

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

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

¹EA4275 bioStatistics, Pharmacoepidemiology & Human sciEnces REsearch,
²Institut de Transplantation, Urologie Néphrologie (ITUN) INSERM UMR1064

19 mars 2015

- Facteurs de risque d'échec de greffe bien décrits
(*Pascual et al. 2002, Foucher et al. 2010, Debout et al. 2014*)
- Peu d'études sur l'évolution de la créatininémie au cours du suivi (*Marcén et al. 2010*)
- Détérioration de la fonction rénale avant échec de greffe (créatininémie augmente)
- Corrélation entre des mesures ponctuelles de fonction rénale et le risque d'échec de greffe (*Kasiske et al. 2011*)

👉 Rôle étiologique des facteurs ?

Introduction

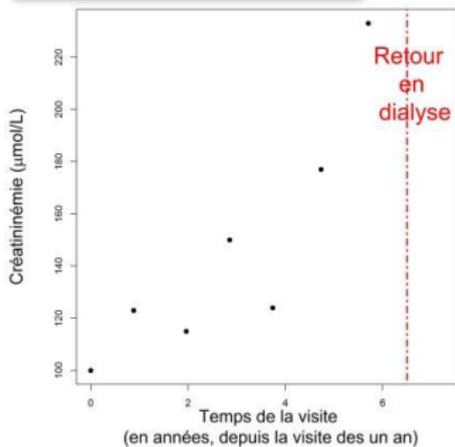
Matériels

Méthodes

Résultats

Discussion

Evolution de créatininémie



Introduction

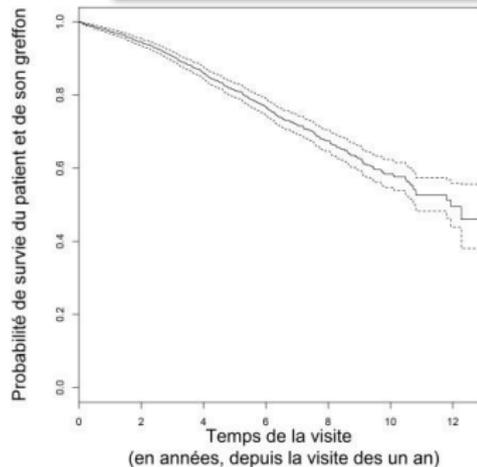
Matériels

Méthodes

Résultats

Discussion

