : P. Daguin Responsable scientifique : Pr M. Giral, CHU Nantes</p> <p>Comité scientifique : Pr M. Kessler, Dr M. Ladrière, CHU Nancy Pr C. Legendre, Pr H. Kreis, CHU Necker Paris Pr D. Glotz, Dr C. Lefaucheur, CHU Saint-Louis Paris Pr L. Rostaing, Pr N. Kamar, CHU Toulouse Pr J.P. Soullillou, CHU Nantes Pr G. Mourad, Dr V. Garrigue, CHU Montpellier Pr E. Morelon, Dr F. Buron, CHU Lyon</p>	<p>PROCEDURE D'AUDIT DIVAT</p>	<p>Rédacteur : Coordination DIVAT</p> <p>Émetteur : itun Coordination DIVAT</p> <p>Version : 3 Date : 10/06/2013</p> <p>P : 2/9</p>

La fiche d'audit (cf. annexe 4) complétée avec la liste des items à vérifier sera alors éditée et transmise en 10 exemplaires aux ARCs des différents centres en prévision de leur audit.

L'arc en charge de l'audit doit se munir d'une nouvelle fiche d'audit pour chaque dossier et relever les données manquantes et les erreurs sur les items exhaustifs.

3/ L'AUDIT DES VALEURS MANQUANTES

L'édition d'une liste exhaustive des valeurs manquantes (prochainement intégrée aux audits) doit permettre de compléter la base ou de valider que la donnée est réellement manquante (la boule rouge devient une boule violette).

Ces 3 niveaux d'audit sont visualisables sous forme de schéma (cf. annexe 5).

4/ LE CONTROLE DE COHERENCE AUTOMATIQUE

Ce contrôle de cohérence automatique (prochainement intégré aux audits) est généré de façon automatique en PDF toutes les semaines pour chaque centre et est consultable sur la base (chemin : document de service, statistique, qualité). A noter que les ARCs peuvent consulter le rapport de leur centre uniquement. Il ne concerne que 5 patients. Seuls les patients greffés depuis plus de 3 mois sont analysés. Le contrôle se fait uniquement sur les données obligatoires. 5 points apparaissent dans ce rapport :

- Données manquantes
- Valeurs incohérentes
- Dates incohérentes
- Données suspectes
- Perdus de vue

Pour ces différents points, il suffit de corriger ou de valider si les valeurs sont bonnes et le patient ne ressort pas sur le rapport suivant.

C.H.U. HOTEL-DIEU-30 Bd Jean Monnet – 44093 NANTES CEDEX 1 (France)
Tél (ligne directe) + 33 (0) 2 40 08 74 49 . (Secrétaires) + 33 (0) 2 40 08 74 54 . Fax + 33 (0) 2 40 08 74 48.
Email : mgiral@CHU-nantes.fr ou pdaguin@nantes.inserm.fr

 Données Informatisées et VALIDÉES en Transplantation		
Responsable informatique : P. Daguin Responsable scientifique : Pr M. Giral, CHU Nantes <u>Comité scientifique :</u> Pr M. Kessler, Dr M. Ladrrière, CHU Nancy Pr C. Legendre, Pr H. Kreis, CHU Necker Paris Pr D. Glotz, Dr C. Lefaucheur, CHU Saint-Louis Paris Pr L. Rostaing, Pr N. Kamar, CHU Toulouse Pr J.P. Soullillou, CHU Nantes Pr G. Mourad, Dr V. Garrigue, CHU Montpellier Pr E. Morelon, Dr F. Buron, CHU Lyon	PROCEDURE D'AUDIT DIVAT	Rédacteur : Coordination DIVAT Émetteur : itun Coordination DIVAT Version : 3 Date : 10/06/2013 P : 3/9

ANNEXE 1 - VARIABLES A SAISIE OBLIGATOIRE (ITEMS DE BASE)

5 ITEMS DE BASE A CONTROLE OBLIGATOIRE
Maladie initiale
Traitements immunosuppresseurs
Temps d'ischémie froide
Groupage HLA receveur et donneur
Consentements
15 ITEMS DE BASE TIRÉS AU SORT PARMIS LES SUIVANTS
Age du receveur
Age du donneur
Date de naissance du receveur
Date de naissance du donneur
Sexe du receveur
Sexe du donneur
Taille du receveur
Poids du receveur
Date d'inscription sur les listes de greffe
Nombre de greffes précédentes
Type de greffe
Date de greffe
Relation receveur/donneur
Localisation de l'implantation du greffon
Anticorps CMV du receveur
Anticorps EBV du receveur
Anticorps HCV du receveur
Anticorps HIV du receveur
Ag BK du receveur
EBV du donneur
Ag Hbs du donneur
Ac Hbs du donneur
HCV du donneur
Ac Hbs du receveur
CMV du receveur
Dernière créatinine du donneur
Groupe sanguin du receveur
Groupe sanguin du donneur

 <p>Divat Données Informatisées et VALIDées en Transplantation</p>		
<p>Responsable informatique : P. Daguin Responsable scientifique : Pr M. Giral, CHU Nantes</p> <p>Comité scientifique : Pr M. Kessler, Dr M. Ladrière, CHU Nancy Pr C. Legendre, Pr H. Kreis, CHU Necker Paris Pr D. Glotz, Dr C. Lefaucheur, CHU Saint-Louis Paris Pr L. Rostaing, Pr N. Kamar, CHU Toulouse Pr J.P. Soullilou, CHU Nantes Pr G. Mourad, Dr V. Garrigue, CHU Montpellier Pr E. Morelon, Dr F. Buron, CHU Lyon</p>	<p>PROCEDURE D'AUDIT DIVAT</p>	<p>Rédacteur : Coordination DIVAT</p> <p>Émetteur : itun Coordination DIVAT</p> <p>Version : 3 Date : 10/06/2013</p> <p>P : 5/9</p>

ANNEXE 3 - FICHE D'AUDIT (AUDIT DOSSIERS) X 30

IDENTITE :	DATE DE GREFFE : (à partir de 2000)
------------	--

1	ITEMS DE BASE	EXACT	FAUX	MANQUANT
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14				
15				
16				
17				
18				
19				
20				
	ITEMS DE SUIVI	EXACT	FAUX	MANQUANT
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				

COMMENTAIRES

C.H.U. HOTEL-DIEU-30 Bd Jean Monnet – 44093 NANTES CEDEX 1 (France)
 Tél (ligne directe) + 33 (0) 2 40 08 74 49 . (Secrétaires) + 33 (0) 2 40 08 74 54 . Fax + 33 (0) 2 40 08 74 48.
 Email : mgiral@CHU-nantes.fr ou pdaguin@nantes.inserm.fr

A.4 Rapport d'activité du Réseau DIVAT

Rapport décennal multicentrique

Divat www.divat.fr
Données Informatiques Validées en Transplantation

EA 4275 www.sphere-nantes.fr
Biostatistique, Pharmaco-Epidémiologie et mesures subjectives en santé

22 mars 2013

Rapport d'activité des centres de DIVAT en réseau global (accès privé) décliné par année depuis 2002

F. Le Borgne^a, M. Giral^a, Henri Kreis^c, Marc Ladrière^d, K. Trébern-Launay^{a, b}

Le rapport automatique du réseau DIVAT se compose de 2 parties : (i) un rapport décennal multicentrique dont l'objectif est de générer des données en temps réel sur la globalité des données de DIVAT sur une période de 10 ans et (ii) un rapport décennal monocentrique qui synthétise les données par centre et qui est envoyé individuellement à chaque centre uniquement pour ses données propres. Cependant chaque centre est propriétaire de ses données et en a la libre disposition s'il souhaite diffuser son rapport aux autres centres. L'objectif de ce rapport est de donner une image suffisamment précise de l'activité de transplantation globale et par centre du réseau DIVAT afin d'enrichir notre connaissance et potentiellement de soulever des points qui pourront faire l'objet de démarches de recherche futures. Les efforts déployés depuis maintenant plus de 10 ans pour enregistrer, valider et analyser les données de notre base de données sont aujourd'hui valorisés par de nombreux travaux (publications, communications orales). Il est important d'entretenir cette riche production scientifique. Un des objectifs de ce rapport automatique est de nous y aider. Ce rapport s'arrête à 2011 car les données de l'année 2012 ne sont pas encore toutes saisies dans la base de données.

^aInstitute of Transplantation and Research in Transplantation, INSERM U1064, Labex Transplantex, 30 Bd. Jean Monnet, 44093 Nantes, France.

^bDepartment of Biomathematics and Biostatistics EA 4275, University of Nantes, 1 rue Gaston Veil, 44035 Nantes, France.

^cRenal Transplantation Institut, Necker AP-HP Hospital, 149 rue Sèvres, 75045 Paris, France

^dRenal Transplantation Institut, Brabois Hospital, 54500 Vandoeuvre Les Nancy, France.



1. Structure du rapport

Le premier chapitre du rapport décennal multicentrique présente le bilan d'activité globale de transplantation des centres (tous confondus) du réseau DIVAT concernant le rein seul mais également le pancréas ainsi que toutes les bi-greffes (rein + un autre organe).

Les chapitres suivants du rapport décennal multicentrique ne concernent que les greffes d'un rein unique et s'attachent à décrire : (i) les caractéristiques démographiques des donneurs décédés (avec un court descriptif de la répartition apparenté/non apparenté des donneurs vivants), (ii) les caractéristiques démographiques des receveurs d'un greffon de donneur décédé et (iii) les données d'évaluation des transplantations sur le réseau DIVAT avec notamment les données de survie et de suivi (complications, rejets, biopsies) des greffes de rein seul avec donneur décédé.

Les critères d'inclusion appliqués pour l'édition de ce rapport sont : des receveurs adultes de greffes réalisées entre le 1er janvier 2002 et le 31 décembre 2011 dans l'un des centres DIVAT de Lyon, Montpellier, Nancy, Nantes, Necker ou Toulouse. Les patients ayant 15 données manquantes ou plus parmi les variables à saisie obligatoire sont exclus de l'étude.

Note : Les caractéristiques des receveurs d'un greffon autre qu'un rein seul ainsi que celles relatives aux receveurs de greffons de donneur vivant et aux donneurs vivants pourront être obtenus par l'édition des rapports automatiques dynamiques qui seront mis en place prochainement.

2. Notations

- CNI : Inhibiteur de la calcineurine
- DGF : Delayed graft function (retard de reprise de fonction du greffon)
- ECD : Expanded criteria donor (donneurs aux critères élargis)
- EP : Echange plasmatique
- HLA : Human leukocyte antigen (antigènes des leucocytes humains)
- HTA : Hypertension artérielle
- IC95% : Intervalle de confiance à 95%
- IMC : Indice de masse corporelle
- MDRD : Modification of diet in renal disease
- SCD : Standard criteria conor (donneurs à critères standards)

3. Activité de transplantation des centres du réseau DIVAT

3.1. Nombre total de greffes

La figure 1 montre le nombre total de greffes réalisées chaque année entre 2002 et 2011 dans l'ensemble des 6 centres DIVAT.

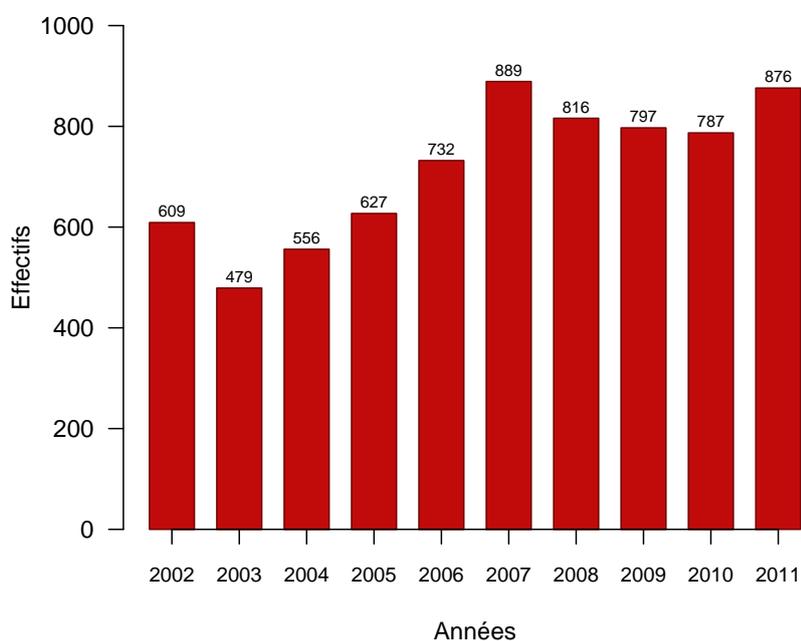


Figure 1. Nombre total de greffes (donneurs vivants + décédés) réalisées par année entre 2002 et 2011

3.9. Rang de la greffe

Le tableau ci-dessous indique le nombre de données manquantes concernant le rang de la greffe pour l'ensemble des 6 centres, pour chaque année entre 2002 et 2011.

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Manquantes	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0

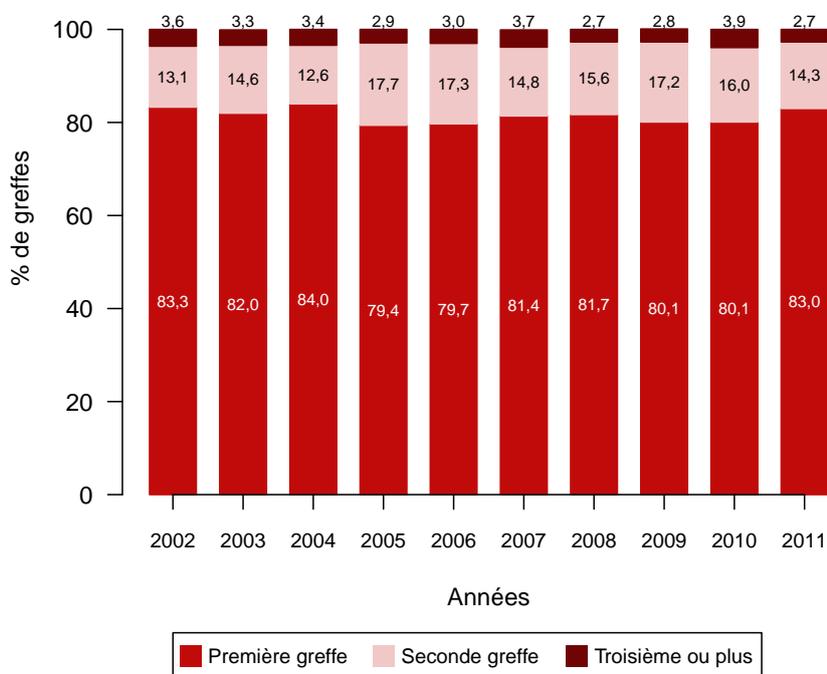


Figure 9. Répartition par année du rang de greffe en 3 classes (premières / secondes / troisièmes plus)

6.3. IMC des receveurs

Le tableau ci-dessous indique le nombre de données manquantes concernant l'IMC du receveur pour l'ensemble des 6 centres, pour chaque année entre 2002 et 2011.

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Manquantes	10	10	8	3	7	5	4	2	10	8

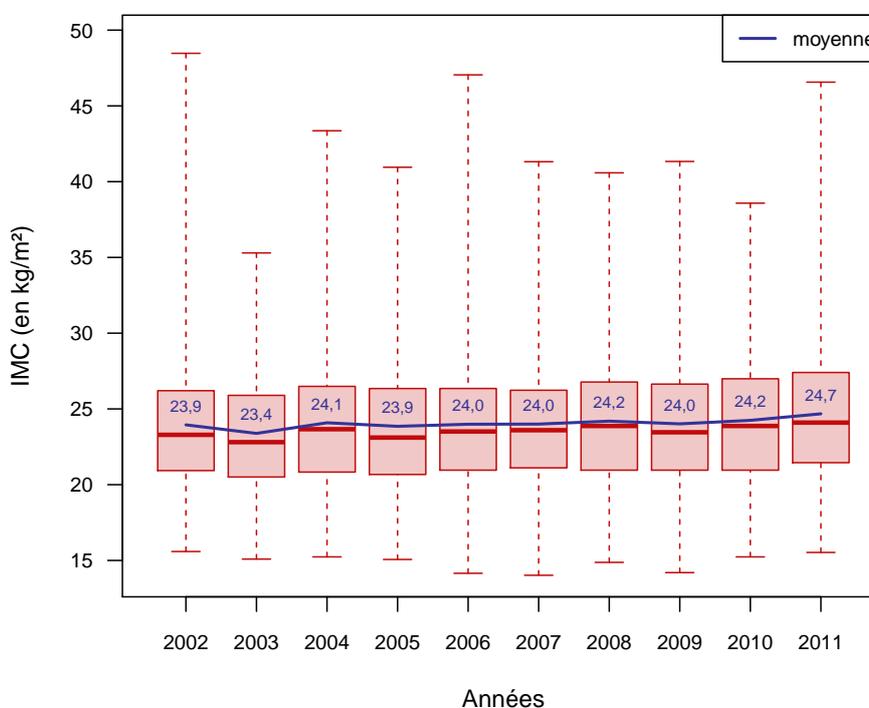


Figure 21. Distribution de l'Indice de Masse Corporelle (IMC) du receveur par année de greffe, pour des greffes d'un rein seul à partir d'un greffon de donneur décédé

6.4. Maladies initiales

Le tableau ci-dessous indique le nombre de données manquantes concernant les étiologies du receveur pour l'ensemble des 6 centres, pour chaque année entre 2002 et 2011.

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Manquantes	1	1	1	0	1	0	1	2	3	8

Le codage des maladies initiales est indiqué en annexe A

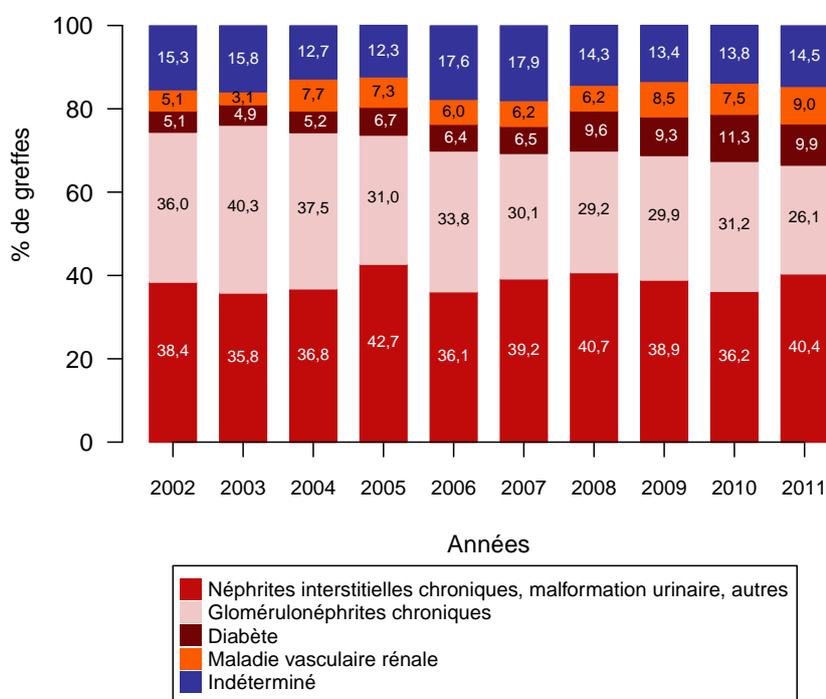


Figure 23. Répartition par année des greffes selon la maladie initiale en 5 classes (Néphrites interstitielles chroniques, malformation urinaire, autres / Glomérulonéphrites chroniques / diabète / maladie vasculaire rénale / indéterminé), pour des greffes d'un rein seul à partir d'un greffon de donneur décédé

A.5 Formulaire d'étude en collaboration sur le Réseau

 <p>Divat Données Informatisées et VALidées en Transplantation</p>		
<p>Responsable informatique : P. Daguin Responsable scientifique : Pr M. Giral, CHU Nantes</p> <p><u>Comité scientifique :</u> Pr M. Kessler, Dr M. Ladrière, CHU Nancy Pr C. Legendre, Pr H. Kreis, CHU Necker Paris Pr D. Glotz, Dr c. Lefaucheur, CHU Saint-Louis Paris Pr L. Rostaing, Pr N. Kamar, CHU Toulouse Pr J.P. Souillou, CHU Nantes Pr G. Mourad, Dr V. Garrigue, CHU Montpellier Pr E. Morelon, Dr F. Buron, CHU Lyon</p>	<p>PROJET D'ETUDE EN COLLABORATION SUR LE RESEAU DIVAT</p>	<p>Émetteur : itun Coordination DIVAT</p>
		<p>Version : 2 Date : 07/01/2013</p>
		<p>P : 1/2</p>
<p>Titre du projet :</p> <div style="border: 1px solid black; height: 30px; width: 100%;"></div>		
<p>Noms, prénoms et titres du porteur du projet :</p> <div style="border: 1px solid black; height: 30px; width: 100%;"></div>		
<p>Exposé du projet en 20 lignes (maximum):</p> <div style="border: 1px solid black; height: 300px; width: 100%;"></div>		
<p>Type de Travail :</p> <p><input type="checkbox"/> Thèse</p> <p><input type="checkbox"/> Mémoire</p> <p><input type="checkbox"/> Communication écrite ou orale</p>		
<p>Nom et signature du responsable du service demandeur :</p>		
<p>Date :</p>		
<p style="text-align: center;">C.H.U. HOTEL-DIEU-30 Bd Jean Monnet – 44093 NANTES CEDEX 1 (France) Tél (ligne directe) + 33 (0) 2 40 08 74 49 . (Secrétaires) + 33 (0) 2 40 08 74 54 . Fax + 33 (0) 2 40 08 74 48. Email : mgiral@CHU-nantes.fr ou pdaguin@nantes.inserm.fr</p>		

 <p>Divat Données Informatisées et VALIDées en Transplantation</p>		
Responsable informatique : P. Daguin Responsable scientifique : Pr M. Giral, CHU Nantes	PROJET D'ETUDE EN COLLABORATION SUR LE RESEAU DIVAT	P : 2/2

Je souhaite collaborer avec les centres suivants :

- Nantes ITUN - CHU Nantes
 Toulouse - CHU Rangueil
 Nancy - CHU Brabois
 Montpellier - CHU Lapeyronie
 Paris - CHU Necker
 Lyon - CHU Edouard Herriot

Les centres participants doivent renvoyer leur autorisation signée au demandeur et un double au secrétariat de DIVAT à Nantes.

	Nancy BRABOIS	Nantes ITUN	Paris NECKER	Toulouse RANGUEIL	Montpellier LAPEYRONIE	Lyon HERRIOT
Nancy BRABOIS		<i>J'accepte de participer à l'étude proposée par Nancy et l'autorise à accéder aux données de Nantes sur le réseau DIVAT. Signature:</i>	<i>J'accepte de participer à l'étude proposée par Nancy et l'autorise à accéder aux données de Necker sur le réseau DIVAT. Signature:</i>	<i>J'accepte de participer à l'étude proposée par Nancy et l'autorise à accéder aux données de Toulouse sur le réseau DIVAT. Signature:</i>	<i>J'accepte de participer à l'étude proposée par Nancy et l'autorise à accéder aux données de Montpellier sur le réseau DIVAT. Signature:</i>	<i>J'accepte de participer à l'étude proposée par Nancy et l'autorise à accéder aux données de Lyon sur le réseau DIVAT. Signature:</i>
Nantes ITUN	<i>J'accepte de participer à l'étude proposée par Nantes et l'autorise à accéder aux données de Nancy sur le réseau DIVAT. Signature:</i>		<i>J'accepte de participer à l'étude proposée par Nantes et l'autorise à accéder aux données de Necker sur le réseau DIVAT. Signature:</i>	<i>J'accepte de participer à l'étude proposée par Nantes et l'autorise à accéder aux données de Toulouse sur le réseau DIVAT. Signature:</i>	<i>J'accepte de participer à l'étude proposée par Nantes et l'autorise à accéder aux données de Montpellier sur le réseau DIVAT. Signature:</i>	<i>J'accepte de participer à l'étude proposée par Nantes et l'autorise à accéder aux données de Lyon sur le réseau DIVAT. Signature:</i>
Paris NECKER	<i>J'accepte de participer à l'étude proposée par Necker et l'autorise à accéder aux données de Nancy sur le réseau DIVAT. Signature:</i>	<i>J'accepte de participer à l'étude proposée par Necker et l'autorise à accéder aux données de Nantes sur le réseau DIVAT. Signature:</i>		<i>J'accepte de participer à l'étude proposée par Necker et l'autorise à accéder aux données de Toulouse sur le réseau DIVAT. Signature:</i>	<i>J'accepte de participer à l'étude proposée par Necker et l'autorise à accéder aux données de Montpellier sur le réseau DIVAT. Signature:</i>	<i>J'accepte de participer à l'étude proposée par Necker et l'autorise à accéder aux données de Lyon sur le réseau DIVAT. Signature:</i>
Toulouse RANGUEIL	<i>J'accepte de participer à l'étude proposée par Toulouse et l'autorise à accéder aux données de Nancy sur le réseau DIVAT. Signature:</i>	<i>J'accepte de participer à l'étude proposée par Toulouse et l'autorise à accéder aux données de Nantes sur le réseau DIVAT. Signature:</i>	<i>J'accepte de participer à l'étude proposée par Toulouse et l'autorise à accéder aux données de Necker sur le réseau DIVAT. Signature:</i>		<i>J'accepte de participer à l'étude proposée par Toulouse et l'autorise à accéder aux données de Montpellier sur le réseau DIVAT. Signature:</i>	<i>J'accepte de participer à l'étude proposée par Toulouse et l'autorise à accéder aux données de Lyon sur le réseau DIVAT. Signature:</i>
Montpellier LAPEYRONIE	<i>J'accepte de participer à l'étude proposée par Montpellier et l'autorise à accéder aux données de Nancy sur le réseau DIVAT. Signature:</i>	<i>J'accepte de participer à l'étude proposée par Montpellier et l'autorise à accéder aux données de Nantes sur le réseau DIVAT. Signature:</i>	<i>J'accepte de participer à l'étude proposée par Montpellier et l'autorise à accéder aux données de Necker sur le réseau DIVAT. Signature:</i>	<i>J'accepte de participer à l'étude proposée par Montpellier et l'autorise à accéder aux données de Toulouse sur le réseau DIVAT. Signature:</i>		<i>J'accepte de participer à l'étude proposée par Montpellier et l'autorise à accéder aux données de Lyon sur le réseau DIVAT. Signature:</i>
Lyon HERRIOT	<i>J'accepte de participer à l'étude proposée par Lyon et l'autorise à accéder aux données de Nancy sur le réseau DIVAT. Signature:</i>	<i>J'accepte de participer à l'étude proposée par Lyon et l'autorise à accéder aux données de Nantes sur le réseau DIVAT. Signature:</i>	<i>J'accepte de participer à l'étude proposée par Lyon et l'autorise à accéder aux données de Necker sur le réseau DIVAT. Signature:</i>	<i>J'accepte de participer à l'étude proposée par Lyon et l'autorise à accéder aux données de Toulouse sur le réseau DIVAT. Signature:</i>	<i>J'accepte de participer à l'étude proposée par Lyon et l'autorise à accéder aux données de Montpellier sur le réseau DIVAT. Signature:</i>	
Centre extérieur à DIVAT	<i>J'accepte de participer à l'étude proposée par le requéreur et l'autorise à accéder aux données de Nancy sur le réseau DIVAT. Signature:</i>	<i>J'accepte de participer à l'étude proposée par le requéreur et l'autorise à accéder aux données de Nantes sur le réseau DIVAT. Signature:</i>	<i>J'accepte de participer à l'étude proposée par le requéreur et l'autorise à accéder aux données de Necker sur le réseau DIVAT. Signature:</i>	<i>J'accepte de participer à l'étude proposée par le requéreur et l'autorise à accéder aux données de Toulouse sur le réseau DIVAT. Signature:</i>	<i>J'accepte de participer à l'étude proposée par le requéreur et l'autorise à accéder aux données de Montpellier sur le réseau DIVAT. Signature:</i>	<i>J'accepte de participer à l'étude proposée par le requéreur et l'autorise à accéder aux données de Lyon sur le réseau DIVAT. Signature:</i>

A.6 Procédure d'extraction des données de DIVAT

		
<p>Responsable informatique : P. Daguin Responsable scientifique : Pr M. Giral, CHU Nantes</p> <p><u>Comité scientifique :</u> Pr M. Kessler, Dr M. Ladrrière, CHU Nancy Pr C. Legendre, Pr H. Kreis, CHU Necker Paris Pr D. Glotz, Dr C. Lefaucheur, CHU Saint-Louis Paris Pr L. Rostaing, Pr N. Kamar, CHU Toulouse Pr J.P. Soullou, CHU Nantes Pr G. Mourad, Dr V. Garrigue, CHU Montpellier Pr E. Morelon, Dr F. Buron, CHU Lyon</p>	<p>PROCEDURE DE DEMANDE D'EXTRACTION DES DONNEES DE DIVAT</p>	<p>Rédacteur : K. T-L Cellule épidémiologie</p> <p>Émetteur : itun Coordination DIVAT</p> <p>Version : 2 Date : 07/01/2013</p> <p>P : 1/3</p>

CAS 1 : ETUDE MONOCENTRIQUE

Documents à compléter pour toute demande d'extraction (en vue d'une publication) :

- Formulaire de demande d'extraction des données de DIVAT
- Listing exhaustif des variables à extraire et/ou à construire
- Déclaration CNIL (annexe 1)

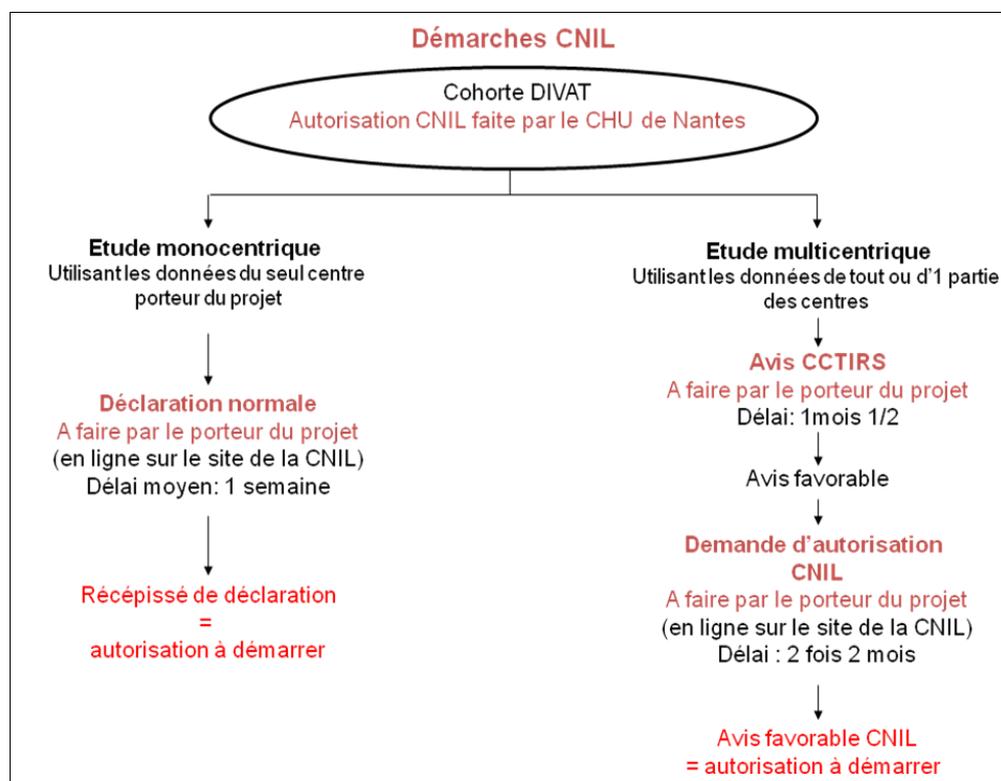
CAS 2 : ETUDE MULTICENTRIQUE

Documents à compléter pour toute demande d'extraction :

- Formulaire de demande d'extraction des données de DIVAT
- Listing exhaustif des variables à extraire et/ou à construire
- Avis CCTIRS + Demande d'autorisation CNIL (annexes 2 et 3)

 <p>Divat Données Informatisées et VALidées en Transplantation</p>		
<p>Responsable informatique : P. Daguin Responsable scientifique : Pr M. Giral, CHU Nantes</p> <p><u>Comité scientifique :</u> Pr M. Kessler, Dr M. Ladrière, CHU Nancy Pr C. Legendre, Pr H. Kreis, CHU Necker Paris Pr D. Glotz, Dr C. Lefauqueur, CHU Saint-Louis Paris Pr L. Rostaing, Pr N. Kamar, CHU Toulouse Pr J.P. Soullou, CHU Nantes Pr G. Mourad, Dr V. Garrigue, CHU Montpellier Pr E. Morelon, Dr F. Buron, CHU Lyon</p>	<p>PROCEDURE DE DEMANDE D'EXTRACTION DES DONNEES DE DIVAT</p>	<p>Rédacteur : K. T-L Cellule épidémiologie</p> <p>Émetteur : itun Coordination DIVAT</p> <p>Version : 2 Date : 07/01/2013</p> <p>P : 2/3</p>

BILAN DES DEMARCHES LEGALES - Recherche Non Interventionnelle (RNI)



 <p>Divat Données Informatisées et Validées en Transplantation</p>		
<p>Responsable informatique : P. Daguin Responsable scientifique : Pr M. Giral, CHU Nantes</p> <p>Comité scientifique : Pr M. Kessler, Dr M. Ladrière, CHU Nancy Pr C. Legendre, Pr H. Kreis, CHU Necker Paris Pr D. Glotz, Dr C. Lefaucheur, CHU Saint-Louis Paris Pr L. Rostaing, Pr N. Kamar, CHU Toulouse Pr J.P. Soullou, CHU Nantes Pr G. Mourad, Dr V. Garrigue, CHU Montpellier Pr E. Morelon, Dr F. Buron, CHU Lyon</p>	<p>PROCEDURE DE DEMANDE D'EXTRACTION DES DONNEES DE DIVAT</p>	<p>Rédacteur : K. T-L Cellule épidémiologie</p> <p>Émetteur : itun Coordination DIVAT</p> <p>Version : 2 Date : 07/01/2013</p> <p>P : 3/3</p>

LES DEMARCHES EN PRATIQUE

Etude monocentrique

- 1/ Le porteur du projet rempli en ligne le brouillon de la déclaration normale CNIL (annexe 1) SANS valider l'envoi.
- 2/ Le porteur du projet informe la chef de projet RNI (CP) : Sabrina.LEBOUTER@chu-nantes.fr.
- 3/ La CP complète +/- corrige le brouillon de la déclaration (en lien avec le porteur de projet) et le fait valider par Mr Biais.
- 4/ Avec l'accord de Mr Biais, la CP envoie le dossier en ligne sur le site de la CNIL.
- 5/ A la réception du récépissé, la CP clôt la procédure et transmet l'information au porteur de projet.

Etude multicentrique

- 1/ Le porteur du projet rempli le formulaire CCTIRS (annexe 2).
- 2/ Le porteur du projet informe la chef de projet RNI (CP) : Sabrina.LEBOUTER@chu-nantes.fr.
- 3/ La CP procède à la relecture +/- correction du document (en lien avec le porteur de projet).
- 4/ La CP fait valider par Mme Omnès et signer par Mr Biais.
- 4/ Avec l'accord de Mr Biais, la CP envoie le dossier au CCTIRS.
- 5/ Une fois l'avis favorable obtenu, la CP et le porteur du projet remplissent ensemble le formulaire d'autorisation CNIL (annexe 3).
- 6/ La CP fait valider le dossier et l'envoie en ligne sur le site de la CNIL.
- 7/ A la réception de l'autorisation, la CP transmet l'information au porteur de projet.

A.7 Formulaire de demande d'extraction des données

 <p>Divat Données Informatisées et VALidées en Transplantation</p>		
<p>Responsable informatique : P. Daguin Responsable scientifique : Pr M. Giral, CHU Nantes</p> <p><u>Comité scientifique</u> :</p> <p>Pr M. Kessler, Dr M. Ladrrière, CHU Nancy Pr C. Legendre, Pr H. Kreis, CHU Necker Paris Pr D. Glotz, Dr C. Lefaucheur, CHU Saint-Louis Paris Pr L. Rostaing, Pr N. Kamar, CHU Toulouse Pr J.P. Soullillou, CHU Nantes Pr G. Mourad, Dr V. Garrigue, CHU Montpellier Pr E. Morelon, Dr F. Buron, CHU Lyon</p>	<p>FORMULAIRE DE DEMANDE D'EXTRACTION DES DONNEES DE DIVAT</p>	<p>Rédacteur : K. T-L Cellule épidémiologie</p> <p>Émetteur : itun Coordination DIVAT</p> <p>Version : 2 Date : 07/01/2013</p> <p>P : 1/3</p>

Titre du projet :

Noms, prénoms et titres du porteur du projet :

Exposé du projet en 20 lignes (maximum):

Type de Travail :

Thèse

Mémoire

Communication écrite ou orale

Design du projet :

Monocentrique (Déclaration CNIL)

Multicentrique (Avis CCTIRS et Autorisation CNIL)

C.H.U. HOTEL-DIEU-30 Bd Jean Monnet – 44093 NANTES CEDEX 1 (France)
 Tél (ligne directe) + 33 (0) 2 40 08 74 49 . (Secrétaires) + 33 (0) 2 40 08 74 54 . Fax + 33 (0) 2 40 08 74 48.
 Email : mgiral@CHU-nantes.fr ou pdaguin@nantes.inserm.fr

 <p>Données Informatisées et Validées en Transplantation</p>		
<p>Responsable informatique : P. Daguin Responsable scientifique : Pr M. Giral, CHU Nantes</p> <p><u>Comité scientifique :</u> Pr M. Kessler, Dr M. Ladrière, CHU Nancy Pr C. Legendre, Pr H. Kreis, CHU Necker Paris Pr D. Glotz, Dr C. Lefaucheur, CHU Saint-Louis Paris Pr L. Rostaing, Pr N. Kamar, CHU Toulouse Pr J.P. Soullou, CHU Nantes Pr G. Mourad, Dr V. Garrigue, CHU Montpellier Pr E. Morelon, Dr F. Buron, CHU Lyon</p>	<p>FORMULAIRE DE DEMANDE D'EXTRACTION DES DONNEES DE DIVAT</p>	<p>Rédacteur : K. T-L Cellule épidémiologie</p> <p>Émetteur : itun Coordination DIVAT</p> <p>Version : 2 Date : 07/01/2013</p> <p>P : 2/3</p>

Critères d'inclusion :

- **Centre(s) :**
 - Nantes
 - Necker
 - Nancy
 - Toulouse
 - Montpellier
 - Lyon
- **Type de greffe :**
 - R
 - P
 - RR
 - RP
- **Rang de greffe :**
 - 1
 - 2
 - 3
 - 4
- **Année de greffe :** Du ___ / ___ / ___ au ___ / ___ / ___ inclus (jj / mm / aaaa)
- **Age du receveur :** De ___ à ___ ans inclus
- **Type de donneur :**
 - Décédé
 - Vivant

- **Autres critères d'inclusion particuliers :**

 <p>Divat Données Informatisées et Validées en Transplantation</p>		
<p>Responsable informatique : P. Daguin Responsable scientifique : Pr M. Giral, CHU Nantes</p> <p><u>Comité scientifique :</u> Pr M. Kessler, Dr M. Ladrière, CHU Nancy Pr C. Legendre, Pr H. Kreis, CHU Necker Paris Pr D. Glotz, Dr C. Lefaucheur, CHU Saint-Louis Paris Pr L. Rostaing, Pr N. Kamar, CHU Toulouse Pr J.P. Soullou, CHU Nantes Pr G. Mourad, Dr V. Garrigue, CHU Montpellier Pr E. Morelon, Dr F. Buron, CHU Lyon</p>	<p>FORMULAIRE DE DEMANDE D'EXTRACTION DES DONNEES DE DIVAT</p>	<p>Rédacteur : K. T-L Cellule épidémiologie</p>
		<p>Émetteur : itun Coordination DIVAT</p>
		<p>Version : 2 Date : 07/01/2013</p>
		<p>P : 3/3</p>

Critères d'exclusion :

Endpoint (si analyse de survie prévue) :

- Retour en dialyse (survie du greffon avec censure des décès)
- Décès du patient avec un greffon fonctionnel
- Echec de greffe (survie du greffon sans censure des décès)
- Autre :

Nom et signature du responsable du service demandeur :

Date :

C.H.U. HOTEL-DIEU-30 Bd Jean Monnet – 44093 NANTES CEDEX 1 (France)
 Tél (ligne directe) + 33 (0) 2 40 08 74 49 . (Secrétaires) + 33 (0) 2 40 08 74 54 . Fax + 33 (0) 2 40 08 74 48.
 Email : mgiral@CHU-nantes.fr ou pdaguin@nantes.inserm.fr

A.8 Formulaire de choix des variables à extraire

 Données Informatisées et VAlidées en Transplantation		
Responsable informatique : P. Daguin Responsable scientifique : Pr M. Giral, CHU Nantes <u>Comité scientifique :</u> Pr M. Kessler, Dr M. Ladrière, CHU Nancy Pr C. Legendre, Pr H. Kreis, CHU Necker Paris Pr D. Glotz, Dr C. Lefaucheur, CHU Saint-Louis Paris Pr L. Rostaing, Pr N. Kamar, CHU Toulouse Pr J.P. Soullou, CHU Nantes Pr G. Mourad, Dr V. Garrigue, CHU Montpellier Pr E. Morelon, Dr F. Buron, CHU Lyon	LISTING EXHAUSTIF DES DONNEES DE DIVAT A EXTRAIRE ET/OU A CREER	Rédacteur : K. T-L Cellule épidémiologie Émetteur : itun Coordination DIVAT Version : 2 Date : 07/01/2013 P : 1/8

Titre du projet :

Noms, prénoms et titres du porteur du projet :

- Extraction :**
- | | |
|--|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Variables pré-greffe et à la greffe | (Se reporter au CAS 1 : pages 1 à 4) |
| <input type="checkbox"/> Variables post-greffe | (Se reporter au CAS 2 : pages 5 à 7) |
| <input type="checkbox"/> Variables catégorielles à créer | (Se reporter au CAS 3 : page 8) |

CAS 1 : VARIABLES PRE-GREFFE ET A LA GREFFE

Cocher les cases correspondant aux informations souhaitées.