Risque d'échec de greffe



Introduction

Matériels

Méthodes

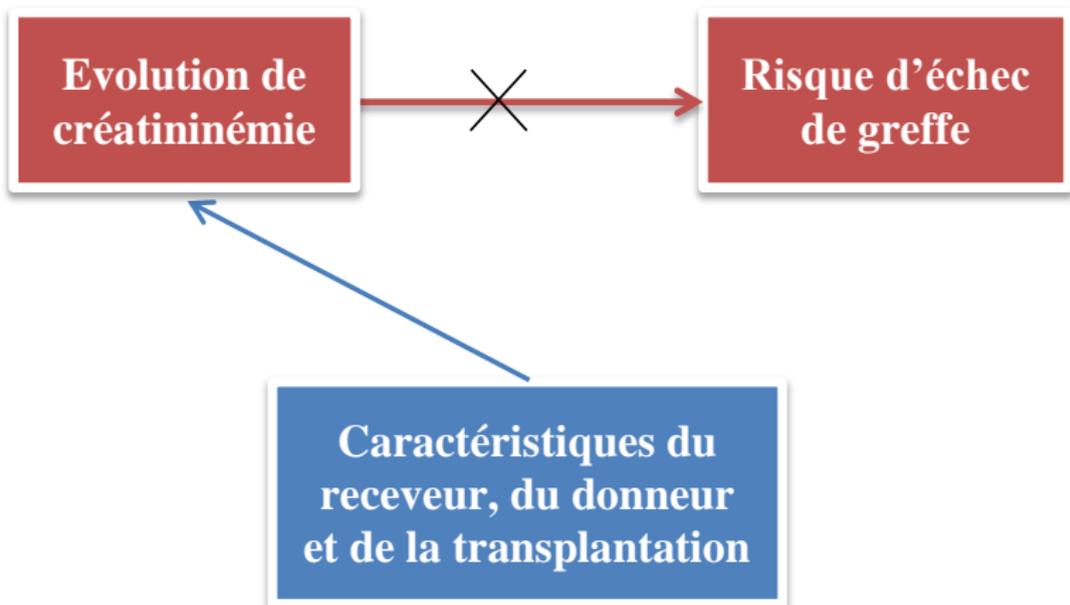
Résultats

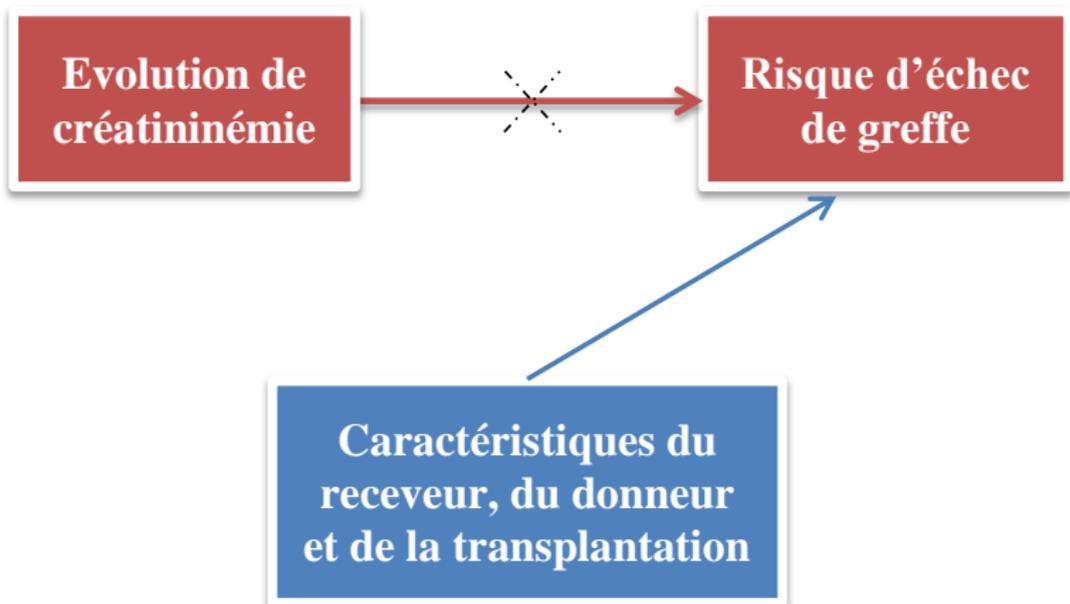
Discussion

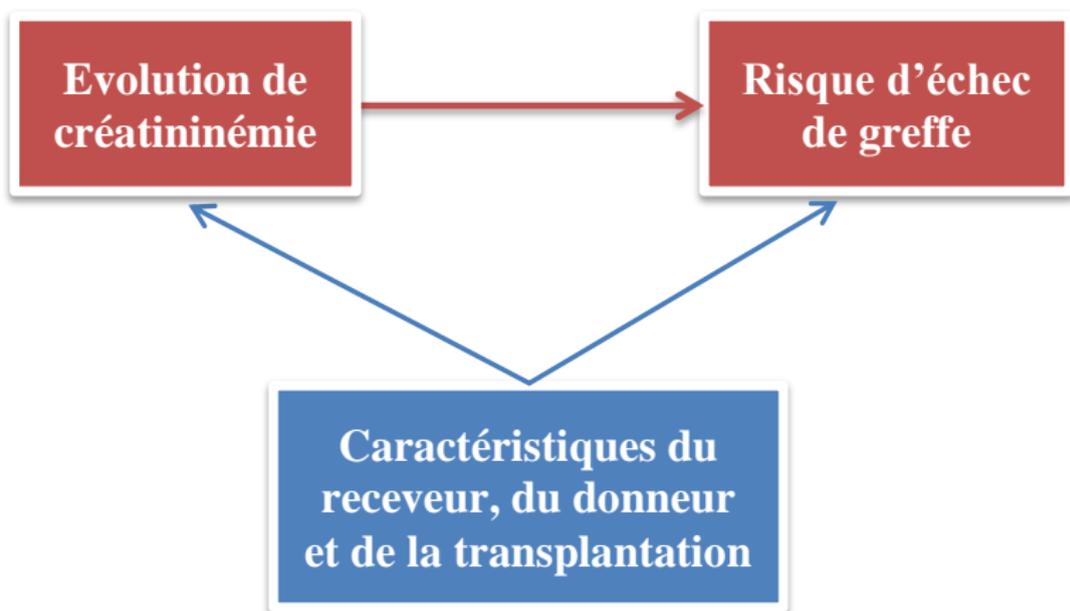
**Evolution de
créatininémie**



**Risque d'échec
de greffe**







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

Critères d'inclusion :

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

n = 2749

- **Caractéristiques du receveur**
(âge, sexe, IMC, maladie initiale, technique d'épuration, temps en dialyse avant la greffe, antécédents médicaux, nombre d'incompatibilités ABDR, immunisation anti-HLA)
- **Caractéristiques du donneur**
(âge, sexe, statut vital, créatininémie)
- **Caractéristiques relatives à la transplantation**
(année et centre de greffe, rang de greffe, temps d'ischémie froide)
- **Caractéristiques de la phase aiguë**
(retard au démarrage du greffon, rejet aigu, créatininémies à 3 et 6 mois)