PAGE IDENTITE (RECEVEUR)	
<input type="checkbox"/> Date de naissance <input type="checkbox"/> Sexe <input type="checkbox"/> Centre <input type="checkbox"/> Centre suiveur <input type="checkbox"/> Médecin affecté <input type="checkbox"/> Adresse <input type="checkbox"/> Code postal <input type="checkbox"/> Ville <input type="checkbox"/> Téléphone fixe	<input type="checkbox"/> Téléphone portable <input type="checkbox"/> Information protocole <input type="checkbox"/> N° dossier greffe <input type="checkbox"/> N° néphro <input type="checkbox"/> N° armoire (localisation dossier) <input type="checkbox"/> N° pop <input type="checkbox"/> N° EFG (Cristal) <input type="checkbox"/> N° informatique
Si autre, préciser :	

 <p>Divat Données Informatisées et VALidées en Transplantation</p>					
<p>Responsable informatique : P. Daguin Responsable scientifique : Pr M. Giral, CHU Nantes</p> <p>Comité scientifique : Pr M. Kessler, Dr M. Ladrière, CHU Nancy Pr C. Legendre, Pr H. Kreis, CHU Necker Paris Pr D. Glotz, Dr C. Lefaucheur, CHU Saint-Louis Paris Pr L. Rostaing, Pr N. Kamar, CHU Toulouse Pr J.P. Soullou, CHU Nantes Pr G. Mourad, Dr V. Garrigue, CHU Montpellier Pr E. Morelon, Dr F. Buron, CHU Lyon</p>	<p style="text-align: center;">LISTING EXHAUSTIF DES DONNEES DE DIVAT A EXTRAIRE ET/OU A CREER</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: right;">Rédacteur : K. T-L Cellule épidémiologie</td> </tr> <tr> <td style="text-align: right;">Émetteur : itun Coordination DIVAT</td> </tr> <tr> <td style="text-align: right;">Version : 2 Date : 07/01/2013</td> </tr> <tr> <td style="text-align: right;">P : 2/8</td> </tr> </table>	Rédacteur : K. T-L Cellule épidémiologie	Émetteur : itun Coordination DIVAT	Version : 2 Date : 07/01/2013	P : 2/8
Rédacteur : K. T-L Cellule épidémiologie					
Émetteur : itun Coordination DIVAT					
Version : 2 Date : 07/01/2013					
P : 2/8					

CAS 1 : VARIABLES PRE-GREFFE ET A LA GREFFE (suite)

PAGE BASE	
<input type="checkbox"/> Consentement DIVAT <input type="checkbox"/> Consentement BIOCOLL <input type="checkbox"/> Date greffe <input type="checkbox"/> Centre greffe (si greffe extérieure) <input type="checkbox"/> Age receveur à la greffe <input type="checkbox"/> Taille (cm) <input type="checkbox"/> Poids sec (kg) <input type="checkbox"/> BMI <input type="checkbox"/> Type de la greffe (R), (RP), (RR)... <input type="checkbox"/> Rein (G, D, bloc...) <input type="checkbox"/> Rang de la greffe (1, 2, 3...) <input type="checkbox"/> Machine de perfusion <input type="checkbox"/> Mode d'attribution du greffon <input type="checkbox"/> Maladie initiale <input type="checkbox"/> Date d'inscription ABM <input type="checkbox"/> Délai entre inscription et greffe <input type="checkbox"/> Date mise en dialyse (greffe en cours) <input type="checkbox"/> Délai entre dialyse et greffe <input type="checkbox"/> Technique d'épuration <input type="checkbox"/> Centre de dialyse <input type="checkbox"/> Nombre de dialyse post greffe <input type="checkbox"/> Reprise de fonction (jour) <input type="checkbox"/> Ischémie froide (min)	<input type="checkbox"/> Ischémie tiède (min) <input type="checkbox"/> Liquide de conservation <input type="checkbox"/> Liquide de perfusion <input type="checkbox"/> Implantation du greffon <input type="checkbox"/> Veine rénale <input type="checkbox"/> Patch artériel 1 <input type="checkbox"/> Patch artériel 2 <input type="checkbox"/> Sonde JJ <input type="checkbox"/> Poids du rein <input type="checkbox"/> Nombre d'artères <input type="checkbox"/> Nombre d'anastomoses artérielles <input type="checkbox"/> Date de sortie d'hospitalisation <input type="checkbox"/> Sérologie CMV <input type="checkbox"/> Sérologie EBV <input type="checkbox"/> Sérologie HCV <input type="checkbox"/> Ag HBs <input type="checkbox"/> Ac anti-HBs <input type="checkbox"/> Sérologie HIV <input type="checkbox"/> Type greffe antérieure <input type="checkbox"/> Date greffe antérieure <input type="checkbox"/> Date échec greffe antérieure <input type="checkbox"/> Cause échec greffe antérieure <input type="checkbox"/> Date transplantectomie greffe
Si autre, préciser :	

 <p>Divat Données Informatisées et VALidées en Transplantation</p>		
<p>Responsable informatique : P. Daguin Responsable scientifique : Pr M. Giral, CHU Nantes</p> <p>Comité scientifique : Pr M. Kessler, Dr M. Ladrière, CHU Nancy Pr C. Legendre, Pr H. Kreis, CHU Necker Paris Pr D. Glotz, Dr C. Lefaucheur, CHU Saint-Louis Paris Pr L. Rostaing, Pr N. Kamar, CHU Toulouse Pr J.P. Soullou, CHU Nantes Pr G. Mourad, Dr V. Garrigue, CHU Montpellier Pr E. Morelon, Dr F. Buron, CHU Lyon</p>	<p>LISTING EXHAUSTIF DES DONNEES DE DIVAT A EXTRAIRE ET/OU A CREER</p>	<p>Rédacteur : K. T-L Cellule épidémiologie</p> <p>Émetteur : itun Coordination DIVAT</p> <p>Version : 2 Date : 07/01/2013</p> <p>P : 3/8</p>

CAS 1 : VARIABLES PRE-GREFFE ET A LA GREFFE (suite)

PAGE DONNEUR	
<input type="checkbox"/> N° EFG du donneur (Cristal) <input type="checkbox"/> Sexe donneur <input type="checkbox"/> Date de naissance donneur <input type="checkbox"/> Age donneur au jour du prélèvement <input type="checkbox"/> Type de donneur (décédé/vivant) <input type="checkbox"/> Type de donneur décédé (coeur arrêté...) <input type="checkbox"/> Caractéristique du donneur (ECD/SCD) <input type="checkbox"/> Cause de décès donneur <input type="checkbox"/> Date de prélèvement donneur <input type="checkbox"/> Site de prélèvement donneur <input type="checkbox"/> Taille donneur <input type="checkbox"/> Poids donneur <input type="checkbox"/> Sérologie CMV <input type="checkbox"/> Sérologie EBV <input type="checkbox"/> Ag HBs <input type="checkbox"/> Ac anti-HBs <input type="checkbox"/> Ac anti-HBc <input type="checkbox"/> Sérologie HCV	<input type="checkbox"/> Sérologie HIV <input type="checkbox"/> Groupe sanguin + rhésus <input type="checkbox"/> HTA donneur <input type="checkbox"/> Diabète donneur <input type="checkbox"/> Dyslipémie donneur <input type="checkbox"/> Arrêt cardiaque (O/N) <input type="checkbox"/> Diurèse dernière heure <input type="checkbox"/> Urée (mmol/l) <input type="checkbox"/> Créatinine (µmol/l) <input type="checkbox"/> Protéinurie (O/N) <input type="checkbox"/> Hématurie <input type="checkbox"/> Transfusion (cgr) <input type="checkbox"/> Dopa/dobu <input type="checkbox"/> Adrénaline <input type="checkbox"/> Noradrénaline <input type="checkbox"/> Micro-albuminurie (donneur vivant) <input type="checkbox"/> Clairance Cockcroft (donneur vivant) <input type="checkbox"/> Clairance isotopique (donneur vivant)

PAGE ANTECEDENTS (RECEVEUR)	
<input type="checkbox"/> Antécédent de diabète <input type="checkbox"/> Antécédent d'hypertension <input type="checkbox"/> Antécédent vasculaire <input type="checkbox"/> Antécédent cardiaque <input type="checkbox"/> Antécédent de dyslipémie <input type="checkbox"/> Antécédent cardio-vasculaire	<input type="checkbox"/> Antécédent d'hépatite B/C <input type="checkbox"/> Antécédent de néoplasie <input type="checkbox"/> Antécédent urologique <input type="checkbox"/> Grossesse <input type="checkbox"/> Tabac <input type="checkbox"/> Antécédent de BK virus
<p>Si autre, préciser : (exemple : IDM, dyslipémie, AOMI, AVC, HTA)</p>	

A.9 Exemple de notice explicative des variables extraites

Divat
 Données Informatiques Validées en Transplantation

www.divat.fr

EA 4275
 Biostatistique, Pharmaco-Epidémiologie et mesures subjectives en santé

www.sphere-nantes.fr

Notice des variables d'extraction

18 mars 2013

Notice des variables d'extraction

K. Trébern-Launay^{a, b}

La notice des variables d'extraction indique à quoi correspondent les différentes variables. Les différentes variables sont classifiées en : (i) variables d'identité du receveur et du donneur, (ii) variables de dates, (iii) variables quantitatives et (iv) variables qualitatives. Pour les variables qualitatives, la notice indique également les différentes modalités de chaque variable et le codage choisi (par exemple : 0=femme, 1=homme).

Enfin, figurent en annexe les différents codages bruts (utilisés pour le remplissage de la base de production) concernant les techniques d'épuration, la relation donneur-receveur, la cause de décès du donneur, la maladie initiale à l'origine de l'IRT ou encore la classification des traitements d'entretien et d'induction.

Table des matières

1 Variables d'identité du receveur et du donneur	2
2 Variables de date	2
3 Variables quantitatives	3
4 Variables qualitatives	4
4.1 Pré-greffe et à la greffe	4
4.2 Post-greffe	7
A Codage des maladies initiales	9

^aInstitute of Transplantation and Research in Transplantation, INSERM U643, 30 Bd. Jean Monnet, 44093 Nantes, France.
^bDepartment of Biomathematics and Biostatistics EA 4275, University of Nantes, 1 rue Gaston Veil, 44035 Nantes, France.

Prepared using LaTeX and the class file divat.cls

B Codage des techniques d'épuration	11
C Codage de la relation donneur-receveur	12
D Codage des causes de décès du donneur	12
E Classification des traitements d'induction	13
F Classification des traitements d'entretien	14

1. Variables d'identité du receveur et du donneur

Codage	Signification
NefgR	Numéro EFG du receveur (Cristal)
nom	Nom du receveur
prenom	Prénom du receveur
centre	Centre de greffe
DnaissR	Date de naissance du receveur
Ninfo	Numéro informatique (unique par patient)
clef	Combinaison Ninfo-date de greffe
NdossierG	Numéro de dossier de greffe
clef2	Combinaison NefgR-date de greffe
clef3	Combinaison Ninfo-date de greffe-date de rejet
NefgD	Numéro EFG du donneur (Cristal)

2. Variables de date

Codage	Signification
Dgreffe	Date de greffe
Ddial1	Date de première dialyse pour la greffe en cours

Continued on next page

– *Continued from previous page*

Codage	Signification
Drejet	Date du premier épisode de rejet aigu (greffe en cours)
Dsortie	Date de sortie d'hospitalisation (greffe en cours)
DlastInfo	Date de dernière information disponible sur le patient (greffe en cours)
Dretour.dial	Date de retour en dialyse (greffe en cours)
Ddeces	Date de décès (greffe en cours)
Year.greffe	Année de la greffe
Dcensure	Date de censure (censure à la date de dernière visite pour les patients non vus depuis plus de 2 ans et sans événement connu)
Dbiopsie	Date de biopsie autour du rejet

3. Variables quantitatives

Codage	Signification
ageR	Age du receveur à la greffe (année)
poidsR	Poids du receveur à la greffe (kg)
tailleR	Taille du receveur à la greffe (cm)
delaiDial	Durée de dialyse (mois)
isc	Temps d'ischémie froide (minute)
nbdial.post	Nombre de dialyse en post-greffe (nb absolu)
nbj.reprise.fct	Nombre de jours de reprise de fonction (j)
ageD	Age du donneur au moment du décès (année)
poidsD	Poids du donneur (kg)
tailleD	Taille du donneur (cm)
creatD	Taux de créatinine du donneur avant prélèvement ($\mu\text{mol/l}$)
last.diureseD	Diurèse de la dernière heure avant prélèvement
imcR	IMC du receveur (poids/taille ²)
imcD	IMC du donneur (poids/taille ²)

Continued on next page

– Continued from previous page

Codage	Signification
Jhospit.init	Durée de l'hospitalisation initiale (j)
mdrdD	Dernier DFG du donneur (ml/min)
isc.heure	Temps d'ischémie froide (heure)
poids_Xm	Poids du receveur à la visite des X mois (kg)
creat_Xm	Créatinine du receveur à la visite des X mois ($\mu\text{mol/l}$)
protU_Xm	Protéinurie à la visite des X mois (g/24h)
MDRD_Xm	MDRD à la visite des X mois (ml/min)
anti.classI.pc	Immunisation anti-classe I en pré-greffe (pourcentage)
anti.classII.pc	Immunisation anti-classe II en pré-greffe (pourcentage)
nbNA	Nombre de données manquantes parmi les données suivantes : ageR, ageD, isc, creatD, imcR, imcD, mdrdD, sexeR, sexeD, type.greffe, rang.greffe, mal.ini, tech.epu, cmvR, cmvD, relD.R, nb.rejet, code.decesD, incompABDR, type_induction, anti.classI, anti.classII
Tps.Evt	- Pour patients avec evt : délai en jours entre la greffe et l'événement (1 ^{er} evt entre retour en dialyse et décès) - Pour les patients sans evt connu : délai en jours entre la greffe et la censure (date de gel des données ou date de dernière visite)

4. Variables qualitatives

4.1. Pré-greffe et à la greffe

Codage	Signification
sexeR	Sexe du receveur en 2 classes (femme=0 / homme=1)
type.greffe	Type de greffe (R, RR, RP)
rang.greffe	Numéro de la greffe en cours (1, 2, 3, 4)

Continued on next page

A.10 Codages des variables selon le thésaurus DIVAT

B. Codage des techniques d'épuration

Pour la classification en 2 classes (Type2cl) : le type 1 correspond aux greffes après épuration extra-rénale (au moins 1 séance de dialyse) et le type 0 correspond aux greffes pré-emptives.

Pour la classification en 3 classes (Type3cl) : le type 1 correspond aux greffes pré-emptives ; le type 2 correspond aux traitements par dialyse péritonéale avant la greffe ; le type 3 correspond aux traitements par hémodialyse avant la greffe.

Technique d'épuration	Code	Type2cl	Type3cl
Non précisé	NA	NA	NA
IRC non épurée	1	1	0
Hémodialyse	2	3	1
Dialyse péritonéale	3	2	1
Dialyse péritonéale puis hémodialyse	4	3	1
Premier greffon encore fonctionnel	5	1	0
Autres	6	3	1
Hémodialyse puis dialyse péritonéale	7	2	1

C. Codage de la relation donneur-receveur

Le type 1 correspond aux donneurs décédés. Le type 0 correspond aux donneurs vivants.

Libelle	Code	Type
Information manquante	1	NA
Cadavre	2	1
Mère ou père	3	0
Soeur ou frère deux haplotypes communs	4	0
Soeur ou frère un haplotype commun	5	0
Soeur ou frère aucun haplotype commun	6	0
Soeur ou frère relation génétique inconnue	7	0
Jumeau monozygotes	8	0
Autre donneur vivant apparenté	9	0
Donneur vivant non apparenté	10	0
Epoux	11	0
Relation non connue	12	NA

D. Codage des causes de décès du donneur

Le type 1 correspond aux décès de cause cérébro-vasculaire, le type 0 aux autres causes.

Libelle	Code	Type
AVC ischémique	1	1
Traumatisme crânien	2	0
Autolyse	4	0
Divers	5	0
Rupture d'anévrisme	6	1
Accident de la voie publique	7	0
Décès de cause non connue	8	0
Anoxie	9	0

E. Classification des traitements d'induction

Type de traitement d'induction	Noms de traitements
Déplétants en lymphocytes	
- serum antilymphocytaire de cheval	Lymphoglobuline [®] , ATGAM [®]
- serum antilymphocytaire de lapin	Thymoglobulin [®] , ATG Fresenius [®]
- muromonab-CD3 (monoclonal anti-CD3)	Orthoclone OKT3 [®]
- GAB	
Non déplétants en lymphocytes (anti-IL2R)	
- basiliximab	Simulect [®]
- daclizumab	Zénapax [®]
Autres non déplétants	
- LF08, LFA1, 33B3.1, BF5, CHIB, Allotrap	

Pour les analyses, il est possible de catégoriser en :

- 3 classes : pas d'induction=0 / induction non déplétante=1 / induction déplétante=2
- 2 classes : pas d'induction ou induction non déplétante=0 / induction déplétante=1

F. Classification des traitements d'entretien

Première famille = Modulateurs de cytokines	Noms de traitements
Inhibiteurs de la calcineurine (CNI)	
- ciclosporine A (CSA)	Néoral [®] , Sandimmun [®]
- tacrolimus (FK506)	Advagraf [®] , Modigraf [®] , Prograf [®]
Inhibiteurs de la mTOR (mammalian Target Of Rapamycin)	
- sirolimus (rapamycine)	Rapamune [®]
- everolimus	Certican [®]
Apparentés CNI	
- belatacept (BMS 224818)	Nulojix [®]
- AEB 071 (protein kinase C-inhibitor)	
- CP 690 550 (JAK3 inhibitor)	
Deuxième famille = Antiprolifératifs	Noms de traitements
- mycophenolate mofetil (MMF)	Cellcept [®]
- mycophenolic acid (MPA)	Myfortic [®]
- azathioprine (AZA)	Imurel [®]
Troisième famille = Glucocorticoïdes	Noms de traitements
- prednisone	Cortancyl [®]
- prednisolone	Solupred [®]
- méthylprednisolone	Médrol [®] , Solumédrol [®]
Nouveaux agents	Noms de traitements
- rituximab (anti-CD20 lignée B)	Mabthera [®]
- alefacept	Amevive [®]
- eculizumab	Soliris [®]
- alemtuzumab (CD52 inhibitor)	MabCampath [®]
- ofatumumab (anti-CD20 lignée B)	Arzera [®]
Agents qui ne seront plus prescrits	Noms de traitements
- efalizumab (anti-LFA1 antibody)	Raptiva [®]
- leflunomide (FK778)	Arava [®]
- fingolimod (FTY720)	Gilenya [®]
- LF08	

G. Définition d'une complication grave selon le thésaurus

Une complication grave correspond à la présence d'au moins une complication de la liste suivante dans la première année post-greffe.

Appareil	Type de complication
Angiologie	Accident vasculaire cérébral Angioplastie Embolie pulmonaire Prothèse vasculaire
Cardiologie	Cardiomyopathie obstructive Cardiomyopathie non obstructive Cardiopathie hypertensive avec insuffisance cardiaque Endocardite Infarctus du myocarde Myocardite OAP Péricardite Prothèse valvulaire Trouble du rythme cardiaque
Dermatologie	Kaposi
Hématologie	Dysglobulinémie maligne Kaposi systémique Leucémie aigue Leucémie lymphoïde chronique Leucémie myéloïde chronique Lymphome hodgkinien Lymphome non hodgkinien Splénomégalie myéloïde
Hémorragie	Toutes
Neurologie	Convulsions Encéphalopathies
Pneumologie	Pleurésie Pneumopathie
Hépatogastroentérologie	Cirrhose hépatique Hépatite aigüe alcoolique Hépatite infectieuse (autre que HBV ou HCV) Hépatite toxique médicamenteuse Infarctus mésentérique Lithiase vésiculaire compliquée

Continued on next page

Annexe B

Survie patient-greffon des secondes transplantations

Variable	Risque Relatif	[IC à 95%]	p-value
Maladie initiale (récidivante / non récidivante)	0,90	[0,59-1,39]	0,6498
Antécédent de diabète (positif / négatif)	1,02	[0,48-2,15]	0,9651
Antécédent d'HTA (positif / négatif)	1,19	[0,69-2,06]	0,5314
Antécédent cardiaque (positif / négatif)	1,19	[0,77-1,85]	0,4350
Antécédent vasculaire (positif / négatif)	1,06	[0,57-1,94]	0,8586
Antécédent de dyslipidémie (positif / négatif)	1,51	[0,89-2,57]	0,1302
Antécédent d'hépatite B ou C (positif / négatif)	1,25	[0,69-2,27]	0,4661
Antécédent néoplasique (positif / négatif)	1,10	[0,60-2,02]	0,7504
Indice de masse corporelle (≥ 30 / < 30 kg.m-2)	1,07	[0,35-3,24]	0,9047
PRA anti-classe I (positif / négatif)	1,36	[0,83-2,25]	0,2262
PRA anti-classe II (positif / négatif)	0,68	[0,39-1,18]	0,1727
Sérologie EBV donneur (positive / négative)	1,82	[0,81-4,07]	0,1449
Nombre d'incompatibilités HLA (> 4 / ≤ 4)	1,71	[0,73-3,99]	0,2152
Traitement d'induction (déplétant / non déplétant)	0,92	[0,45-1,90]	0,8297
Temps d'ischémie froide (≥ 24 h / < 24 h)	0,88	[0,57-1,37]	0,5815
Période de transplantation (< 2005 / ≥ 2005)	1,34	[0,76-2,36]	0,3181
Sexe du receveur (homme / femme)	0,75	[0,49-1,15]	0,1891
Age du receveur (≥ 55 ans / < 55 ans)	2,14	[1,28-3,58]	*0,0036
Age du donneur (≥ 55 ans / < 55 ans)	0,82	[0,48-1,40]	0,4651
Type de donneur (décédé / vivant)	1,01	[0,37-2,70]	0,9935
Sexe du donneur (homme / femme)	1,59	[0,99-2,54]	0,0538
Temps d'attente avant retransplantation (≥ 3 / < 3 ans)	2,36	[1,47-3,80]	*0,0004

* $p < 0,05$ (Test de Wald) IC, Intervalle de Confiance

PRA, Panel Reactive Antibody ; HLA, Human Leukocyte Antigen ; EBV, Epstein-Barr Virus.

TABLE B.1 – Analyse multivariée de la survie patient-greffon estimée par un modèle de Cox uniquement chez les secondes transplantations (N = 540, 26 PG2 ont été exclus car ils présentaient une donnée manquante pour le temps d'attente avant retransplantation).

Annexe C

Modèle à risques multiplicatifs - Univarié

Variable	Risque Relatif	[IC à 95 %]	p-value
Sexe du receveur (homme / femme)	0,61	[0,42-0,90]	*0,0124
Age du receveur (≥ 55 ans / < 55 ans)	0,95	[0,64-1,41]	0,8062
Épuration extra-rénale antérieure (oui / non)	1,16	[0,47-2,86]	0,7410
Maladie initiale (récurrente / non récurrente)	0,79	[0,54-1,17]	0,2380
Antécédent de diabète (positif / négatif)	0,95	[0,50-1,82]	0,8793
Antécédent d'hypertension artérielle (positif / négatif)	1,22	[0,76-1,95]	0,4141
Antécédent vasculaire (positif / négatif)	0,77	[0,45-1,32]	0,3456
Antécédent cardiaque (positif / négatif)	0,72	[0,49-1,06]	.0,0938
Antécédent de dyslipidémie (positif / négatif)	0,95	[0,61-1,48]	0,8142
Antécédent néoplasique (positif / négatif)	0,75	[0,43-1,30]	0,3080
Antécédent d'hépatite B ou C avant 2 ans (positif / négatif)	1,16	[0,51-2,69]	0,7202
Antécédent d'hépatite B ou C après 2 ans (positif / négatif)	1,95	[1,02-3,73]	*0,0424
Sérologie CMV du receveur (positive / négative)	0,85	[0,57-1,26]	0,4132
Sérologie EBV du receveur (positive / négative)	0,75	[0,33-1,71]	0,4915
IMC (≥ 30 kg.m ⁻² / < 30 kg.m ⁻²)	0,85	[0,34-2,08]	0,7153
PRA anti-classe I (positif / négatif)	1,05	[0,69-1,60]	0,8246
PRA anti-classe II (positif / négatif)	0,90	[0,58-1,42]	0,6568
Sexe du donneur (homme / femme)	1,54	[1,01-2,36]	*0,0452
Age du donneur (≥ 55 ans / < 55 ans)	0,59	[0,39-0,89]	*0,0113
Cause du décès du donneur (cérébro-vasculaire / non vasculaire)	0,81	[0,55-1,19]	0,2773
Créatininémie avant 2 ans (≥ 133 μ mol/l / < 133 μ mol/l)	0,77	[0,34-1,76]	0,5358
Créatininémie après 2 ans (≥ 133 μ mol/l / < 133 μ mol/l)	2,40	[1,25-4,59]	*0,0083
Sérologie CMV du donneur (positive / négative)	1,05	[0,71-1,53]	0,8164
Sérologie EBV du donneur (positive / négative)	1,12	[0,52-2,41]	0,7776
Période de greffe (< 2005 / ≥ 2005)	1,21	[0,81-1,81]	0,3416
Type de donneur après 18 mois (décédé / vivant)	0,36	[0,15-0,90]	*0,0295
Type de donneur après 18 mois (décédé / vivant)	0,72	[0,28-1,87]	0,4990
Nb d'incompatibilités HLA-ABDR (> 4 / ≤ 4)	1,19	[0,55-2,56]	0,6609
Temps d'ischémie froide (≥ 24 h / < 24 h)	0,72	[0,49-1,06]	.0,0916
Traitement d'induction déplétant (oui / non)	1,57	[0,95-2,61]	.0,0806
Transplantectomie du 1 ^{er} greffon (positive / négative)	1,11	[0,75-1,63]	0,5989
Temps de survie du 1 ^{er} greffon (< 1 an / ≥ 1 an)	1,55	[1,02-2,34]	*0,0386
Temps d'attente (> 3 ans / ≤ 3 ans)	1,68	[1,12-2,54]	*0,0128

* p < 0,05 · p < 0,20

TABLE C.1 – Résultats univariés du modèle de survie relative à risques multiplicatifs selon une approche paramétrique, basé sur 566 PG2 (540 pour le temps d'attente avant retransplantation).

Annexe D

Analyses additionnelles

D.1 Modèle paramétrique de survie relative à risques multiplicatifs après exclusion des 37 patients communs

	Modèle de Cox Groupe des PG1			Modèle de survie relative Groupe des PG2		
	RR	[IC 95%]	p-value	RR	[IC 95%]	p-value
Variables entrant dans le risque attendu chez les PG1						
Maladie initiale (récurrente / non récurrente)	1,26	[0,97-1,62]	0,0775	-	-	-
Antécédent de diabète (positif / négatif)	1,37	[0,99-1,89]	0,0613	-	-	-
Antécédent d'hypertension artérielle (positif / négatif)	0,81	[0,59-1,10]	0,1721	-	-	-
Antécédent cardiaque (positif / négatif)	1,43	[1,13-1,81]	*0,0032	-	-	-
Antécédent vasculaire (positif / négatif)	1,12	[0,82-1,52]	0,4926	-	-	-
Antécédent de dyslipidémie (positif / négatif)	1,15	[0,89-1,48]	0,2887	-	-	-
Antécédent d'hépatite B ou C (positif / négatif)	0,87	[0,49-1,53]	0,6252	-	-	-
Antécédent de néoplasie (positif / négatif)	1,31	[0,88-1,94]	0,1789	-	-	-
Indice de masse corporelle (≥ 30 / < 30 kg,m-2)	1,63	[1,18-2,25]	*0,0029	-	-	-
PRA anti-classe I (positif / négatif)	1,47	[1,09-2,01]	*0,0128	-	-	-
PRA anti-classe II (positif / négatif)	1,11	[0,80-1,55]	0,5297	-	-	-
Sérologie EBV donneur (positive / négative)	1,89	[1,10-3,27]	0,0217	-	-	-
Nombre d'incompatibilités HLA (> 4 / ≤ 4)	1,32	[0,98-1,77]	0,0614	-	-	-
Traitement d'induction (déplétant / non déplétant)	0,82	[0,63-1,06]	0,1307	-	-	-
Temps d'ischémie froide (≥ 24 h / < 24 h)	1,33	[1,04-1,70]	*0,0240	-	-	-
Variables entrant dans les deux risques						
Période de transplantation (< 2005 / ≥ 2005)	1,36	[1,05-1,75]	*0,0183	1,42	[0,96-2,19]	0,1820
Sexe du receveur (homme / femme)	1,20	[0,93-1,55]	0,1561	0,69	[0,46-1,05]	0,0580
Age du receveur (≥ 55 ans / < 55 ans)	1,37	[1,04-1,81]	*0,0235	1,55	[0,98-2,47]	0,0920
Age du donneur (≥ 55 ans / < 55 ans)	1,35	[1,04-1,76]	*0,0267	0,57	[0,35-0,92]	*0,0032
Type de donneur (décédé / vivant)	2,79	[1,52-5,13]	*0,0010	0,38	[0,15-1,21]	0,1420
Variables entrant dans le risque relatif aux PG2						
Sexe du donneur (homme / femme)	-	-	-	1,56	[1,04-2,34]	*0,0300
Temps d'attente avant retransplantation (≥ 3 / < 3 ans)	-	-	-	1,97	[1,34-2,90]	*0,0001

* p < 0,05 (Test de Wald) PRA, panel reactive antibody ; EBV, Epstein-Barr virus ; HLA, human leukocyte antigen

TABLE D.1 – Résultats du modèle paramétrique de survie pour estimer l'échec de greffe attendu chez les PG1 (N = 2206) et du modèle paramétrique de survie relative à risques multiplicatifs après exclusion des 37 patients également inclus dans les PG1, basé sur 507 PG2 (22 PG2 ont été exclus à cause d'une donnée manquante pour le temps d'attente avant retransplantation).

D.2 Modèle semi-paramétrique de survie relative à risques multiplicatifs après exclusion des 37 patients communs

	Modèle de Cox Groupe des PG1			Modèle de survie relative Groupe des PG2		
	RR	[IC 95%]	p-value	RR	[IC 95%]	p-value
Variabiles entrant dans le risque attendu chez les PG1						
Maladie initiale (récurrente / non récurrente)	1,24	[0,96-1,59]	0,0987	-	-	-
Antécédent de diabète (positif / négatif)	1,34	[0,96-1,85]	0,0819	-	-	-
Antécédent d'hypertension artérielle (positif / négatif)	0,77	[0,57-1,05]	0,0986	-	-	-
Antécédent cardiaque (positif / négatif)	1,41	[1,11-1,79]	*0,0051	-	-	-
Antécédent vasculaire (positif / négatif)	1,10	[0,81-1,51]	0,5351	-	-	-
Antécédent de dyslipidémie (positif / négatif)	1,12	[0,87-1,45]	0,3828	-	-	-
Antécédent d'hépatite B ou C (positif / négatif)	0,82	[0,45-1,47]	0,4969	-	-	-
Antécédent de néoplasie (positif / négatif)	1,25	[0,84-1,86]	0,2698	-	-	-
Indice de masse corporelle (≥ 30 / < 30 kg.m-2)	1,58	[1,12-2,14]	*0,0084	-	-	-
PRA anti-classe I (positif / négatif)	1,45	[1,07-1,97]	*0,0182	-	-	-
PRA anti-classe II (positif / négatif)	1,09	[0,78-1,52]	0,6299	-	-	-
Type de donneur (décédé / vivant)	2,50	[1,41-4,43]	*0,0016	-	-	-
Sérologie EBV donneur (positive / négative)	1,65	[0,98-2,78]	0,0606	-	-	-
Nombre d'incompatibilités HLA (> 4 / ≤ 4)	1,30	[0,97-1,76]	0,0824	-	-	-
Traitement d'induction (déplétant / non déplétant)	0,79	[0,60-1,05]	0,1091	-	-	-
Temps d'ischémie froide (≥ 24 h / < 24 h)	1,29	[1,01-1,66]	*0,0441	-	-	-
Variabiles entrant dans les deux risques						
Période de transplantation (< 2005 / ≥ 2005)	1,33	[0,97-1,82]	0,0693	1,02	[0,63-1,67]	0,9254
Sexe du receveur (homme / femme)	1,17	[0,91-1,51]	0,2186	0,63	[0,41-0,95]	*0,0290
Age du receveur (≥ 55 ans / < 55 ans)	1,39	[1,05-1,83]	*0,0204	1,47	[0,92-2,33]	0,1032
Age du donneur (≥ 55 ans / < 55 ans)	1,34	[1,03-1,74]	*0,0313	0,60	[0,37-0,98]	*0,0416
Variabiles entrant dans le risque relatif aux PG2						
Sexe du donneur (homme / femme)	-	-	-	1,47	[0,94-2,30]	0,0948
Temps d'attente avant retransplantation (≥ 3 / < 3 ans)	-	-	-	1,84	[1,19-2,84]	*0,0061

* $p < 0,05$ (Test de Wald) PRA, panel reactive antibody ; EBV, Epstein-Barr virus ; HLA, human leukocyte antigen

TABLE D.2 – Résultats du modèle de Cox model multivarié pour estimer l'échec de greffe attendu chez les PG1 (N = 2206) et résultats du modèle semi-paramétrique de survie relative à risques multiplicatifs après exclusion des 37 patients également inclus dans les PG1, basé sur 507 PG2 (22 PG2 ont été exclus car ils présentaient une donnée manquante pour le temps d'attente avant retransplantation).

D.3 Résultats du modèle de Cox stratifié après exclusion des 37 patients également inclus dans les PG1

	Strate des PG1			Strate des PG2		
	RR	[IC 95%]	p-value	RR	[IC 95%]	p-value
Variables entrant dans les z^a seulement						
Maladie initiale (récurrente / non récurrente)	1,13	[0,91-1,40]	0,2792	-	-	-
Antécédent de diabète (positif / négatif)	1,26	[0,93-1,69]	0,1330	-	-	-
Antécédent d'hypertension artérielle (positif / négatif)	0,89	[0,68-1,15]	0,3593	-	-	-
Antécédent cardiaque (positif / négatif)	1,36	[1,10-1,67]	*0,0041	-	-	-
Antécédent vasculaire (positif / négatif)	1,13	[0,85-1,49]	0,3949	-	-	-
Antécédent de dyslipidémie (positif / négatif)	1,20	[0,96-1,51]	0,1174	-	-	-
Antécédent d'hépatite B ou C (positif / négatif)	0,98	[0,65-1,47]	0,9263	-	-	-
Antécédent de néoplasie (positif / négatif)	1,20	[0,86-1,68]	0,2744	-	-	-
Indice de masse corporelle (≥ 30 / < 30 kg.m ⁻²)	1,53	[1,13-2,08]	*0,0066	-	-	-
PRA anti-classe I (positif / négatif)	1,43	[1,09-1,87]	*0,0090	-	-	-
PRA anti-classe II (positif / négatif)	0,98	[0,73-1,31]	0,8761	-	-	-
Type de donneur (décédé / vivant)	2,04	[1,25-3,32]	*0,0042	-	-	-
Sérologie EBV donneur (positive / négative)	1,66	[1,08-2,55]	*0,0219	-	-	-
Nombre d'incompatibilités HLA (> 4 / ≤ 4)	1,34	[1,02-1,77]	*0,0345	-	-	-
Traitement d'induction (déplétant / non déplétant)	0,89	[0,71-1,12]	0,3138	-	-	-
Temps d'ischémie froide (≥ 24 h / < 24 h)	1,22	[0,99-1,51]	0,0656	-	-	-
Variables entrant dans les z^c and z^d						
Période de transplantation (< 2005 / ≥ 2005)	1,41	[1,08-1,85]	*0,0113	0,99	[0,56-1,74]	0,9848
Sexe du receveur (homme / femme)	1,17	[0,91-1,50]	0,2112	0,64	[0,39-1,03]	0,0664
Age du receveur (≥ 55 ans / < 55 ans)	1,36	[1,04-1,78]	*0,0271	1,48	[0,86-2,53]	0,1564
Age du donneur (≥ 55 ans / < 55 ans)	1,36	[1,04-1,77]	*0,0238	0,62	[0,35-1,09]	0,0725
Variables entrant dans les z^r seulement						
Sexe du donneur (homme / femme)	-	-	-	1,47	[0,94-2,31]	0,0941
Temps d'attente avant retransplantation (≥ 3 / < 3 ans)	-	-	-	1,90	[1,22-2,97]	*0,0047

* p < 0,05 (Test de Wald) PRA, panel reactive antibody ; EBV, Epstein-Barr virus ; HLA, human leukocyte antigen

TABLE D.3 – Résultats du modèle de Cox stratifié après exclusion des 37 patients également inclus dans les PG1, basé sur 2713 patients avec 2206 PG1 et 507 PG2 (22 PG2 ont été exclus car ils présentaient une donnée manquante pour le temps d'attente avant retransplantation).

Annexe E

Résultats univariés du modèle de mélange

TABLE E.1 – Résultats univariés des modèles de mélange selon les différents facteurs de risque testés, séparés en : (a) facteurs associés à la probabilité de faire un type d'événement : décès du patient après inscription sur liste versus transplantation (régression logistique - résultats en termes d'odds ratio) ; (b) facteurs associés au temps jusqu'au décès ; et (c) facteurs associés au temps jusqu'à la transplantation (hypothèse de proportionnalité des fonctions de risques spécifiques - résultats en termes de risques relatifs).

(a) Facteurs associés à la probabilité d'événement	Coef	OR	DS	IC 95%	p-value
Age (40 to 49 ans / < 40 ans)	0,87	2,38	0,22	1,55-3,66	0,0001
Age (50 to 59 ans / < 40 ans)	1,20	3,30	0,20	2,23-4,89	< 0,0001
Age (\geq 60 ans / <40 ans)	1,79	5,97	0,19	4,09-8,72	< 0,0001
Antécédent de diabète (oui / non)	1,21	3,37	0,09	2,81-4,05	< 0,0001
Antécédent cardiaque (oui / non)	1,07	2,91	0,09	2,42-3,50	< 0,0001
Antécédent vasculaire (oui / non)	1,29	3,64	0,10	2,97-4,46	< 0,0001
Antécédent de néoplasie (oui / non)	1,09	2,97	0,18	2,09-4,21	< 0,0001
IMC (< 18 kg.m ² / 18-30 kg.m ²)	0,43	1,54	0,22	1,01-2,37	0,0487
IMC (> 30 kg.m ² / 18-30 kg.m ²)	0,63	1,88	0,13	1,47-2,42	< 0,0001
Technique d'épuration (hémodialyse / dialyse péritonéale)	0,29	1,34	0,15	1,01-1,79	0,0432
Inscription sur liste (2004-07/07/2009 / \leq 2003)	-0,20	0,82	0,13	0,63-1,05	0,1142
Inscription sur liste (07/07/2009-2011 / \leq 2003)	-1,18	0,31	0,26	0,19-0,51	< 0,0001
Dialyse avant inscription (1 à 2 ans / < 1 an)	0,64	1,90	0,11	1,53-2,36	< 0,0001
Dialyse avant inscription (\geq 2 ans / < 1 an)	1,11	3,03	0,10	2,47-3,71	< 0,0001
Néphropathie initiale récidivante (oui / non)	-0,71	0,49	0,13	0,38-0,63	< 0,0001
Groupe sanguin (O / A et AB)	0,32	1,37	0,10	1,13-1,67	0,0016
Groupe sanguin (B / A et AB)	0,54	1,72	0,16	1,27-2,34	0,0005
PRA anti-classe I (positif / négatif)	0,26	1,30	0,17	0,93-1,80	0,1211
PRA anti-classe II (positif / négatif)	0,34	1,40	0,20	0,94-2,07	0,0947

Continued on next page –

– Continued from previous page

(b) Facteurs associés au temps jusqu'au décès	Coef	RR	DS	IC 95%	p-value
Age (40 to 49 ans / < 40 ans)	0,33	1,39	0,27	0,82-2,35	0,2231
Age (50 to 59 ans / < 40 ans)	0,36	1,44	0,25	0,89-2,34	0,1412
Age (\geq 60 ans / <40 ans)	0,19	1,21	0,24	0,75-1,94	0,4319
Index de masse corporelle (< 18 kg.m ⁻² / 18-30 kg.m ⁻²)	0,02	1,02	0,24	0,63-1,64	0,9480
Index de masse corporelle (> 30 kg.m ⁻² / 18-30 kg.m ⁻²)	-0,31	0,73	0,15	0,55-0,98	0,0376
Technique d'épuration (hémodialyse / dialyse péritonéale)	-0,29	0,74	0,18	0,52-1,06	0,1013
Néphropathie initiale récidivante (oui / non)	0,23	1,26	0,15	0,93-1,69	0,1345
Inscription sur liste (2004-07/07/2009 / \leq 2003)	0,20	1,12	0,17	0,88-1,69	0,2321
Inscription sur liste (07/07/2009-2011 / \leq 2003)	1,33	3,78	0,42	1,65-8,62	0,0016
Groupe sanguin (O / A et AB)	0,25	1,29	0,12	1,02-1,63	0,0371
Groupe sanguin (B / A et AB)	0,22	1,25	0,19	0,87-1,80	0,2354
PRA anti-classe I (positif / négatif)	-0,17	0,84	0,19	0,58-1,24	0,3844
PRA anti-classe II (positif / négatif)	-0,21	0,81	0,23	0,52-1,28	0,3762
(c) Facteurs associés au temps jusqu'à la transplantation	Coef	RR	DS	IC 95%	p-value
Patient gender (male/female)	0,05	1,05	0,03	0,99-1,10	0,0685
Age (40 to 49 ans / < 40 ans)	-0,14	0,87	0,04	0,80-0,94	0,0003
Age (50 to 59 ans / < 40 ans)	-0,07	0,94	0,04	0,87-1,01	0,0693
Age (\geq 60 ans / <40 ans)	0,28	1,32	0,04	1,22-1,42	< 0,0001
Antécédent de diabète (oui / non)	0,06	1,06	0,04	0,98-1,14	0,1249
Antécédent cardiaque (oui / non)	0,07	1,08	0,04	1,01-1,15	0,0398
Antécédent vasculaire (oui / non)	0,09	1,10	0,05	1,01-1,20	0,0422
Antécédent d'hépatite B ou C (oui / non)	-0,18	0,83	0,07	0,72-0,96	0,0136
Index de masse corporelle (< 18 kg.m ⁻² / 18-30 kg.m ⁻²)	-0,04	0,96	0,07	0,83-1,11	0,5980
Index de masse corporelle (> 30 kg.m ⁻² / 18-30 kg.m ⁻²)	-0,09	0,91	0,04	0,83-0,99	0,0298
Inscription sur liste (2004-07/07/2009 / \leq 2003)	0,04	1,04	0,04	0,96-1,13	0,3442
Inscription sur liste (07/07/2009-2011 / \leq 2003)	-0,26	0,77	0,04	0,71-0,84	< 0,0001
Groupe sanguin (O / A et AB)	-0,77	0,46	0,03	0,44-0,49	< 0,0001
Groupe sanguin (B / A et AB)	-0,93	0,39	0,05	0,36-0,43	< 0,0001
PRA anti-classe I (positif / négatif)	-0,67	0,51	0,04	0,47-0,55	< 0,0001
PRA anti-classe II (positif / négatif)	-0,59	0,55	0,06	0,50-0,62	< 0,0001

OR, Odds Ratio ; DS, Deviation Standard ; IC, Intervalle de Confiance Interval ; RR, Risque Relatif

Représentation graphiques des CIF selon chaque facteur

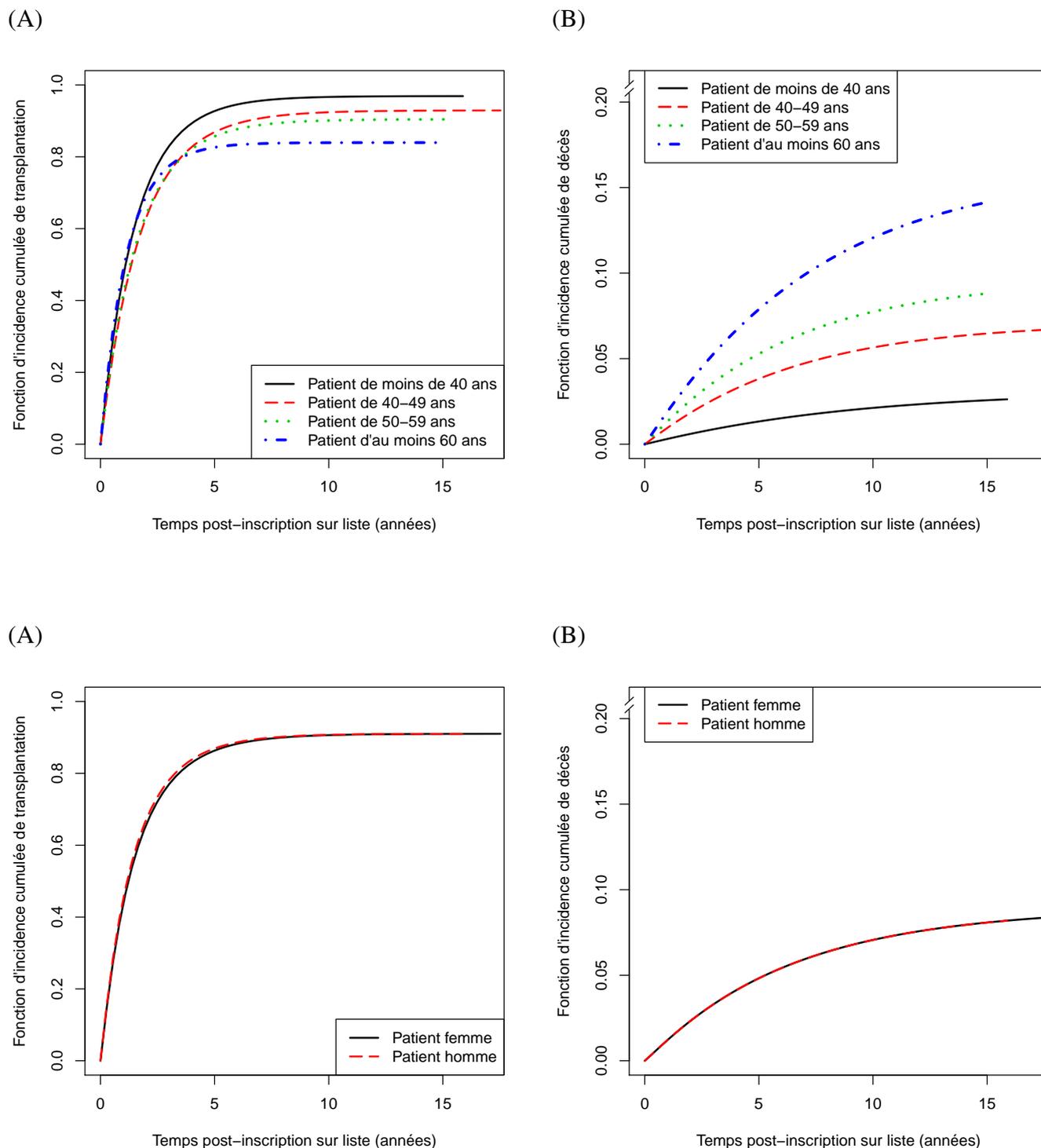


FIGURE E.1 – Fonctions d'incidence cumulée de transplantation (A) et de décès (B) selon l'âge du patient (4 classes) et le sexe du patient.