Évolution de la créatininémie

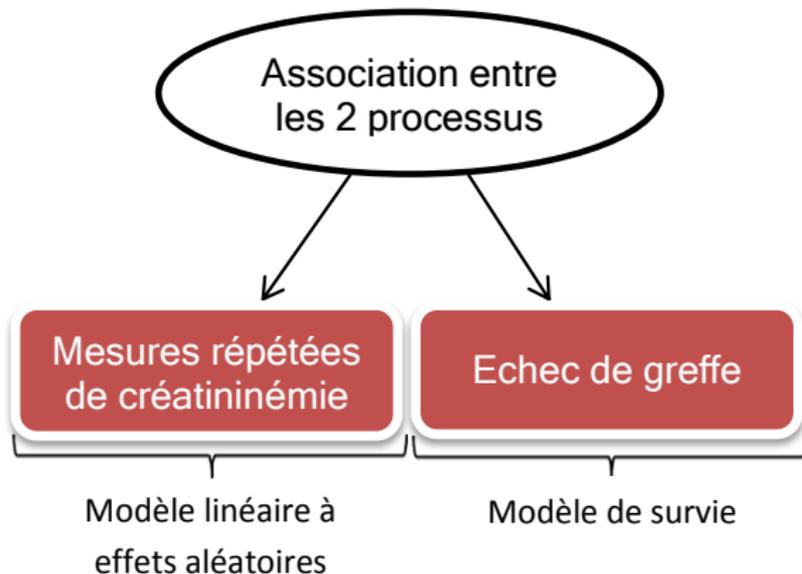
Mesures annuelles répétées de créatininémie au cours du suivi

- Niveau de créatininémie à un an post-greffe
- Détérioration du greffon : augmentation de la créatininémie au cours du temps

Échec de greffe

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

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



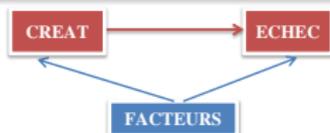
- Choix des facteurs d'ajustement spécifique à ce type de modèle

- Introduction
- Matériels
- Méthodes
- Résultats
- Discussion

Variables	Données manquantes	Patients étudiés (n=2749)
Age du receveur (années)	0	49.7 \pm 13.6
IMC du receveur (kg/m ²)	10	24.0 \pm 4.2
Age du donneur (années)	1	50.7 \pm 15.5
Créatininémie du donneur (μ mol/L)	25	89.9 \pm 52.8
Temps d'ischémie froide (heures)	10	17.8 \pm 9.8
Créatininémie à 3 mois (μ mol/L)	38	138.3 \pm 53.4
Créatininémie à 6 mois (μ mol/L)	75	136.6 \pm 53.2