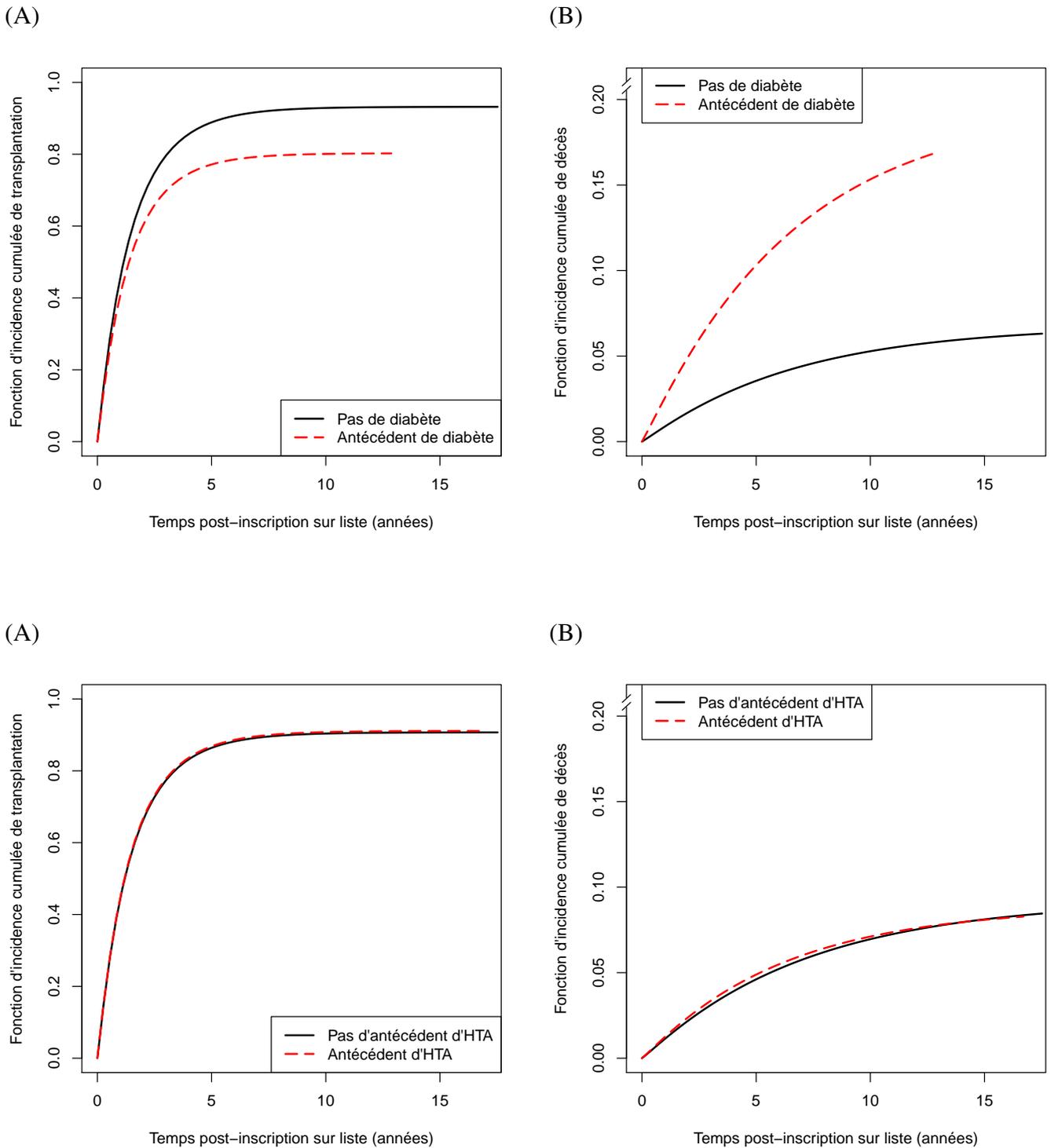


FIGURE E.2 – Fonctions d’incidence cumulée de transplantation (A) et de décès (B) selon les antécédents de diabète et d’hypertension artérielle.

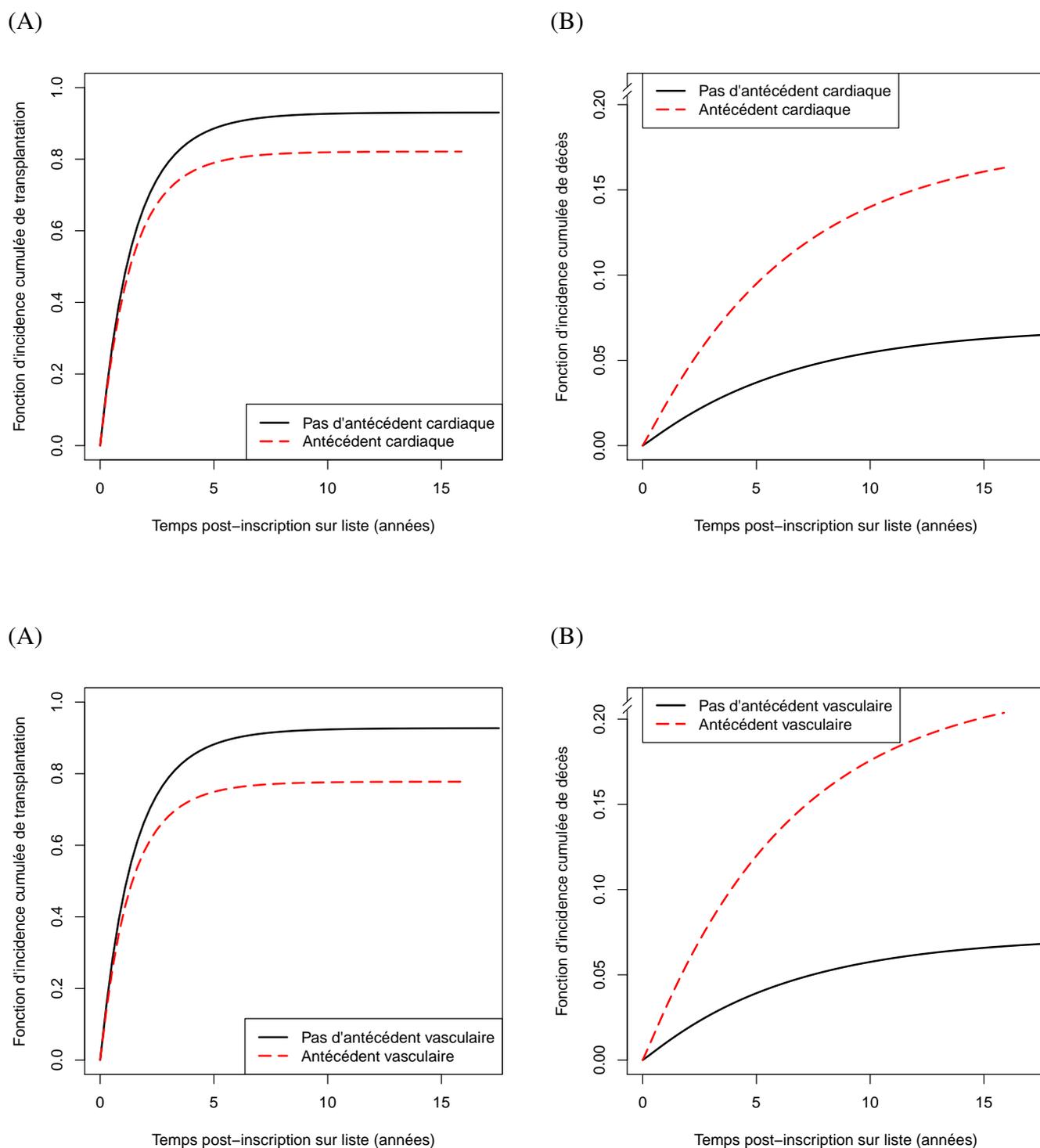


FIGURE E.3 – Fonctions d'incidence cumulée de transplantation (A) et de décès (B) selon les antécédents cardiaques et vasculaires.

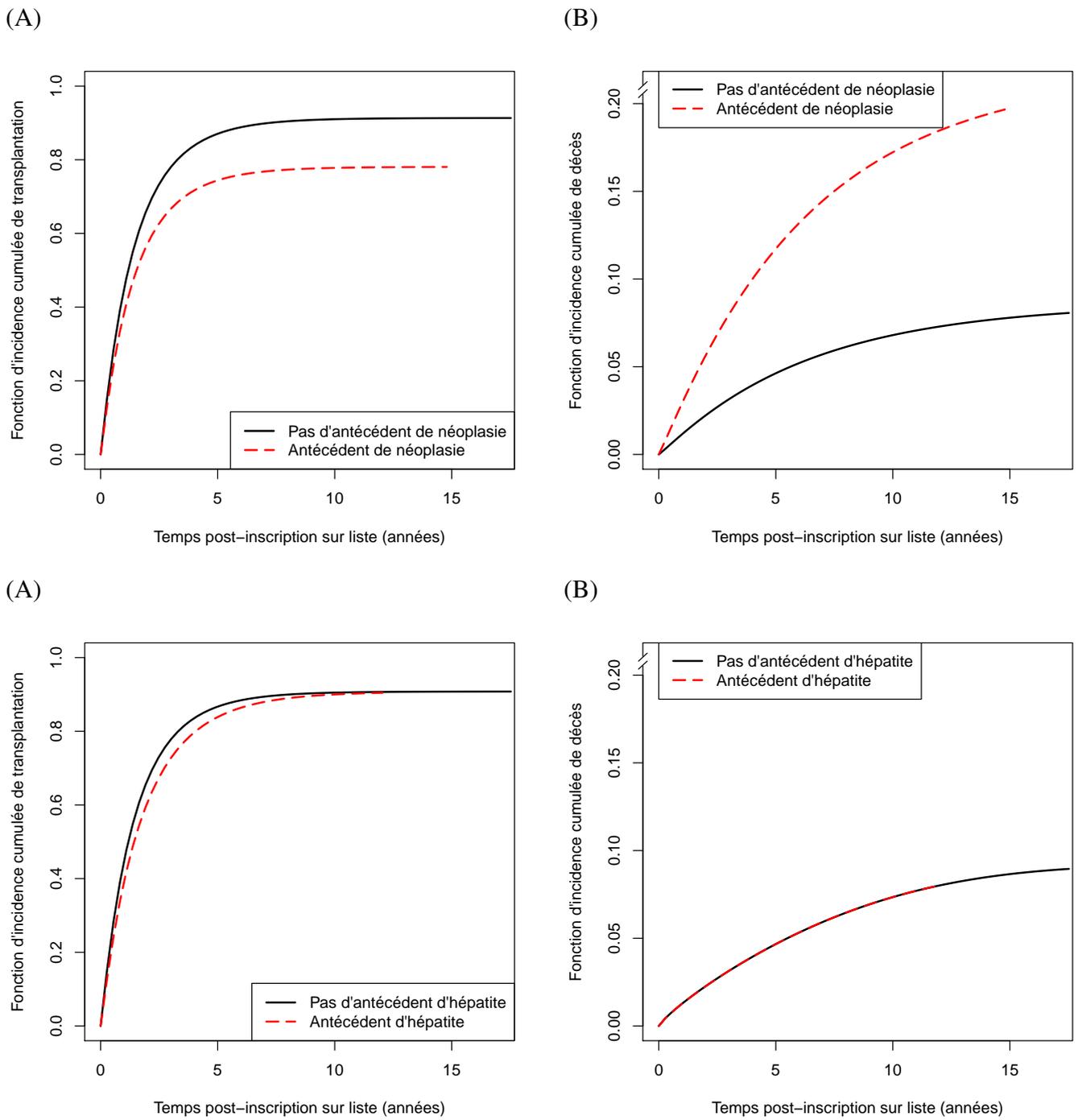


FIGURE E.4 – Fonctions d’incidence cumulée de transplantation (A) et de décès (B) selon les antécédents de néoplasie et les antécédents hépatiques.

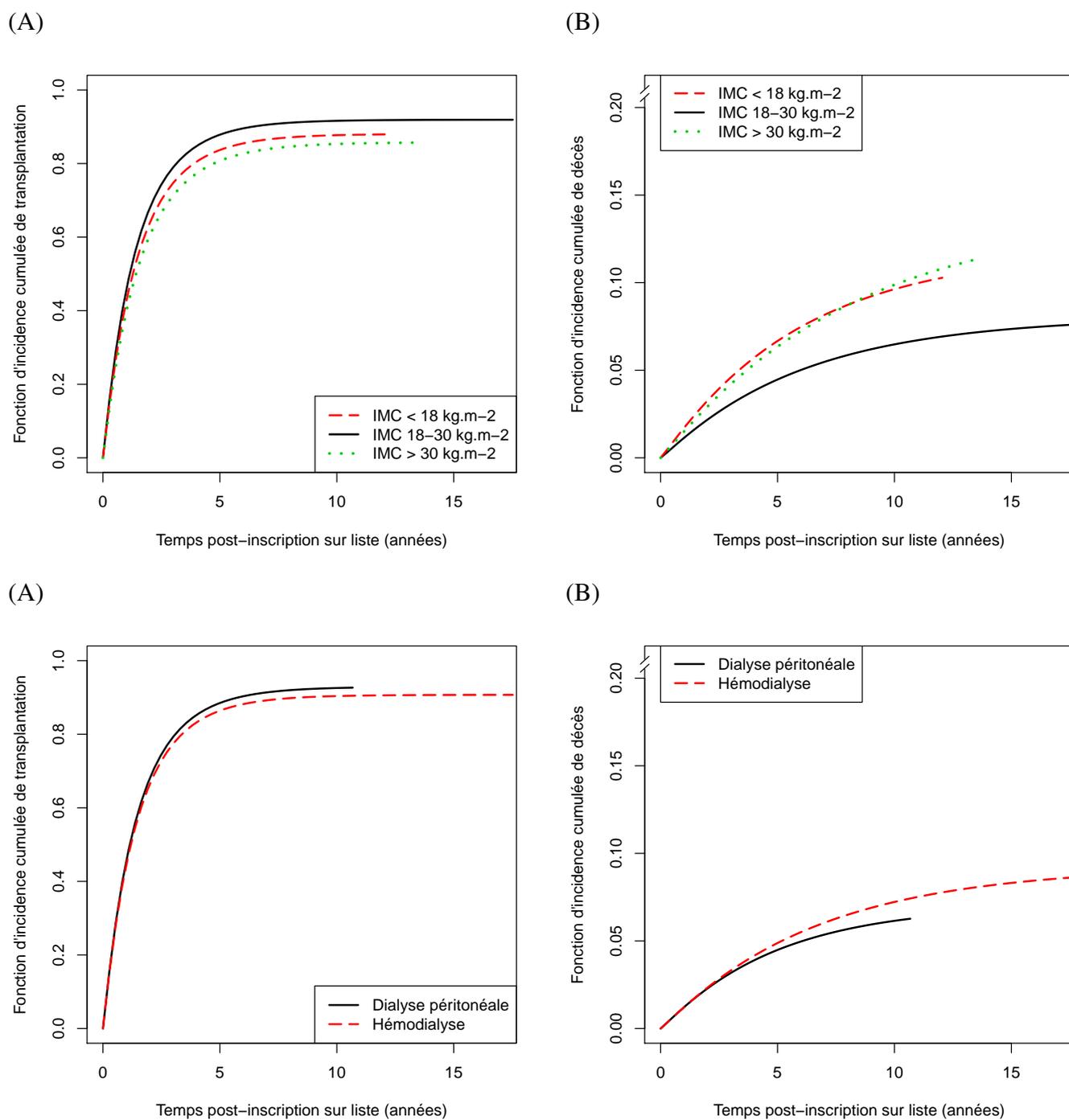


FIGURE E.5 – Fonctions d'incidence cumulée de transplantation (A) et de décès (B) selon l'index de masse corporelle (3 classes) et le type de traitement de suppléance.

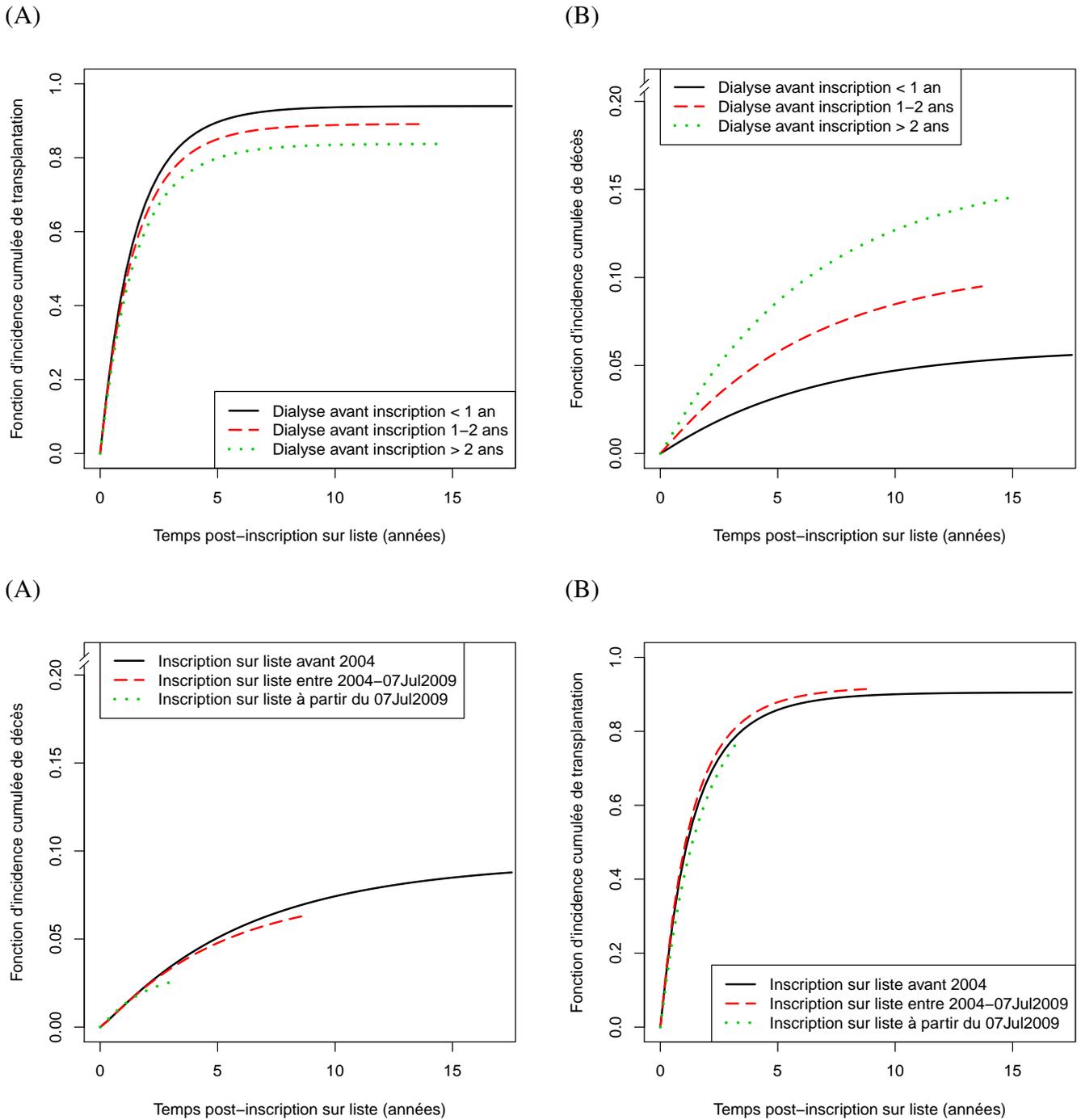


FIGURE E.6 – Fonctions d’incidence cumulée de transplantation (A) et de décès (B) selon la durée de dialyse avant l’inscription sur liste d’attente de transplantation (3 classes) et l’année d’inscription sur liste (3 classes).

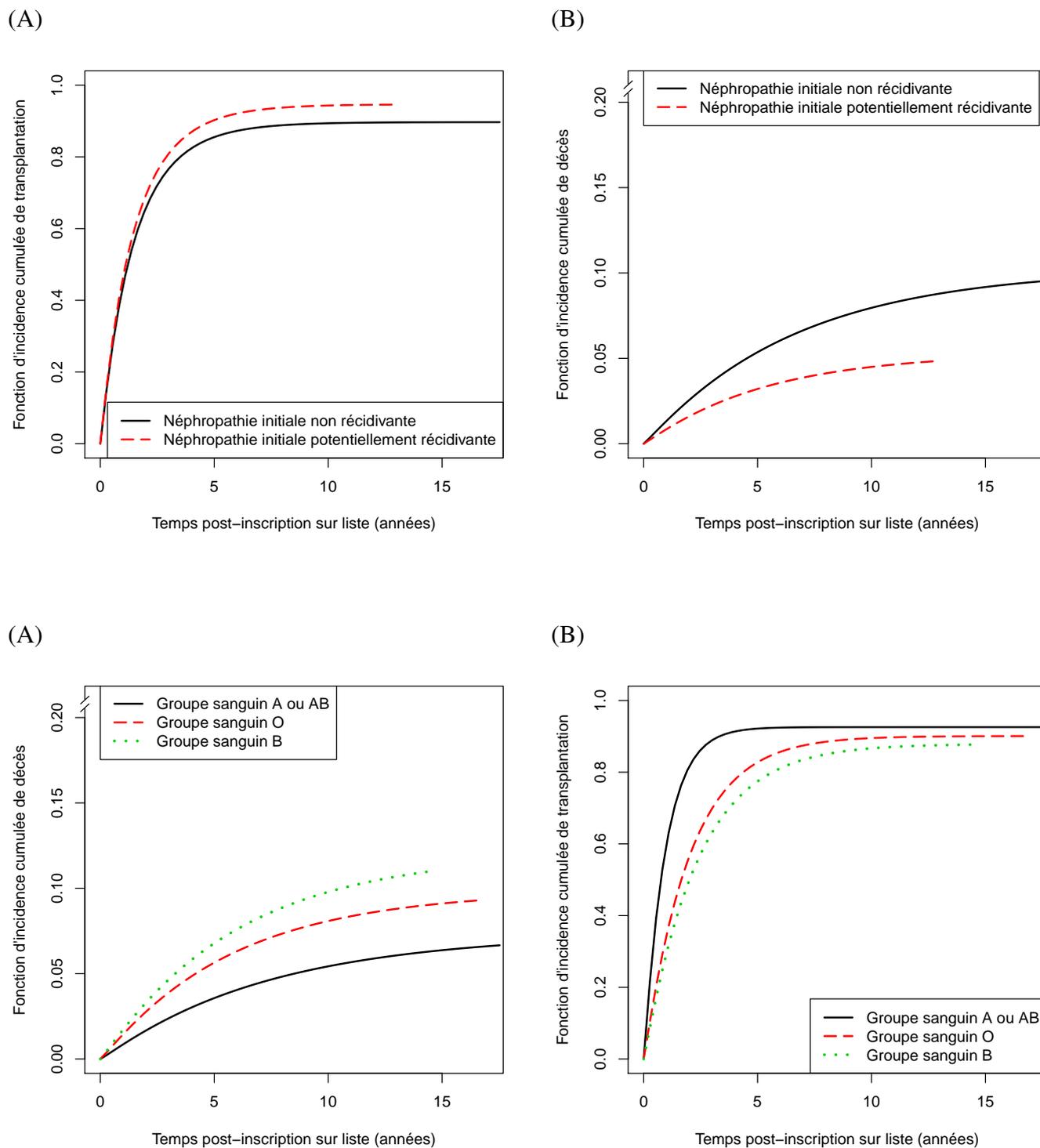


FIGURE E.7 – Fonctions d’incidence cumulée de transplantation (A) et de décès (B) selon le type de maladie initiale (récurrente ou non) et selon le groupe sanguin en 3 classes après regroupement des groupes A et AB.

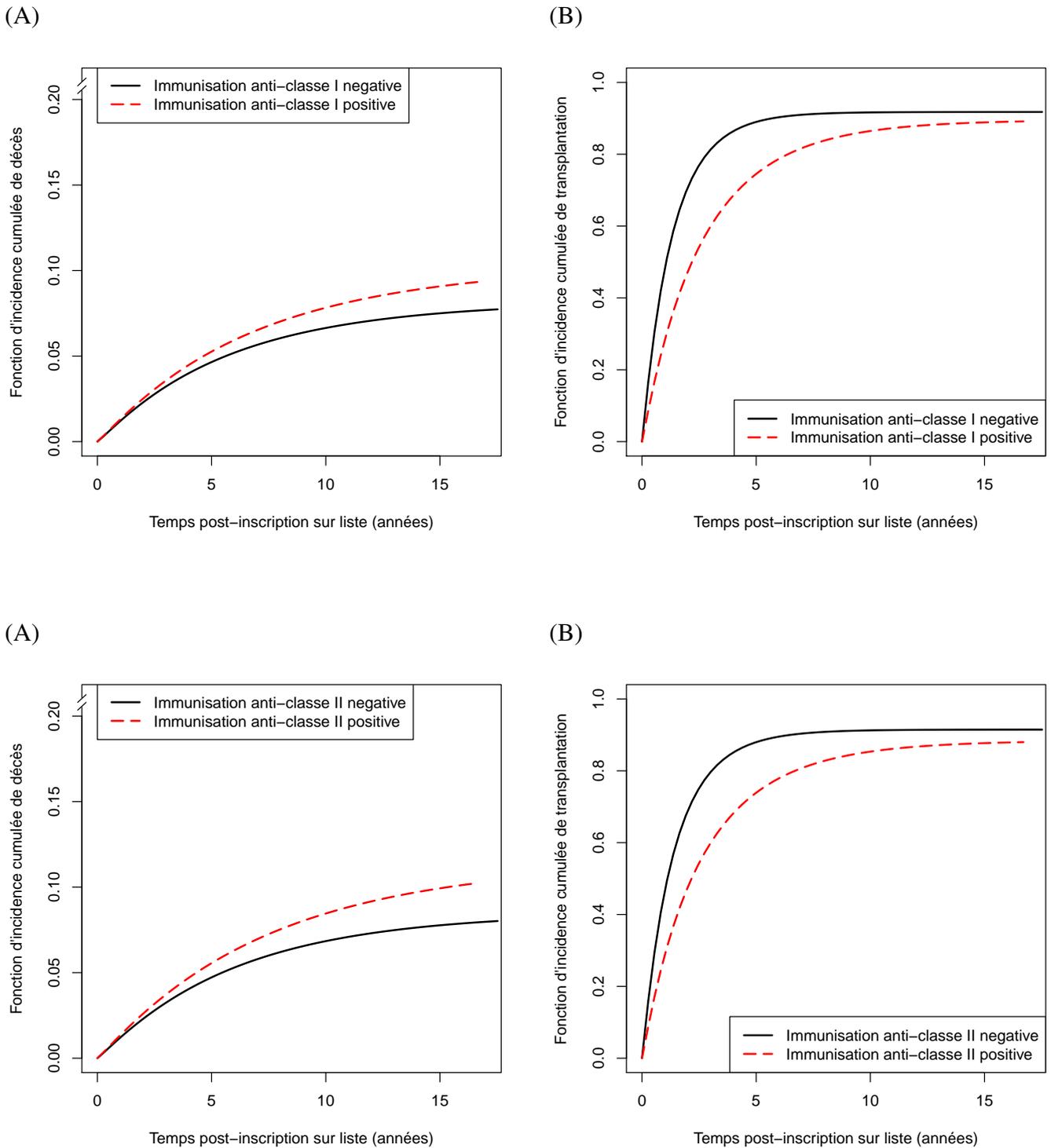


FIGURE E.8 – Fonctions d’incidence cumulée de transplantation (A) et de décès (B) selon l’immunisation anti-HLA de classe I et l’immunisation anti-HLA de classe II.

Bibliographie

- [1] N Mazzuchi, F Gonzalez-Martinez, E Carbonell, L Curi, J Fernandez-Cean, and S Orihuela. Comparison of survival for haemodialysis patients vs renal transplant recipients treated in uruguay. *Nephrol Dial Transplant*, 14(12) :2849–2854, 1999.
- [2] AO Ojo, JA Hanson, H Meier-Kriesche, CN Okechukwu, RA Wolfe, AB Leichtman, LY Agodoa, B Kaplan, and FK Port. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *J Am Soc Nephrol*, 12(3) :589–597, Mar 2001.
- [3] RA Wolfe, VB Ashby, EL Milford, AO Ojo, RE Ettenger, LY Agodoa, PJ Held, and FK Port. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med*, 341(23) :1725–1730, Dec 1999.
- [4] JI Cameron, C Whiteside, J Katz, and GM Devins. Differences in quality of life across renal replacement therapies : a meta-analytic comparison. *American Journal of Kidney Diseases*, 35(4) :629–637, 2000.
- [5] M Tonelli, N Wiebe, G Knoll, A Bello, S Browne, D Jadhav, S Klarenbach, and J Gill. Systematic review : kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *American Journal of Transplantation*, 11(10) :2093–2109, 2011.
- [6] JS Gill, C Rose, BJG Pereira, and M Tonelli. The importance of transitions between dialysis and transplantation in the care of end-stage renal disease patients. *Kidney Int*, 71(5) :442–447, Mar 2007.
- [7] A Laupacis, P Keown, N Pus, H Krueger, B Ferguson, C Wong, and N Muirhead. A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. *Kidney Int*, 50(1) :235–242, Jul 1996.

- [8] WC Winkelmayr, MC Weinstein, MA Mittleman, RJ Glynn, and JS Pliskin. Health economic evaluations : the special case of end-stage renal disease treatment. *Medical Decision Making*, 22(5) :417–430, 2002.
- [9] G Wong, K Howard, JR Chapman, S Chadban, N Cross, A Tong, AC Webster, and JC Craig. Comparative survival and economic benefits of deceased donor kidney transplantation and dialysis in people with varying ages and co-morbidities. *PLoS ONE*, 7(1) :e29591, 2012.
- [10] AO Ojo, RA Wolfe, LY Agodoa, PJ Held, FK Port, SF Leavey, SE Callard, DM Dickinson, RL Schmouder, and AB Leichtman. Prognosis after primary renal transplant failure and the beneficial effects of repeat transplantation : multivariate analyses from the united states renal data system. *Transplantation*, 66(12) :1651–1659, Dec 1998.
- [11] PS Rao, DE Schaubel, and R Saran. Impact of graft failure on patient survival on dialysis : a comparison of transplant-naive and post-graft failure mortality rates. *Nephrol Dial Transplant*, 20(2) :387–391, Feb 2005.
- [12] PS Rao, DE Schaubel, G Wei, and SS Fenton. Evaluating the survival benefit of kidney retransplantation. *Transplantation*, 82(5) :669–674, Sep 2006.
- [13] PS Rao, DE Schaubel, X Jia, S Li, FK Port, and R Saran. Survival on dialysis post-kidney transplant failure : results from the scientific registry of transplant recipients. *Am J Kidney Dis*, 49(2) :294–300, Feb 2007.
- [14] CW Glanton, TC Kao, D Cruess, LYC Agodoa, and KC Abbott. Impact of renal transplantation on survival in end-stage renal disease patients with elevated body mass index. *Kidney Int*, 63(2) :647–653, Feb 2003.
- [15] RM Merion, VB Ashby, RA Wolfe, DA Distant, TE Hulbert-Shearon, RA Metzger, AO Ojo, and FK Port. Deceased-donor characteristics and the survival benefit of kidney transplantation. *JAMA*, 294(21) :2726–2733, Dec 2005.
- [16] CD Miles, DE Schaubel, X Jia, AO Ojo, FK Port, and PS Rao. Mortality experience in recipients undergoing repeat transplantation with expanded criteria donor and non-ecd deceased-donor kidneys. *Am J Transplant*, 7(5) :1140–1147, May 2007.

- [17] E Savoye, D Tamarelle, Y Chalem, JM Rebibou, and P Tuppin. Survival benefits of kidney transplantation with expanded criteria deceased donors in patients aged 60 years and over. *Transplantation*, 84(12) :1618–1624, Dec 2007.
- [18] P Schnuelle, D Lorenz, M Trede, and FJ Van Der Woude. Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure : evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up. *J Am Soc Nephrol*, 9(11) :2135–2141, 1998.
- [19] GC Oniscu, H Brown, and JLR Forsythe. Impact of cadaveric renal transplantation on survival in patients listed for transplantation. *J Am Soc Nephrol*, 16(6) :1859–1865, Jun 2005.
- [20] S Bayat, M Kessler, S Briançon, and L Frimat. Survival of transplanted and dialysed patients in a french region with focus on outcomes in the elderly. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 25(1) :292–300, 2010.
- [21] GC Oniscu, H Brown, and JLR Forsythe. How great is the survival advantage of transplantation over dialysis in elderly patients ? *Nephrology Dialysis Transplantation*, 19(4) :945–951, 2004.
- [22] DW Johnson, K Herzig, D Purdie, AM Brown, RJ Rigby, DL Nicol, and CM Hawley. A comparison of the effects of dialysis and renal transplantation on the survival of older uremic patients. *Transplantation*, 69(5) :794–799, 2000.
- [23] D Schaubel, M Desmeules, Y Mao, J Jeffery, and S Fenton. Survival experience among elderly end-stage renal disease patients. a controlled comparison of transplantation and dialysis. *Transplantation*, 60(12) :1389–hyhen, 1995.
- [24] PS Rao, RM Merion, VB Ashby, FK Port, RA Wolfe, and LK Kayler. Renal transplantation in elderly patients older than 70 years of age : results from the scientific registry of transplant recipients. *Transplantation*, 83(8) :1069–1074, 2007.
- [25] J Macrae, AL Friedman, EA Friedman, and P Eggers. Live and deceased donor kidney transplantation in patients aged 75 years and older in the united states. *International urology and nephrology*, 37(3) :641–648, 2005.
- [26] FG Cosio, A Almir, S Yim, TE Pesavento, ME Falkenhain, ML Henry, EA Elkhmmas, EA Davies, GL Bumgardner, and RM Ferguson. Patient survival after renal transplan-

- tation : I. the impact of dialysis pre-transplant. *Kidney international*, 53(3) :767–772, 1998.
- [27] SA Gruber, KL Brown, JM El-Amm, A Singh, K Mehta, K Morawski, E Cincotta, S Nehlsen-Cannarella, JE Losanoff, MS West, and MD Doshi. Equivalent outcomes with primary and retransplantation in african-american deceased-donor renal allograft recipients. *Surgery*, 146(4) :646–652 ; discussion 652–653, Oct 2009.
- [28] SJ Pelletier, MA Maraschio, DE Schaubel, DM Dykstra, JD Punch, RA Wolfe, FK Port, and RM Merion. Survival benefit of kidney and liver transplantation for obese patients on the waiting list. *Clin Transpl*, pages 77–88, 2003.
- [29] FK Port, RA Wolfe, EA Mauger, DP Berling, and K Jiang. Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients. *JAMA*, 270(11) :1339–1343, 1993.
- [30] JS Gill, M Tonelli, N Johnson, B Kiberd, D Landsberg, and BJ Pereira. The impact of waiting time and comorbid conditions on the survival benefit of kidney transplantation. *Kidney Int*, 68(5) :2345–2351, Nov 2005.
- [31] CG Rabbat, KE Thorpe, JD Russell, and DN Churchill. Comparison of mortality risk for dialysis patients and cadaveric first renal transplant recipients in ontario, canada. *J Am Soc Nephrol*, 11(5) :917–922, 2000.
- [32] F Roudot-Thoraval, P Romano, F Spaak, D Houssin, and I Durand-Zaleski. Geographic disparities in access to organ transplant in france. *Transplantation*, 76(9) :1385–1388, 2003.
- [33] M Hourmant, F de Cornelissen, P Brunet, K Pavaday, F Assogba, C Couchoud, C Jacqueline, and REIN network. *Access to the waiting list and renal transplantation*, chapter 7, pages 219–260. REIN Annual report 2011, 2011.
- [34] VS Stel, PC van Dijk, JG van Manen, FW Dekker, D Ansell, F Conte, R Kramar, T Leivestad, E Vela, JD Briggs, et al. Prevalence of co-morbidity in different european rrt populations and its effect on access to renal transplantation. *Nephrology dialysis transplantation*, 20(12) :2803–2811, 2005.
- [35] J Chapman and G Russ. Geographic variance in access to renal transplantation in australia. *Transplantation*, 76(9) :1403–1406, 2003.

- [36] S Satayathum, RL Pisoni, KP Mccullough, Robert M Merion, B WikstroM, N Levin, K Chen, RA Wolfe, DA Goodkin, L Piera, et al. Kidney transplantation and wait-listing rates from the international dialysis outcomes and practice patterns study (dopps). *Kidney international*, 68(1) :330–337, 2005.
- [37] MA McMillan and JD Briggs. Survey of patient selection for cadaveric renal transplantation in the united kingdom. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 10(6) :855–858, 1995.
- [38] S Bayat, L Frimat, N Thilly, C Loos, S Briançon, and M Kessler. Medical and non-medical determinants of access to renal transplant waiting list in a french community-based network of care. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 21(10) :2900–2907, 2006.
- [39] GC Oniscu, AAH Schalkwijk, RJ Johnson, H Brown, and JLR Forsythe. Equity of access to renal transplant waiting list and renal transplantation in scotland : cohort study. *Bmj*, 327(7426) :1261, 2003.
- [40] M Kessler, L Frimat, V Panescu, and S Briançon. Impact of nephrology referral on early and midterm outcomes in esrd : Epidemiologie de l'insuffisance renale chronique terminale en lorraine (epirel) : results of a 2-year, prospective, community-based study. *American journal of kidney diseases*, 42(3) :474–485, 2003.
- [41] HU Meier-Kriesche, FK Port, AO Ojo, SM Rudich, JA Hanson, DM Cibrik, AB Leichtman, and B Kaplan. Effect of waiting time on renal transplant outcome. *Kidney international*, 58(3) :1311–1317, 2000.
- [42] KC Mange, MM Joffe, and HI Feldman. Effect of the use or nonuse of long-term dialysis on the subsequent survival of renal transplants from living donors. *New England Journal of Medicine*, 344(10) :726–731, 2001.
- [43] EL Kaplan and P Meier. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc*, 53(282) :457–481, Jun 1958.
- [44] DR Cox. Regression models and life-tables. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, 34(2) :187–220, Jan 1972.
- [45] J Dantal and JP Souillou. Immunosuppressive drugs and the risk of cancer after organ transplantation. *N Engl J Med*, 352(13) :1371–1373, Mar 2005.
- [46] SH Chang and SP McDonald. Post-kidney transplant weight change as marker of poor survival outcomes. *Transplantation*, 85(10) :1443, 2008.

- [47] X He, J Moore, S Shabir, MA Little, P Cockwell, S Ball, X Liu, A Johnston, and R Borrows. Comparison of the predictive performance of egfr formulae for mortality and graft failure in renal transplant recipients. *Transplantation*, 87(3) :384, 2009.
- [48] SK Akkina, JJ Connaire, AK Israni, JJ Snyder, AJ Matas, and BL Kasiske. Similar outcomes with different rates of delayed graft function may reflect center practice, not center performance. *American Journal of Transplantation*, 9(6) :1460–1466, 2009.
- [49] DP Foley, PR Patton, HU Meier-Kriesche, Q Li, B Shenkman, S Fujita, A Reed, AW Hemming, RD Kim, and RJ Howard. Long-term outcomes of kidney transplantation in recipients 60 years of age and older at the university of florida. *Clinical transplants*, page 101, 2005.
- [50] D Hernandez, M Rufino, S Bartolomei, V Lorenzo, A Gonzalez-Rinne, and A Torres. A novel prognostic index for mortality in renal transplant recipients after hospitalization. *Transplantation*, 79(3) :337–343, 2005.
- [51] D Hernández, M Rufino, JM González-Posada, S Estupinán, G Pérez, D Marrero-Miranda, A Torres, and J Pascual. Predicting delayed graft function and mortality in kidney transplantation. *Transplant Rev (Orlando)*, 22(1) :21–26, 2008.
- [52] DW Gjertson. A multi-factor analysis of kidney regraft outcomes. *Clin Transpl*, pages 335–349, 2002.
- [53] JM Morales, R Marcen, D del Castillo, A Andres, M Gonzalez-Molina, F Oppenheimer, D Seron, S Gil-Vernet, I Lampreave, FJ Gainza, et al. Risk factors for graft loss and mortality after renal transplantation according to recipient age : a prospective multicentre study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 27(suppl 4) :iv39–iv46, 2012.
- [54] SV Fuggle, JE Allen, RJ Johnson, D Collett, PD Mason, C Dudley, CJ Rudge, JA Bradley, and CJE Watson. Factors affecting graft and patient survival after live donor kidney transplantation in the uk. *Transplantation*, 89(6) :694–701, Mar 2010.
- [55] V Lufft, G Tusch, G Offner, and R Brunkhorst. Kidney transplantation in children : impact of young recipient age on graft survival. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 18(10) :2141–2146, 2003.
- [56] V Fabrizii, WC Winkelmayr, R Klauser, J Kletzmayer, MD Saemann, R Steininger, R Kramar, WH Horl, and J Kovarik. Patient and graft survival in older kidney trans-

- plant recipients : does age matter? *Journal of the American Society of Nephrology*, 15(4) :1052–1060, 2004.
- [57] J Estève, E Benhamou, M Croasdale, and L Raymond. Relative survival and the estimation of net survival : elements for further discussion. *Stat Med*, 9(5) :529–538, May 1990.
- [58] J Berkson. The calculation of survival rates. In *Carcinoma and Other Malignant Lesions of the Stomach*, pages 467–484. Walters W, Gray HK, Priestley JT, Philadelphia, 1942.
- [59] F Ederer, LM Axtell, and SJ Cutler. The relative survival rate : a statistical methodology. *Natl Cancer Inst Monogr*, 6 :101–121, Sep 1961.
- [60] T Hakulinen. Cancer survival corrected for heterogeneity in patient withdrawal. *Biometrics*, 38(4) :933–942, Dec 1982.
- [61] T Hakulinen and L Tenkanen. Regression analysis of relative survival rates. *Journal of the Royal Statistical Society. Series C (Applied Statistics)*, 36(3) :309–317, Jan 1987.
- [62] NE Breslow and NE Day. Indirect standardization and multiplicative models for rates, with reference to the age adjustment of cancer incidence and relative frequency data. *J Chronic Dis*, 28(5-6) :289–303, Jun 1975.
- [63] NE Breslow. Analysis of survival data under the proportional hazards model. *Int Stat Rev*, 43 :45–58, 1975.
- [64] PK Andersen, K Borch-Johnsen, T Deckert, A Green, P Hougaard, N Keiding, and S Kreiner. A cox regression model for the relative mortality and its application to diabetes mellitus survival data. *Biometrics*, 41(4) :921–932, Dec 1985.
- [65] PK Andersen and M Vaeth. Simple parametric and nonparametric models for excess and relative mortality. *Biometrics*, pages 523–535, 1989.
- [66] O Aalen. A model for non-parametric regression analysis of counting processes. In Rosiski J, Klonecki W, Kozek A, editor, *Mathematical statistics and probability theory.*, volume 2, pages 1–25. Springer, New-York, 1980.
- [67] C Elie, Y De Rycke, JP Jais, and P Landais. Appraising relative and excess mortality in population-based studies of chronic diseases such as end-stage renal disease. *Clin Epidemiol*, 3 :157, 2011.

- [68] B Kaplan and HU Meier-Kriesche. Death after graft loss : an important late study end-point in kidney transplantation. *Am J Transplant*, 2(10) :970–974, Nov 2002.
- [69] JC Magee, ML Barr, GP Basadonna, MR Johnson, S Mahadevan, MA McBride, DE Schaubel, and AB Leichtman. Repeat organ transplantation in the united states, 1996-2005. *Am J Transplant*, 7(5 Pt 2) :1424–1433, 2007.
- [70] S Coupel, M Giral-Classe, G Karam, JF Morcet, J Dantal, D Cantarovich, G Blancho, JD Bignon, P Daguin, JP Soulillou, and M Hourmant. Ten-year survival of second kidney transplants : impact of immunologic factors and renal function at 12 months. *Kidney Int*, 64(2) :674–680, Aug 2003.
- [71] D Wang, TZ Xu, JH Chen, WZ Wu, SL Yang, WH Lin, JQ Cai, and JM Tan. Factors influencing second renal allograft survival : a single center experience in china. *Transpl Immunol*, 20(3) :150–154, Jan 2009.
- [72] S Rigden, O Mehls, and R Gellert. Factors influencing second renal allograft survival. scientific advisory board of the era-edta registry. european renal association-european dialysis and transplant association. *Nephrol Dial Transplant*, 14(3) :566–569, Mar 1999.
- [73] MS Abouljoud, MH Deierhoi, SL Hudson, and AG Diethelm. Risk factors affecting second renal transplant outcome, with special reference to primary allograft nephrectomy. *Transplantation*, 60(2) :138–144, Jul 1995.
- [74] YW Cho and JM Cecka. Cadaver-donor renal retransplants. *Clin Transpl*, pages 469–484, 1993.
- [75] RJ Stratta, CS Oh, HW Sollinger, JD Pirsch, M Kalayoglu, and FO Belzer. Kidney retransplantation in the cyclosporine era. *Transplantation*, 45(1) :40–45, Jan 1988.
- [76] PS Almond, AJ Matas, K Gillingham, C Troppmann, W Payne, D Dunn, D Sutherland, and JS Najarian. Risk factors for second renal allografts immunosuppressed with cyclosporine. *Transplantation*, 52(2) :253–258, Aug 1991.
- [77] RH Kerman, PM Kimball, CT Van Buren, RM Lewis, V DeVera, V Baghdasarian, A Heydari, and BD Kahan. Ahg and dte/ahg procedure identification of crossmatch-appropriate donor-recipient pairings that result in improved graft survival. *Transplantation*, 51(2) :316–320, Feb 1991.