Variables	Données manquantes	Patients étudiés (n=2749)
Receveur homme	0	1674 (60.9)
Seconde greffe	0	474 (17.2)
Technique de dialyse	3	
Greffe pré-emptive		342 (12.5)
Hémodialyse		2192 (79.8)
Dialyse péritonéale		212 (7.7))
Patient restés plus d'un an en dialyse	36	1948 (71.8)
Antécédents de diabète	0	319 (11.6)
Antécédents cardiovasculaires	0	933 (33.9)
Incompatibilités ABDR (4)	7	350 (12.8)
Immunisation anti-HLA classe I (+)	66	876 (32.6)
Immunisation anti-HLA classe II (+)	87	792 (29.8)
Donneur homme	8	1545 (56.4)
Statut du donneur	6	
Vivant		418 (15.2)
Décédé de cause vasculaire		1309 (47.7)
Décédé d'une autre cause		1016 (37.1)
Retard au démarrage du greffon	15	714 (26.1)
Survenue d'un épisode de rejet aigu	0	591 (21.5)

Modèle conjoint multivarié (n=2583 patients)

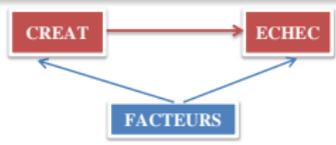


- Introduction
- Matériels
- Méthodes
- Résultats
- Discussion

Variables	Association sur				Risque d'	
	niveau à 1 an	détérioration			événement	
	coef	p-value	coef	p-value	HR	p-value
<i>Niveau de créatininémie ($\mu\text{mol/L}$, pour +25%)</i>					2.14	<0.0001
Sexe du receveur (homme vs femme)	1.07	<0.0001				
Age du donneur (pour + 10 ans)	1.04	0.0001				
Créatininémie à 3 mois (pour + 50 $\mu\text{mol/L}$)	1.07	0.0001				
Antécédents de diabète (oui vs non)			1.15	0.0001		
Temps d'ischémie froide (pour + 10 heures)			1.02	0.0267		
Créatininémie à 6 mois (pour + 50 $\mu\text{mol/L}$)	1.16	0.0001			0.78	0.0001
Age du receveur (pour + 10 ans)	0.98	0.0001	0.95	0.0001	1.35	0.0001
Immunsation anti-HLA classe I (+ vs -)			1.07	0.0008	1.46	0.0013
Épisode de rejet aigu < 1 an (oui vs non)	1.06	0.0001	0.95	0.0348	1.43	0.0017
Antécédents cardiovasculaires (oui vs non)					1.37	0.0016
Rang de la greffe (2 ^{ndes} vs 1 ^{ères})					1.41	0.0118

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

Modèle conjoint multivarié (n=2583 patients)

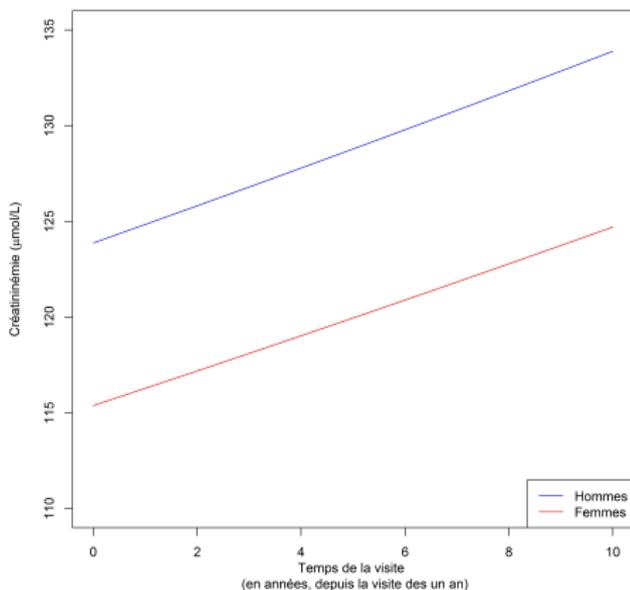


- Introduction
- Matériels
- Méthodes
- Résultats
- Discussion

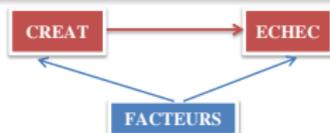
Variables	Association sur				Risque d'	
	niveau à 1 an		détérioration		événement	
	coef	p-value	coef	p-value	HR	p-value
<i>Niveau de créatininémie ($\mu\text{mol/L}$, pour +25%)</i>					2.14	<0.0001
Sexe du receveur (homme vs femme)	1.07	<0.0001				
Age du donneur (pour + 10 ans)	1.04	0.0001				
Créatininémie à 3 mois (pour + 50 $\mu\text{mol/L}$)	1.07	0.0001				
Antécédents de diabète (oui vs non)			1.15	0.0001		
Temps d'ischémie froide (pour + 10 heures)			1.02	0.0267		
Créatininémie à 6 mois (pour + 50 $\mu\text{mol/L}$)	1.16	0.0001			0.78	0.0001
Age du receveur (pour + 10 ans)	0.98	0.0001	0.95	0.0001	1.35	0.0001
Immunsation anti-HLA classe I (+ vs -)			1.07	0.0008	1.46	0.0013
Épisode de rejet aigu < 1 an (oui vs non)	1.06	0.0001	0.95	0.0348	1.43	0.0017
Antécédents cardiovasculaires (oui vs non)					1.37	0.0016
Rang de la greffe (2 ^{ndes} vs 1 ^{ères})					1.41	0.0118

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

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



Modèle conjoint multivarié (n=2583 patients)



- Introduction
- Matériels
- Méthodes
- Résultats
- Discussion

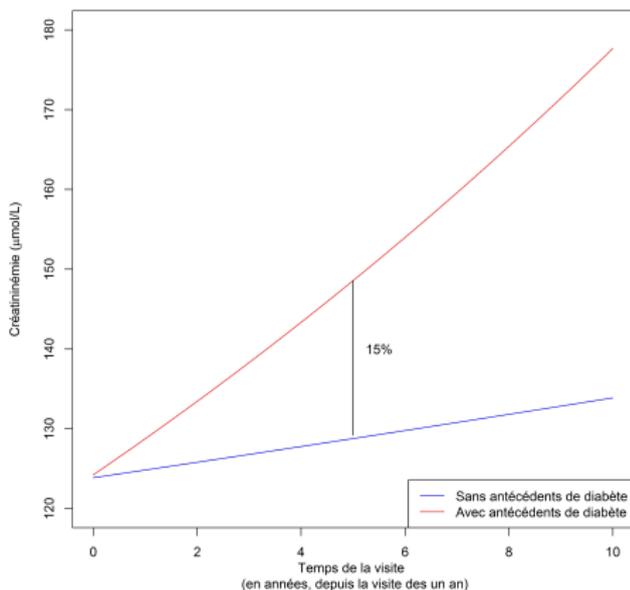
Variables	Association sur				Risque d'	
	niveau à 1 an coef	p-value	détérioration coef	p-value	HR	évènement p-value
<i>Niveau de créatininémie ($\mu\text{mol/L}$, pour +25%)</i>					2.14	<0.0001
Sexe du receveur (homme vs femme)	1.07	<0.0001				
Age du donneur (pour + 10 ans)	1.04	0.0001				
Créatininémie à 3 mois (pour + 50 $\mu\text{mol/L}$)	1.07	0.0001				
Antécédents de diabète (oui vs non)			1.15	0.0001		
Temps d'ischémie froide (pour + 10 heures)			1.02	0.0267		
Créatininémie à 6 mois (pour + 50 $\mu\text{mol/L}$)	1.16	0.0001			0.78	0.0001
Age du receveur (pour + 10 ans)	0.98	0.0001	0.95	0.0001	1.35	0.0001
Immunsation anti-HLA classe I (+ vs -)			1.07	0.0008	1.46	0.0013
Épisode de rejet aigu < 1 an (oui vs non)	1.06	0.0001	0.95	0.0348	1.43	0.0017
Antécédents cardiovasculaires (oui vs non)					1.37	0.0016
Rang de la greffe (2 ^{ndes} vs 1 ^{ères})					1.41	0.0118