- [78] RJ Howard, AI Reed, WJ Van Der Werf, AW Hemming, PR Patton, and JC Scornik. What happens to renal transplant recipients who lose their grafts? *Am J Kidney Dis*, 38(1) :31–35, Jul 2001.
- [79] JC Scornik. Detection of alloantibodies by flow cytometry : relevance to clinical transplantation. *Cytometry*, 22(4) :259–263, Dec 1995.
- [80] M Arnol, JC Prather, A Mittalhenkle, JM Barry, and DJ Norman. Long-term kidney regraft survival from deceased donors : risk factors and outcomes in a single center. *Transplantation*, 86(8) :1084–1089, Oct 2008.
- [81] HU Meier-Kriesche, S Li, RWG Gruessner, JJ Fung, RT Bustami, ML Barr, and AB Leichtman. Immunosuppression : evolution in practice and trends, 1994-2004. *Am J Transplant*, 6(5 Pt 2) :1111–1131, 2006.
- [82] MM Avram, PA Slater, PA Fein, and E Altman. Comparative survival of 673 patients with chronic uremia treated with renal transplantation (rt) and maintenance hemodialysis (md). *ASAIO Journal*, 25(1) :391–393, 1979.
- [83] S Bonney, FO Finkelstein, B Lytton, M Schiff, and TE Steele. Treatment of end-stage renal failure in a defined geographic area. *Archives of internal medicine*, 138(10) :1510, 1978.
- [84] FZ Henari, PE Gower, JR Curtis, JB Eastwood, ME Phillips, ML Greatbatch, GB Williams, EM Gordon, PJ Boyd, RK Stubbs, et al. Survival in 200 patients treated by haemodialysis and renal transplantation. *British medical journal*, 1(6058) :409, 1977.
- [85] H Lange, RA Hoffmann, and G Himmelmann. Statistical support for or against transplantation. *American heart journal*, 97(6) :808–810, 1979.
- [86] EG Lowrie, JM Lazarus, AJ Mocelin, GL Bailey, CL Hampers, RE Wilson, and JP Merrill. Survival of patients undergoing chronic hemodialysis and renal transplantation. *New England Journal of Medicine*, 288(17) :863–867, 1973.
- [87] CM Kjellstrand, MM Avram, CR Blagg, EA Friedman, O Salvatierra, RL Simmons, GM Williams, and P Terasaki. Cadaver transplantation versus hemodialysis. *ASAIO Journal*, 26 :611–hyhen, 1980.

- [88] TA Hutchinson, DC Thomas, JC Lemieux, CE Harvey, et al. Prognostically controlled comparison of dialysis and renal transplantation. *Kidney Int*, 26(1) :44–51, 1984.
- [89] SP McDonald and GR Russ. Survival of recipients of cadaveric kidney transplants compared with those receiving dialysis treatment in australia and new zealand, 1991–2001. *Nephrol Dial Transplant*, 17(12) :2212–2219, 2002.
- [90] C Medin, CG Elinder, B Hylander, B Blom, and H Wilczek. Survival of patients who have been on a waiting list for renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*, 15(5) :701–704, 2000.
- [91] PJ Held, F Brunner, M Odaka, JR García, FK Port, and DS Gaylin. Five-year survival for end-stage renal disease patients in the united states, europe, and japan, 1982 to 1987. *American Journal of Kidney Diseases*, 15(5) :451–457, 1990.
- [92] D Marcelli, D Stannard, F Conte, PJ Held, F Locatelli, and FK Port. Esrd patient mortality with adjustment for comorbid conditions in lombardy (italy) versus the united states. *Kidney international*, 50(3) :1013, 1996.
- [93] European best practice guidelines for renal transplantation. Section iv : Long-term management of the transplant recipient. iv.13 analysis of patient and graft survival. *Nephrol Dial Transplant*, 17 (suppl 4) :60–67, 2002.
- [94] JM Bland and DG Altman. The logrank test. *BMJ*, 328(7447) :1073, May 2004.
- [95] V Bagdonavicius and M. Nikulin. *Accelerated life models : modeling and statistical analysis*. CRC Press, 2010.
- [96] PM Grambsch and TM Therneau. Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. *Biometrika*, 81 :515–526, 1994.
- [97] JP Klein and ML Moeschberger. *Survival analysis : techniques for censored and truncated data*. Springer-verlag, New York, 1997.
- [98] TM Therneau and PM Grambsch. *Modeling survival data : extending the cox model*. Springer-Verlag, New York, 2000.
- [99] CT Volinsky and AE Raftery. Bayesian information criterion for censored survival models. *Biometrics*, 56(1) :256–262, Mar 2000.
- [100] JR Nyengaard and TF Bendtsen. Glomerular number and size in relation to age, kidney weight, and body surface in normal man. *Anat Rec*, 232(2) :194–201, Feb 1992.

- [101] P Vereerstraeten, M Wissing, L De Pauw, D Abramowicz, and P Kinnaert. Male recipients of kidneys from female donors are at increased risk of graft loss from both rejection and technical failure. *Clin Transpl*, 13(2) :181–186, Apr 1999.
- [102] EF Campos, H Tedesco-Silva, PG Machado, M Franco, JO Medina-Pestana, and M Gerbase-DeLima. Post-transplant anti-hla class ii antibodies as risk factor for late kidney allograft failure. *Am J Transplant*, 6(10) :2316–2320, Oct 2006.
- [103] HU Meier-Kriesche, AO Ojo, SF Leavey, JA Hanson, AB Leichtman, JC Magee, DM Cibrik, and B Kaplan. Gender differences in the risk for chronic renal allograft failure. *Transplantation*, 71(3) :429–432, Feb 2001.
- [104] DL Segev, LM Kucirka, PC Oberai, RS Parekh, LE Boulware, NR Powe, and RA Montgomery. Age and comorbidities are effect modifiers of gender disparities in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*, 20(3) :621–628, Mar 2009.
- [105] O Moranne, N Maillard, C Fafin, L Thibaudin, E Alamartine, and C Mariat. Rate of renal graft function decline after 1 year is a strong predictor of all-cause mortality. *Am J Transplant*, 2013.
- [106] BA Bradley. Rejection and recipient age. *Transpl Immunol*, 10(2-3) :125–132, Aug 2002.
- [107] HU Meier-Kriesche, AO Ojo, J Hanson, D Cibrik, K K. Lake, LY Agodoa, A Leichtman, and B Kaplan. Increased immunosuppressive vulnerability in elderly renal transplant recipients. *Transplantation*, 69(5) :885–889, Mar 2000.
- [108] F Moreso, F Ortega, and A Mendiluce. Recipient age as a determinant factor of patient and graft survival. *Nephrol Dial Transplant*, 19 Suppl 3 :iii16–iii20, Jun 2004.
- [109] HU Meier-Kriesche, DM Cibrik, AO Ojo, JA Hanson, JC Magee, SM Rudich, AB Leichtman, and B Kaplan. Interaction between donor and recipient age in determining the risk of chronic renal allograft failure. *J Am Geriatr Soc*, 50(1) :14–17, Jan 2002.
- [110] HU Meier-Kriesche, AO Ojo, DM Cibrik, JA Hanson, AB Leichtman, JC Magee, FK Port, and B Kaplan. Relationship of recipient age and development of chronic allograft failure. *Transplantation*, 70(2) :306–310, Jul 2000.
- [111] HM Kauffman, MA McBride, CS Cors, AM Roza, and JJ Wynn. Early mortality rates in older kidney recipients with comorbid risk factors. *Transplantation*, 83(4) :404–410, Feb 2007.

- [112] EM Briganti, GR Russ, JJ McNeil, RC Atkins, and SJ Chadban. Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. *N Engl J Med*, 347(2) :103–109, Jul 2002.
- [113] J Dantal, M Giral, M Hourmant, and JP Souillou. Glomerulonephritis recurrences after kidney transplantation. *Current opinion in nephrology and hypertension*, 4(2) :146–154, 1995.
- [114] S Hariharan, VR Peddi, VJ Savin, CP Johnson, MR First, AM Roza, and MB Adams. Recurrent and de novo renal diseases after renal transplantation : A report from the renal allograft disease registry. *American Journal of kidney diseases*, 31(6) :928–931, 1998.
- [115] MA Little, P Dupont, E Campbell, A Dorman, and JJ Walshe. Severity of primary mpgn, rather than mpgn type, determines renal survival and post-transplantation recurrence risk. *Kidney international*, 69(3) :504–511, 2006.
- [116] BY Choy, TM Chan, and KN Lai. Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation. *American journal of transplantation*, 6(11) :2535–2542, 2006.
- [117] S Goral, C Ynares, SB Shappell, S Snyder, ID Feurer, R Kazancioglu, AB Fogo, and JH Helderman. Recurrent lupus nephritis in renal transplant recipients revisited : It is not rare. *Transplantation*, 75(5) :651–656, 2003.
- [118] TM Yu, MC Wen, CY Li, CH Cheng, MJ Wu, CH Chen, YH Chen, HC Ho, and KH Shu. Impact of recurrent lupus nephritis on lupus kidney transplantation. *Clinical rheumatology*, 31(4) :705–710, 2012.
- [119] G Moroni, F Tantardini, B Gallelli, S Quaglini, G Banfi, F Poli, G Montagnino, P Meroni, P Messa, and C Ponticelli. The long-term prognosis of renal transplantation in patients with lupus nephritis. *American journal of kidney diseases*, 45(5) :903–911, 2005.
- [120] BL Kasiske, JJ Snyder, AJ Matas, MD Ellison, JS Gill, and AT Kausz. Preemptive kidney transplantation : the advantage and the advantaged. *Journal of the American Society of Nephrology*, 13(5) :1358–1364, 2002.
- [121] YS Liem and W Weimar. Early living-donor kidney transplantation : a review of the associated survival benefit.. *Transplantation*, 87(3) :317–318, Feb 2009.
- [122] Y Chalem, JP Ryckelynck, P Tuppin, C Verger, S Chauvé, and D ; French Collaborative Group Glotz. Access to, and outcome of, renal transplantation according to treatment

- modality of end-stage renal disease in france. *Kidney international*, 67(6) :2448–2453, 2005.
- [123] HU Meier-Kriesche and B Kaplan. Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes : A paired donor kidney analysis. *Transplantation*, 74(10) :1377–1381, 2002.
- [124] A Goldfarb-Rumyantzev, JF Hurdle, J Scandling, Z Wang, B Baird, L Barenbaum, and AK Cheung. Duration of end-stage renal disease and kidney transplant outcome. *Nephrol Dial Transplant*, 20(1) :167–175, Jan 2005.
- [125] O Johnston, CL Rose, JS Gill, and JS Gill. Risks and benefits of preemptive second kidney transplantation. *Transplantation*, 95(5) :705–710, 2013.
- [126] JJ Snyder, BL Kasiske, DT Gilbertson, and AJ Collins. A comparison of transplant outcomes in peritoneal and hemodialysis patients. *Kidney international*, 62(4) :1423–1430, 2002.
- [127] MZ Molnar, R Mehrotra, U Duong, S Bunnapradist, LR Lukowsky, M Krishnan, CP Kovesdy, and K Kalantar-Zadeh. Dialysis modality and outcomes in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol*, 7(2) :332–341, 2012.
- [128] W Van Biesen, N Veys, R Vanholder, and N Lameire. The impact of the pre-transplant renal replacement modality on outcome after cadaveric kidney transplantation : the ghent experience. *Contrib Nephrol*, 2006.
- [129] R Schiel, S Heinrich, T Steiner, U Ott, and G Stein. Post-transplant diabetes mellitus : risk factors, frequency of transplant rejections, and long-term prognosis. *Clin Exp Nephrol*, 9(2) :164–169, Jun 2005.
- [130] F Pessione, S Cohen, D Durand, M Hourmant, M Kessler, C Legendre, G Mourad, C Noël, MN Peraldi, C Pouteil-Noble, P Tuppin, and C Hiesse. Multivariate analysis of donor risk factors for graft survival in kidney transplantation. *Transplantation*, 75(3) :361–367, Feb 2003.
- [131] A Brar, RM Jindal, EA Elster, F Tedla, D John, N Sumrani, and MO Salifu. Effect of peripheral vascular disease on kidney allograft outcomes : A study of us renal data system. *Transplantation*, 95 :810–815, 2013.

- [132] P Boucek, F Saudek, E Pokorna, S Vitko, M Adamec, R Koznarova, and V Lanska. Kidney transplantation in type 2 diabetic patients : a comparison with matched non-diabetic subjects. *Nephrol Dial Transplant*, 17(9) :1678–1683, Sep 2002.
- [133] FG Cosio, LJ Hickson, MD Griffin, MD Stegall, and Y Kudva. Patient survival and cardiovascular risk after kidney transplantation : the challenge of diabetes. *Am J Transplant*, 8(3) :593–599, Mar 2008.
- [134] C Brattstrom, F Granath, G Edgren, KE Smedby, and HE Wilczek. Overall and cause-specific mortality in transplant recipients with a pretransplantation cancer history. *Transplantation*, 96 :297–305, 2013.
- [135] L Liefeldt and K Budde. Risk factors for cardiovascular disease in renal transplant recipients and strategies to minimize risk. *Transplant International*, 23(12) :1191–1204, 2010.
- [136] JB Young, HH Neumayer, and RD Gordon. Pretransplant cardiovascular evaluation and posttransplant cardiovascular risk. *Kidney International*, 78 :S1–S7, 2010.
- [137] DG Maluf, RA Fisher, AL King, EM Gibney, VR Mas, AH Cotterell, ML Shiffman, RK Sterling, M Behnke, and MP Posner. Hepatitis c virus infection and kidney transplantation : predictors of patient and graft survival. *Transplantation*, 83(7) :853–857, 2007.
- [138] J Arango, M Arbelaez, J Henao, G Mejia, I Arroyave, J Carvajal, A Garcia, J Gutierrez, A Velasquez, L Garcia, et al. Kidney graft survival in patients with hepatitis c : a single center experience. *Clinical transplantation*, 22(1) :16–19, 2008.
- [139] Y Pirson, GPJ Alexandre, and C van Ypersele de Strihou. Long-term effect of hbs antigenemia on patient survival after renal transplantation. *New England Journal of Medicine*, 296(4) :194–196, 1977.
- [140] KS Park, DJ Han, JB Park, JS Park, and SK Park. Long-term outcome of hepatitis b-positive renal allograft recipients after development of antiviral treatment. *Clinical nephrology*, 78(5) :391–398, 2012.
- [141] PN Reddy, MS Sampaio, HT Kuo, P Martin, and S Bunnapradist. Impact of pre-existing hepatitis b infection on the outcomes of kidney transplant recipients in the united states. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 6(6) :1481–1487, 2011.

- [142] C Pouteil-Noble, R Ecochard, H Betuel, J-M Dubernard, M Aymard, and JL Touraine. Hla b and dr mismatching, a risk factor for cytomegalovirus infection after renal transplantation. *Clinical transplantation*, 7(5) :467–474, 1993.
- [143] M Giral, JM Nguyen, P Daguin, M Hourmant, D Cantarovich, J Dantal, G Blancho, R Josien, D Ancelet, and JP Souillou. Mycophenolate mofetil does not modify the incidence of cytomegalovirus (cmv) disease after kidney transplantation but prevents cmv-induced chronic graft dysfunction. *J Am Soc Nephrol*, 12(8) :1758–1763, Aug 2001.
- [144] J McGee, V Mave, CL Yau, M Killackey, A Paramesh, J Buell, DP Slakey, LL Hamm, and R Zhang. Cytomegalovirus disease in african-american kidney transplant patients. *Transplant Infectious Disease*, 14(6) :604–610, 2012.
- [145] P Gatault, JM Halimi, C Forconi, G Thibault, C Barbet, E Mérieau, C Gaudy-Graffin, JF Marlière, A Goudeau, F Bruyère, et al. Cmv infection in the donor and increased kidney graft loss : Impact of full hla-i mismatch and posttransplantation cd8+ cell reduction. *American Journal of Transplantation*, 2013.
- [146] MS Sampaio, YW Cho, T Shah, S Bunnapradist, and IV Hutchinson. Impact of epstein–barr virus donor and recipient serostatus on the incidence of post-transplant lymphoproliferative disorder in kidney transplant recipients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 27(7) :2971–2979, 2012.
- [147] JP Nourse, K Jones, and MK Gandhi. Epstein-barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disorders : Pathogenetic insights for targeted therapy. *American Journal of Transplantation*, 11(5) :888–895, 2011.
- [148] U Allen, C Alfieri, J Preiksaitis, A Humar, D Moore, B Tapiero, R Tellier, M Green, D Davies, D Hébert, et al. Epstein-barr virus infection in transplant recipients : Summary of a workshop on surveillance, prevention and treatment. *The Canadian Journal of Infectious Diseases*, 13(2) :89, 2002.
- [149] GV Mann. The influence of obesity on health (first of two parts). *The New England journal of medicine*, 291(4) :178, 1974.
- [150] DW Johnson, NM Isbel, AM Brown, TD Kay, K Franzen, CM Hawley, SB Campbell, D Wall, A Griffin, and DL Nicol. The effect of obesity on renal transplant outcomes. *Transplantation*, 74(5) :675–681, Sep 2002.

- [151] DL Segev, CE Simpkins, RE Thompson, JE Locke, DS Warren, and RA Montgomery. Obesity impacts access to kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*, 19(2) :349–355, Feb 2008.
- [152] HH Drafts, MR Anjum, JJ Wynn, LL Mulloy, JN Bowley, and AL Humphries. The impact of pre-transplant obesity on renal transplant outcomes. *Clin Transpl*, 11(5 Pt 2) :493–496, Oct 1997.
- [153] HU Meier-Kriesche, JA Arndorfer, and B Kaplan. The impact of body mass index on renal transplant outcomes : a significant independent risk factor for graft failure and patient death. *Transplantation*, 73(1) :70–74, Jan 2002.
- [154] T Heinbokel, B Floerchinger, A Schmiderer, K Edtinger, G Liu, A Elkhal, SG Tullius, et al. Obesity and its impact on transplantation and alloimmunity. *Transplantation*, 96 :10–16, 2013.
- [155] PI Terasaki and J Cai. Humoral theory of transplantation : further evidence. *Curr Opin Immunol*, 17(5) :541–545, Oct 2005.
- [156] PI Terasaki and M Ozawa. Predictive value of hla antibodies and serum creatinine in chronic rejection : results of a 2-year prospective trial. *Transplantation*, 80(9) :1194–1197, Nov 2005.
- [157] C Süsal and G Opelz. Kidney graft failure and presensitization against hla class i and class ii antigens. *Transplantation*, 73(8) :1269–1273, Apr 2002.
- [158] C Süsal and G Opelz. Good kidney transplant outcome in recipients with presensitization against hla class ii but not hla class i. *Hum Immunol*, 65(8) :810–816, Aug 2004.
- [159] M Hourmant, A Cesbron-Gautier, PI Terasaki, K Mizutani, A Moreau, A Meurette, J Dantal, M Giral, G Blancho, D Cantarovich, G Karam, G Follea, JP Souillou, and JD Bignon. Frequency and clinical implications of development of donor-specific and non-donor-specific hla antibodies after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*, 16(9) :2804–2812, Sep 2005.
- [160] N Lachmann, PI Terasaki, K Budde, L Liefeldt, A Kahl, P Reinke, J Pratschke, B Rudolph, D Schmidt, A Salama, and C Schönemann. Anti-human leukocyte antigen and donor-specific antibodies detected by luminex posttransplant serve as biomarkers for chronic rejection of renal allografts. *Transplantation*, 87(10) :1505–1513, May 2009.