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

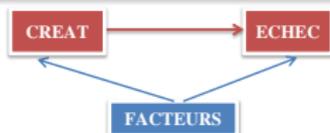
Résultats

Antécédents de diabète

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



Modèle conjoint multivarié (n=2583 patients)

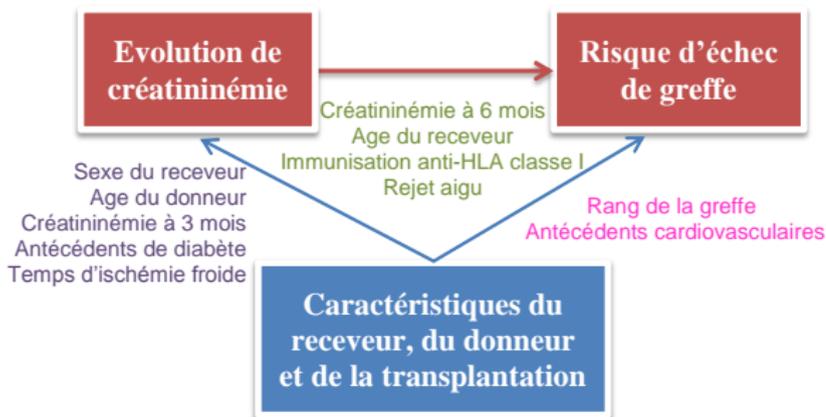


- Introduction
- Matériels
- Méthodes
- Résultats
- Discussion

Variables	Association sur				Risque d'	
	niveau à 1 an	détérioration			événement	
	coef	p-value	coef	p-value	HR	p-value
<i>Niveau de créatininémie ($\mu\text{mol/L}$, pour +25%)</i>					2.14	<0.0001
Sexe du receveur (homme vs femme)	1.07	<0.0001				
Age du donneur (pour + 10 ans)	1.04	0.0001				
Créatininémie à 3 mois (pour + 50 $\mu\text{mol/L}$)	1.07	0.0001				
Antécédents de diabète (oui vs non)			1.15	0.0001		
Temps d'ischémie froide (pour + 10 heures)			1.02	0.0267		
Créatininémie à 6 mois (pour + 50 $\mu\text{mol/L}$)	1.16	0.0001			0.78	0.0001
Age du receveur (pour + 10 ans)	0.98	0.0001	0.95	0.0001	1.35	0.0001
Immunsation anti-HLA classe I (+ vs -)			1.07	0.0008	1.46	0.0013
Épisode de rejet aigu < 1 an (oui vs non)	1.06	0.0001	0.95	0.0348	1.43	0.0017
Antécédents cardiovasculaires (oui vs non)					1.37	0.0016
Rang de la greffe (2 ^{ndes} vs 1 ^{ères})					1.41	0.0118

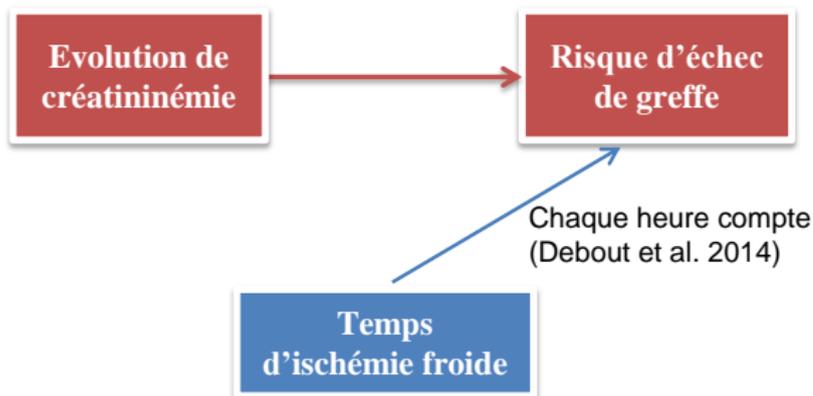
Coef : coefficients de proportionnalité ; HR : Hazard Ratio.
détérioration : écarts de créatininémie après 5 ans de suivi.

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

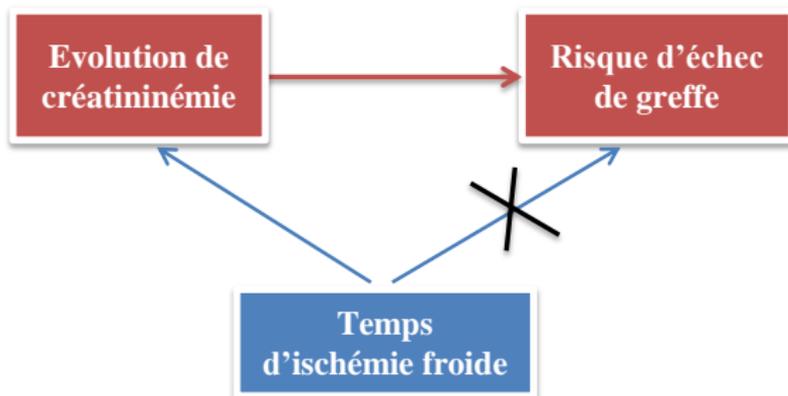


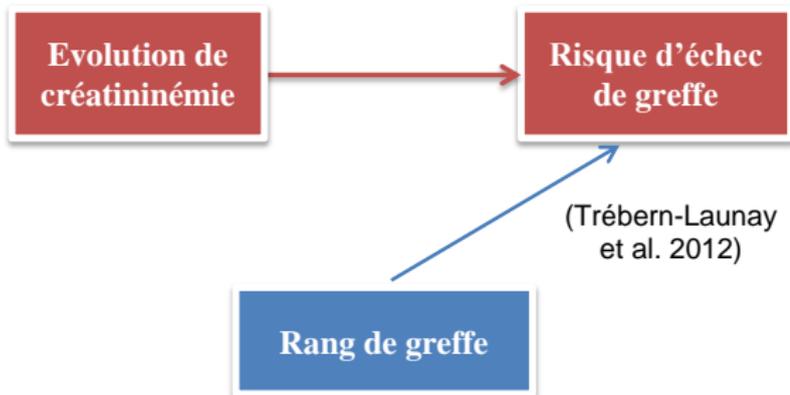
Discussion

exemple du temps d'ischémie froide

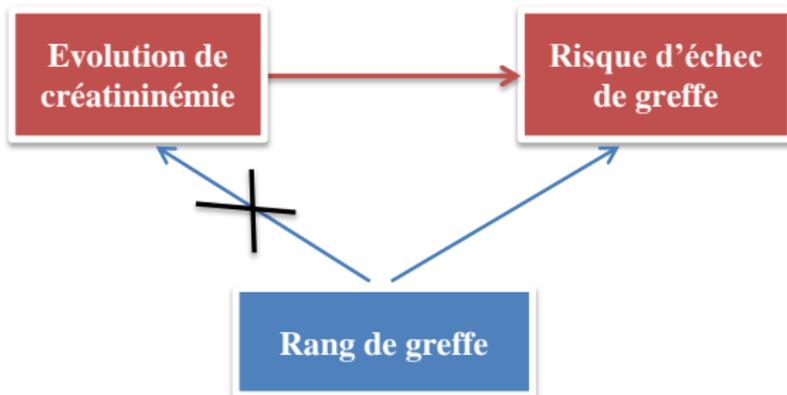


Effet indirect





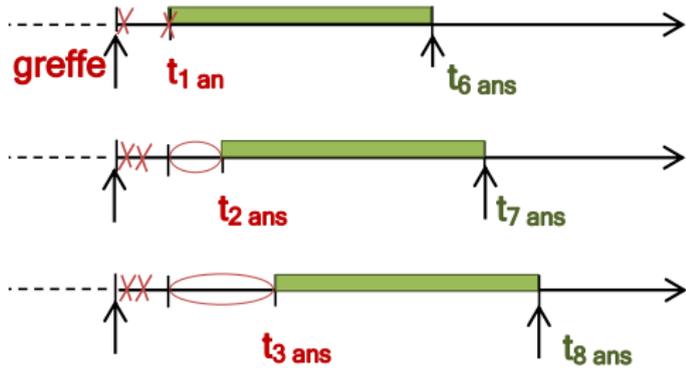
Effet direct



- Choix du marqueur de la fonction rénale
 - Créatininémie
 - MDRD, CKD-EPI, ...
- 👉 On retrouve les facteurs du calcul du eGFR dans la partie longitudinale du modèle conjoint
- Etude de la survie patient-greffon

- SCORE PRONOSTIQUE DYNAMIQUE

Prédiction du risque d'échec de greffe pour les 5 prochaines années



👉 Estimer les capacités pronostiques

Pascual M, Theruvath T, Kawai T, Tolckoff-Rubin N, Cosimi AB. **Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation.**

The New England journal of medicine. 2002 ;346(8) :580–590

Foucher Y, Daguin P, Akl A, Kessler M, Ladriere M, Legendre C, et al. **A clinical scoring system highly predictive of long-term kidney graft survival.**

Kidney International. 2010 ;78(12) :1288–94

Debout A, Foucher Y, Trébern-Launay K, Legendre C, Kreis H, Mourad G, et al. **Each additional hour of cold ischemia time significantly increases the risk of graft failure and mortality following renal transplantation.**