- [161] C Lefaucheur, A Loupy, GS Hill, J Andrade, D Nochy, C Antoine, C Gautreau, D Charon, D Glotz, and C Suberbielle-Boissel. Preexisting donor-specific hla antibodies predict outcome in kidney transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology*, 21(8) :1398–1406, 2010.
- [162] J Caro-Oleas, MF Gonzalez-Escribano, FM Gonzalez-Roncero, MJ Acevedo-Calado, V Cabello-Chaves, MA Gentil-Govantes, and A Nunez-Roldan. Clinical relevance of hla donor-specific antibodies detected by single antigen assay in kidney transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 27(3) :1231–1238, 2012.
- [163] MCS Freitas, LM Rebellato, M Ozawa, A Nguyen, N Sasaki, M Everly, KP Briley, CE Haisch, P Bolin, K Parker, et al. The role of immunoglobulin-g subclasses and c1q in de novo hla-dq donor-specific antibody kidney transplantation outcomes. *Transplantation*, 95(9) :1113–1119, 2013.
- [164] GS Hill, D Nochy, P Bruneval, JPD van Huyen, D Glotz, Ce Suberbielle, J Zuber, D Anglicheau, JP Empana, C Legendre, and A Loupy. Donor-specific antibodies accelerate arteriosclerosis after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*, 22(5) :975–983, 2011.
- [165] D Dragun, DN Müller, JH Bräsen, L Fritsche, M Nieminen-Kelhä, R Dechend, U Kintscher, B Rudolph, J Hoebeke, D Eckert, et al. Angiotensin ii type 1–receptor activating antibodies in renal-allograft rejection. *New England Journal of Medicine*, 352(6) :558–569, 2005.
- [166] M Giral, Y Foucher, A Dufay, JPD Van Huyen, K Renaudin, A Moreau, A Philippe, B Hegner, R Dechend, H Heidecke, et al. Pretransplant sensitization against angiotensin ii type 1 receptor is a risk factor for acute rejection and graft loss. *American Journal of Transplantation*, 2013.
- [167] E Sanchez-Zapardiel, MJ Castro-Panete, M Castillo-Rama, P Morales, D Lora-Pablos, D Valero-Hervas, R Ruiz-Garcia, J Apaza, P Talayero, A Andres, et al. Harmful effect of preformed anti-mica antibodies on renal allograft evolution in early posttransplantation period. *Transplantation*, 96 :70–78, 2013.
- [168] A Lemy, M Andrien, A Lionet, M Labalette, C Noel, C Hiesse, M Delahousse, C Suberbielle-Boissel, M De Meyer, D Latinne, M Mourad, S Delsaut, J Racapé, KM Wissing, M Toungouz, and D Abramowicz. Posttransplant major histocompatibi-

- lity complex class i chain-related gene a antibodies and long-term graft outcomes in a multicenter cohort of 779 kidney transplant recipients. *Transplantation*, 93(12) :1258–1264, 2012.
- [169] M Zeier, B Döhler, G Opelz, and E Ritz. The effect of donor gender on graft survival. *J Am Soc Nephrol*, 13(10) :2570–2576, Oct 2002.
- [170] J Neugarten, T Srinivas, V Tellis, S Silbiger, and S Greenstein. The effect of donor gender on renal allograft survival. *J Am Soc Nephrol*, 7(2) :318–324, Feb 1996.
- [171] HS Mackenzie, H Azuma, HG Rennke, NL Tilney, and BM Brenner. Renal mass as a determinant of late allograft outcome : insights from experimental studies in rats. *Kidney Int Suppl*, 52 :S38–S42, Dec 1995.
- [172] M Giral, JM Nguyen, G Karam, M Kessler, B Hurault de Ligny, M Buchler, F Bayle, C Meyer, Y Foucher, ML Martin, P Daguin, and JP Soulillou. Impact of graft mass on the clinical outcome of kidney transplants. *J Am Soc Nephrol*, 16(1) :261–268, Jan 2005.
- [173] M Giral, Y Foucher, G Karam, Y Labrune, M Kessler, B Hurault de Ligny, M Büchler, F Bayle, C Meyer, N Trehet, P Daguin, K Renaudin, A Moreau, and JP Soulillou. Kidney and recipient weight incompatibility reduces long-term graft survival. *J Am Soc Nephrol*, 21(6) :1022–1029, Jun 2010.
- [174] MB Sikora, A Shaaban, S Beddhu, H Bourija, G Wei, B Baird, CM Truax, and FS Shihab. Effect of donor kidney volume on recipient outcome : Does the " dose" matter? *Transplantation*, 2012.
- [175] JW de Fijter, MJ Mallat, II Doxiadis, J Ringers, FR Rosendaal, FH Claas, and LC Paul. Increased immunogenicity and cause of graft loss of old donor kidneys. *J Am Soc Nephrol*, 12(7) :1538–1546, Jul 2001.
- [176] JW de Fijter. The impact of age on rejection in kidney transplantation. *Drugs Aging*, 22(5) :433–449, 2005.
- [177] WH Lim, G Dogra, SJ Chadban, SB Campbell, P Clayton, S Cohney, GR Russ, and SP McDonald. Lack of impact of donor age on patient survival for renal transplant recipients > 60 years. *Transpl Int*, 2012.

- [178] CJE Watson, RJ Johnson, R Birch, D Collett, and JA Bradley. A simplified donor risk index for predicting outcome after deceased donor kidney transplantation. *Transplantation*, 93(3) :314, 2012.
- [179] DS Keith, A Demattos, M Golconda, J Prather, and D Norman. Effect of donor recipient age match on survival after first deceased donor renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*, 15(4) :1086–1091, Apr 2004.
- [180] PS Rao, DE Schaubel, MK Guidinger, KA Andreoni, RA Wolfe, RM Merion, FK Port, and RS Sung. A comprehensive risk quantification score for deceased donor kidneys : the kidney donor risk index. *Transplantation*, 88(2) :231–236, Jul 2009.
- [181] BJ Foster, M Dahhou, X Zhang, RW Platt, and JA Hanley. Relative importance of hla mismatch and donor age to graft survival in young kidney transplant recipients. *Transplantation*, 96 :469–475, 2013.
- [182] DE Hricik, ED Poggio, KJ Woodside, N Sarabu, EQ Sanchez, JA Schulak, A Padiyar, PS Heeger, and JJ Augustine. Effects of cellular sensitization and donor age on acute rejection and graft function after deceased-donor kidney transplantation. *Transplantation*, 95(10) :1254–1258, 2013.
- [183] S Hariharan, MA McBride, WS Cherkh, CB Tolleris, BA Bresnahan, and CP Johnson. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney Int*, 62(1) :311–318, Jul 2002.
- [184] AJ Matas, B Kasiske, and L Miller. Proposed guidelines for re-evaluation of patients on the waiting list for renal cadaver transplantation. *Transplantation*, 73(5) :811–812, 2002.
- [185] MZ Molnar, E Streja, CP Kovesdy, A Shah, E Huang, S Bunnapradist, M Krishnan, JD Kopple, and K Kalantar-Zadeh. Age and the associations of living donor and expanded criteria donor kidneys with kidney transplant outcomes. *Am J Kidney Dis*, 59(6) :841–848, 2012.
- [186] JM Cecka and PI Terasaki. The unos scientific renal transplant registry. united network for organ sharing. *Clin Transpl*, pages 1–18, 1995.
- [187] AE El-Agroudy, EW Wafa, MA Bakr, AF Donia, AM Ismail, AA Shokeir, AB Shehab El-Dein, and MA Ghoneim. Living-donor kidney retransplantation : risk factors and outcome. *BJU Int*, 94(3) :369–373, Aug 2004.

- [188] PI Terasaki, JM Cecka, DW Gjertson, and S Takemoto. High survival rates of kidney transplants from spousal and living unrelated donors. *New England Journal of Medicine*, 333(6) :333–336, 1995.
- [189] MT Sellers, E Velidedeoglu, RD Bloom, RA Grossman, JW Markmann, A Naji, AM Frank, AB Kass, HM Nathan, RD Hasz, JD Abrams, and JF Markmann. Expanded-criteria donor kidneys : a single-center clinical and short-term financial analysis—cause for concern in retransplantation. *Transplantation*, 78(11) :1670–1675, Dec 2004.
- [190] RA Metzger, FL Delmonico, S Feng, FK Port, JJ Wynn, and RM Merion. Expanded criteria donors for kidney transplantation. *Am J Transplant*, 3(s4) :114–125, 2003.
- [191] E Huang, N Poommipanit, MS Sampaio, HTien Kuo, P Reddy, HA Gritsch, PT Pham, A Wilkinson, G Danovitch, and S Bunnapradist. Intermediate-term outcomes associated with kidney transplantation in recipients 80 years and older : an analysis of the optn/unos database. *Transplantation*, 90(9) :974–979, Nov 2010.
- [192] JD Mezhich, JD Pirsch, LA Fernandez, DP Foley, JM Bellingham, JS Odorico, GE Levenson, A Munoz-del Rio, HW Sollinger, DB Kaufman, et al. Differential outcomes of expanded-criteria donor renal allografts according to recipient age. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2012.
- [193] N Smail, J Tchervenkov, S Paraskevas, D Baran, I Mucsi, M Hassanain, P Chaudhury, and M Cantarovich. Impact of early graft function on 10-year graft survival in recipients of kidneys from standard-or expanded-criteria donors. *Transplantation*, 96 :176–181, 2013.
- [194] YW Cho, PI Terasaki, JM Cecka, and DW Gjertson. Transplantation of kidneys from donors whose hearts have stopped beating. *New England Journal of Medicine*, 338(4) :221–225, 1998.
- [195] JL Bernat, AM D’Alessandro, FK Port, TP Bleck, SO Heard, J Medina, SH Rosenbaum, MA Devita, RS Gaston, RM Merion, et al. Report of a national conference on donation after cardiac death. *American Journal of Transplantation*, 6(2) :281–291, 2006.
- [196] JT Cooper, LT Chin, NR Krieger, LA Fernandez, DP Foley, YT Becker, JS Odorico, SJ Knechtle, M Kalayoglu, HW Sollinger, et al. Donation after cardiac death : the uni-

- versity of wisconsin experience with renal transplantation. *American Journal of Transplantation*, 4(9) :1490–1494, 2004.
- [197] S Gagandeep, L Matsuoka, R Mateo, YW Cho, Y Genyk, L Sher, J Cicciarelli, S Aswad, N Jabbour, and R Selby. Expanding the donor kidney pool : utility of renal allografts procured in a setting of uncontrolled cardiac death. *American journal of transplantation*, 6(7) :1682–1688, 2006.
- [198] PS Rao and A Ojo. The alphabet soup of kidney transplantation : Scd, dcd, ecd ?fundamentals for the practicing nephrologist. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 4(11) :1827–1831, 2009.
- [199] DM Summers, RJ Johnson, J Allen, SV Fuggle, D Collett, CJ Watson, and JA Bradley. Analysis of factors that affect outcome after transplantation of kidneys donated after cardiac death in the uk : a cohort study. *Lancet*, 376(9749) :1303–1311, Oct 2010.
- [200] JE Locke, DL Segev, DS Warren, F Dominici, CE Simpkins, and RA Montgomery. Outcomes of kidneys from donors after cardiac death : implications for allocation and preservation. *Am J Transplant*, 7(7) :1797–1807, Jul 2007.
- [201] AS Goldfarb-Rumyantzev, JF Hurdle, BC Baird, G Stoddard, Z Wang, JD Scandling, LL Barenbaum, and AK Cheung. The role of pre-emptive re-transplant in graft and recipient outcome. *Nephrol Dial Transplant*, 21(5) :1355–1364, May 2006.
- [202] E Sola, M Gonzalez-Molina, M Cabello, D Burgos, J Ramos, C Gutierrez, V Lopez, J Soler, E de la Vega, and D Hernandez. Long-term improvement of deceased donor renal allograft survival since 1996 : a single transplant center study. *Transplantation*, 89(6) :714–720, Mar 2010.
- [203] J Cicciarelli and Y Cho. Hla matching : univariate and multivariate analyses of unos registry data. *Clin Transpl*, pages 325–333, 1991.
- [204] JS Thompson, LR Thacker, and G Krishnan. Human leukocyte antigens dr and ab and kidney retransplantation. *Transplantation*, 75(5) :718–723, Mar 2003.
- [205] D Lair, S Coupel, M Giral, M Hourmant, G Karam, C Usal, JD Bignon, S Brouard, and JP Soulillou. The effect of a first kidney transplant on a subsequent transplant outcome : an experimental and clinical study. *Kidney Int*, 67(6) :2368–2375, Jun 2005.

- [206] EV Billen, MH Christiaans, II Doxiadis, CE Voorter, and EM van den Berg-Loonen. Hla-dp antibodies before and after renal transplantation. *Tissue Antigens*, 75(3) :278–285, Mar 2010.
- [207] HU Meier-Kriesche, JC Scornik, B Susskind, S Rehman, and JD Schold. A lifetime versus a graft life approach redefines the importance of hla matching in kidney transplant patients. *Transplantation*, 88(1) :23–29, Jul 2009.
- [208] G Opelz. Impact of hla compatibility on survival of kidney transplants from unrelated live donors. *Transplantation*, 64(10) :1473–1475, Nov 1997.
- [209] JR Montgomery, JC Berger, DS Warren, NT James, RA Montgomery, and DL Segev. Outcomes of abo-incompatible kidney transplantation in the united states. *Transplantation*, 2012.
- [210] AC Baker, A de Mattos, S Watkins, JB German, C Troppmann, and R Perez. Pretransplant free fatty acids (ffa) and allograft survival in renal transplantation. *J Surg Res*, 164(2) :182–187, Dec 2010.
- [211] M Giral-Classe, M Hourmant, D Cantarovich, J Dantal, G Blancho, P Daguin, D Ancelet, and JP Soulillou. Delayed graft function of more than six days strongly decreases long-term survival of transplanted kidneys. *Kidney Int*, 54(3) :972–978, Sep 1998.
- [212] AK Salahudeen, N Haider, and W May. Cold ischemia and the reduced long-term survival of cadaveric renal allografts. *Kidney international*, 65(2) :713–718, 2004.
- [213] M Giral, JP Bertola, Y Foucher, D Villers, E Bironneau, Y Blanloeil, G Karam, P Daguin, L Lerat, and JP Soulillou. Effect of brain-dead donor resuscitation on delayed graft function : results of a monocentric analysis. *Transplantation*, 83(9) :1174–1181, May 2007.
- [214] M Chapal, F Le Borgne, C Legendre, H Kreis, G Mourad, V Garrigue, E Morelon, F Buron, L Rostaing, N Kamar, M Kessler, M Ladrière, JP Soulillou, K Launay, P Daguin, L Offredo, M Giral, and Foucher Y. The dgfs : A useful scoring system for the prediction and management of delayed graft function following kidney transplantation from heart beating deceased donors. *Kidney Int*, (Revision), 2013.

- [215] NM Butala, PP Reese, MD Doshi, and CR Parikh. Is delayed graft function causally associated with long-term outcomes after kidney transplantation ? instrumental variable analysis. *Transplantation*, 95 :1008–1014, 2013.
- [216] Y Foucher, A Akl, V Rousseau, K Trébern-Launay, M Kessler, M Ladrière, C Legendre, H Kreis, L Rostaing, N Kamar, G Mourad, V Garrigue, E Morelon, F Buron, JP Daurès, JP Soulillou, , and M Giral. Ageing and mortality post kidney transplantation : a relative survival approach for an alternative appraisal of the relationship. *Clin Transpl*, (Revision), 2013.
- [217] I Quiroga, P McShane, DDH Koo, D Gray, PJ Friend, S Fuggle, and C Darby. Major effects of delayed graft function and cold ischaemia time on renal allograft survival. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 21(6) :1689–1696, 2006.
- [218] LE Kyllonen, BH Eklund, EJ Pesonen, and KT Salmela. Single bolus antithymocyte globulin versus basiliximab induction in kidney transplantation with cyclosporine triple immunosuppression : efficacy and safety. *Transplantation*, 84(1) :75–82, 2007.
- [219] AJ Turunen, L Lindgren, KT Salmela, LE Kyllonen, H Makisalo, SM Siitonen, and EJ Pesonen. Association of graft neutrophil sequestration with delayed graft function in clinical renal transplantation. *Transplantation*, 77(12) :1821–1826, 2004.
- [220] A Debout, Foucher Y, K Trébern-Launay, C Legendre, H Kreis, G Mourad, V Garrigue, E Morelon, F Buron, L Rostaing, N Kamar, M Kessler, M Ladrière, A Poignas, A Blidi, JP Soulillou, M Giral, and E Dantan. Each additional hour of cold ischemia time increases the risk of graft failure and mortality after renal transplantation. *Lancet*, (Submitted), 2013.
- [221] JM Cecka, YW Cho, and PI Terasaki. Analyses of the unos scientific renal transplant registry at three years-early events affecting transplant success. *Transplantation*, 53(1) :59–63, 1992.
- [222] DW Gjertson. Determinants of long-term survival of adult kidney transplants : a 1999 unos update. *Clinical transplants*, page 341, 1999.
- [223] S Hariharan. Long-term kidney transplant survival. *American journal of kidney diseases*, 38(6) :S44–S50, 2001.

- [224] DC Brennan, JA Daller, KD Lake, D Cibrik, and D Del Castillo. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *New England Journal of Medicine*, 355(19) :1967–1977, 2006.
- [225] C Noel, D Abramowicz, D Durand, G Mourad, P Lang, M Kessler, B Charpentier, G Touchard, F Berthoux, P Merville, et al. Daclizumab versus antithymocyte globulin in high-immunological-risk renal transplant recipients. *Journal of the American Society of Nephrology*, 20(6) :1385–1392, 2009.
- [226] G Mourad, E Morelon, C Noel, D Glotz, and Y Lebranchu. The role of thymoglobulin induction in kidney transplantation : an update. *Clinical transplantation*, 26(5) :E450–E464, 2012.
- [227] A Del Bello, N Congy-Jolivet, F Sallusto, C Guilbeau-Frugier, I Cardeau-Desangles, M Fort, L Esposito, J Guitard, O Cointault, L Lavayssière, et al. Donor-specific antibodies after ceasing immunosuppressive therapy, with or without an allograft nephrectomy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 7(8) :1310–1319, 2012.
- [228] AD Del Bello, N Congy, F Sallusto, I Cardeau-Desangles, M Fort, L Esposito, J Guitard, O Cointault, L Lavayssière, MB Nogier, X Game, A Blancher, L Rostaing, and N Kamar. Anti-human leukocyte antigen immunization after early allograft nephrectomy. *Transplantation*, 93(9) :936–941, May 2012.
- [229] N Voirin, S Roche, P Vanhems, M Giard, S David-Tchouda, B Barret, and R Ecochard. A multiplicative hazard regression model to assess the risk of disease transmission at hospital during community epidemics. *BMC Med Res Methodol*, 11(1) :53, 2011.
- [230] Mats Talbäck and Paul W Dickman. Estimating expected survival probabilities for relative survival analysis—exploring the impact of including cancer patient mortality in the calculations. *European Journal of Cancer*, 47(17) :2626–2632, 2011.
- [231] M Pohar Perme, J Stare, and J Estève. On estimation in relative survival. *Biometrics*, 68(1) :113–120, Mar 2012.
- [232] R Giorgi, M Abrahamowicz, C Quantin, P Bolard, J Estève, J Gouvernet, and J Faivre. A relative survival regression model using b-spline functions to model non-proportional hazards. *Stat Med*, 22(17) :2767–2784, Sep 2003.

- [233] M Pohar and J Stare. Relative survival analysis in r. *Comput Methods Programs Biomed*, 81(3) :272–278, Mar 2006.
- [234] RL Prentice, JD Kalbfleisch, AV Peterson, N Flournoy, VT Farewell, and NE Breslow. The analysis of failure times in the presence of competing risks. *Biometrics*, 34(4) :541–554, Dec 1978.
- [235] JP Fine and RJ Gray. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *Journal of the American Statistical Association*, 94(446) :496–509, 1999.
- [236] DR Cox. The analysis of exponentially distributed life-times with two types of failure. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, pages 411–421, 1959.
- [237] MG Larson and GE Dinse. A mixture model for the regression analysis of competing risks data. *Applied Statistics*, pages 201–211, 1985.
- [238] SK Ng and GJ McLachlan. An em-based semi-parametric mixture model approach to the regression analysis of competing-risks data. *Statistics in medicine*, 22(7) :1097–1111, 2003.
- [239] G Escarela and RJ Bowater. Fitting a semi-parametric mixture model for competing risks in survival data. *Communications in Statistics ?Theory and Methods*, 37(2) :277–293, 2008.
- [240] Y Foucher, E Mathieu, P Saint-Pierre, JF Durand, and JP Daurès. A semi-markov model based on generalized weibull distribution with an illustration for hiv disease. *Biom J*, 47(6) :825–833, Dec 2005.
- [241] Y Foucher, M Giral, JP Soullillou, and JP Daures. Time-dependent roc analysis for a three-class prognostic with application to kidney transplantation. *Stat Med*, 29(30) :3079–3087, 2010.
- [242] C Combescure, JP Daures, and Y Foucher. A literature-based approach to evaluate the predictive capacity of a marker using time-dependent summary receiver operating characteristics. *Statistical methods in medical research*, 2012.
- [243] C Hagan, DP Hickey, and DM Little. A single-center study of the technical aspects and outcome of third and subsequent renal transplants. *Transplantation*, 75(10) :1687–1691, May 2003.

- [244] United Nations Organ Sharing Registry. Available at :www.unos.org. Accessed 28 January 2011.
- [245] HU Meier-Kriesche, JD Schold, TR Srinivas, and B Kaplan. Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. *Am J Transplant*, 4(3) :378–383, Mar 2004.
- [246] AO Ojo, HU Meier-Kriesche, JA Hanson, AB Leichtman, D Cibrik, JC Magee, RA Wolfe, LY Agodoa, and B Kaplan. Mycophenolate mofetil reduces late renal allograft loss independent of acute rejection. *Transplantation*, 69(11) :2405–2409, Jun 2000.
- [247] M Ladrière, Y Foucher, C Legendre, N Kamar, V Garrigue, E Morélon, M Kessler, JP Souillou, and M Giral. The western europe cohort of kidney transplanted recipients - the divat network. *Clin Transpl*, pages 460–461, 2010.
- [248] HU Meier-Kriesche, JA Arndorfer, and B Kaplan. Association of antibody induction with short- and long-term cause-specific mortality in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol*, 13(3) :769–772, Mar 2002.
- [249] WE Braun and JD Schold. Transplantation : strength in numbers-predicting long-term transplant outcomes. *Nat Rev Nephrol*, 7(3) :135–136, Mar 2011.
- [250] JD Schold, AR Sehgal, TR Srinivas, ED Poggio, SD Navaneethan, and B Kaplan. Marked variation of the association of esrd duration before and after wait listing on kidney transplant outcomes. *Am J Transplant*, 10(9) :2008–2016, Sep 2010.
- [251] ZM El-Zoghby, MD Stegall, DJ Lager, WK Kremers, H Amer, JM Gloor, and FG Cosio. Identifying specific causes of kidney allograft loss. *Am J Transplant*, 9(3) :527–535, Mar 2009.
- [252] K Trébern-Launay, Y Foucher, M Giral, C Legendre, H Kreis, M Kessler, M Ladrière, N Kamar, L Rostaing, V Garrigue, G Mourad, E Morelon, JP Souillou, and J Dantal. Poor long-term outcome in second kidney transplantation : A delayed event. *PLoS ONE*, 7(10) :e47915, 10 2012.
- [253] PW Dickman, A Sloggett, M Hills, and T Hakulinen. Regression models for relative survival. *Stat Med*, 23(1) :51–64, Jan 2004.

- [254] M Pohar Perme, R Henderson, and J Stare. An approach to estimation in relative survival regression. *Biostatistics*, 10(1) :136–146, 2009.
- [255] S Eloranta, PC Lambert, TML Andersson, K Czene, P Hall, M Björkholm, and PW Dickman. Partitioning of excess mortality in population-based cancer patient survival studies using flexible parametric survival models. *BMC Med Res Methodol*, 12(1) :86, 2012.
- [256] B Efron. Bootstrap methods : another look at the jackknife. *The annals of Statistics*, 7(1) :1–26, 1979.
- [257] R Development Core Team. *R : A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2010.
- [258] S Ripatti and J Palmgren. Estimation of multivariate frailty models using penalized partial likelihood. *Biometrics*, 56(4) :1016–1022, 2004.
- [259] B Lau, SR Cole, and SJ Gange. Parametric mixture models to evaluate and summarize hazard ratios in the presence of competing risks with time-dependent hazards and delayed entry. *Stat Med*, 30(6) :654–665, 2011.