Kidney International. 2015 ;87(2) :343–349

Marcén R, Morales J, Fernández-Rodriguez A, Capdevila L, Pallardó L, Plaza J, et al. **Long-term graft function changes in kidney transplant recipients.**

NDT plus. 2010 ;3(Suppl_2) :ii2–ii8

Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA, in Renal Transplantation (PORT) Investigators PO. **The relationship between kidney function and long-term graft survival after kidney transplant.**

American journal of kidney diseases. 2011 ;57(3) :466–475

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

CRC Press ; 2012

Trébern-Launay K, Foucher Y, Giral M, Legendre C, Kreis H, Kessler M, et al. **Poor long-term outcome in second kidney transplantation : a delayed event.**

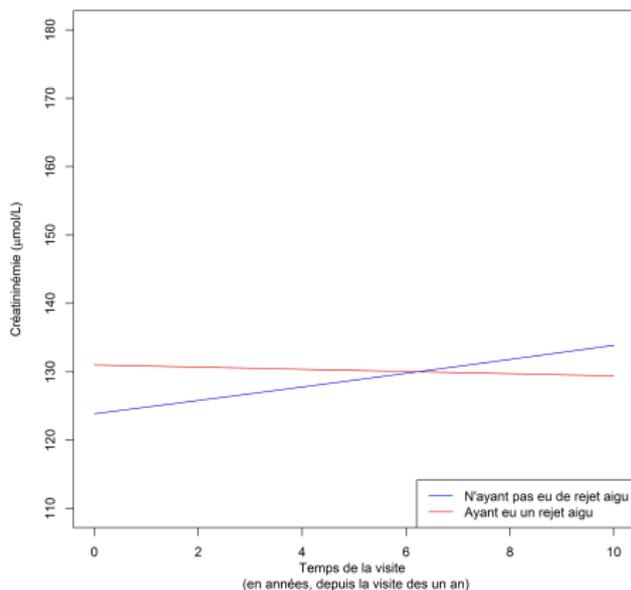
PLoS One. 2012 ;7(10)

Merci pour votre attention

Résultats

Rejet aigu sur la première année de greffe

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



- Créatininémie à 6 mois ↗ ⇒ créatininémie post greffe ↗
- Concernant le risque d'échec de greffe :

individu 2 plus à risque que individu 1

