



**HAL**  
open science

**Valeurs pronostique des marqueurs précoces de la  
fonction rénale sur la survie des greffons : étude  
rétrospective sur 754 patients transplantés rénaux entre  
2000 et 2010 au CHRU de Nancy**

Clément Mottola

► **To cite this version:**

Clément Mottola. Valeurs pronostique des marqueurs précoces de la fonction rénale sur la survie des greffons : étude rétrospective sur 754 patients transplantés rénaux entre 2000 et 2010 au CHRU de Nancy. Sciences du Vivant [q-bio]. 2016. hal-01932227

**HAL Id: hal-01932227**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932227v1>**

Submitted on 23 Nov 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

# **THÈSE**

pour obtenir le grade de

## **DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement dans le cadre du  
troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

**Clément MOTTOLA**

le 27 octobre 2016

**VALEUR PRONOSTIQUE DES MARQUEURS PRÉCOCES  
DE LA FONCTION RÉNALE SUR LA SURVIE DES  
GREFFONS:**

**ÉTUDE RÉTROSPECTIVE SUR 754 PATIENTS  
TRANSPLANTÉS RÉNAUX ENTRE 2000 ET 2010 AU CHRU  
DE NANCY**

Membres du jury :

Président :

Monsieur le Professeur FRIMAT Luc

Juges :

Monsieur le Professeur ESCHWEGE Pascal

Monsieur le Docteur BAUMANN Cédric

Madame le Professeur KESSLER Michèle

Madame le Docteur GIRERD Sophie



**Président de l'Université de Lorraine :**  
**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine**  
**Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyens**

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen  
Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

**Asseseurs :**

**Premier cycle :** Dr Guillaume GAUCHOTTE

**Deuxième cycle :** Pr Marie-Reine LOSSER

**Troisième cycle :** Pr Marc DEBOUVERIE

*Innovations pédagogiques :* Pr Bruno CHENUUEL

*Formation à la recherche :* Dr Nelly AGRINIER

*Animation de la recherche clinique :* Pr François ALLA

*Affaires juridiques et Relations extérieures :* Dr Frédérique CLAUDOT

*Vie Facultaire et SIDES :* Pr Laure JOLY

*Relations Grande Région :* Pr Thomas FUCHS-BUDER

*Etudiant :* M. Lucas SALVATI

**Chargés de mission**

*Bureau de docimologie :* Dr Guillaume VOGIN

*Commission de prospective facultaire :* Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

*Orthophonie :* Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

*PACES :* Dr Chantal KOHLER

*Plan Campus :* Pr Bruno LEHEUP

*International :* Pr Jacques HUBERT

=====

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER  
Professeur Henry COUDANE

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Jean AUQUE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY

Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE

Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL

Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY

Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE -

Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Alain GERARD -

Hubert GERARD

Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI - Philippe

HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER -

Jacques LACOSTE

Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques

LECLERE

Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Jean-Claude MARCHAL -

Pierre MATHIEU

Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN -

Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL  
- Jean PREVOT - Francis RAPHAEL  
Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel  
SCHMITT  
Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François  
STOLTZ  
Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT – Hervé VESPIGNANI - Colette  
VIDAILHET  
Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

### **1.1. PROFESSEURS ÉMÉRITES**

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Pierre BEY - Professeur Jean-Pierre  
CRANCE - Professeur Alain GERARD - Professeure Michèle KESSLER – Professeur François KOHLER  
Professeur Jacques LECLÈRE - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ  
Professeure Simone GILGENKRANTZ – Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Philippe HARTEMANN  
Professeur Alain LE FAOU - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur François  
PLENAT Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Paul VERT  
Professeur Michel VIDAILHET

=====

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

*(Disciplines du Conseil National des Universités)*

#### **42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

##### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

##### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)**

Professeur Christo CHRISTOV– Professeur Bernard FOLIGUET

##### **3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

#### **43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

##### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

##### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel  
CLAUDON Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER

#### **44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

##### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

##### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUUEL - Professeur François MARCHAL

##### **4<sup>ème</sup> sous-section : (Nutrition)**

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

#### **45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

##### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)**

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

##### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et Mycologie)**

Professeure Marie MACHOUART

##### **3<sup>ème</sup> sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)**

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

#### **46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

##### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Professeur François ALLA - Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

##### **3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)**

Professeur Henry COUDANE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)**  
Professeure Eliane ALBUSSON - Professeur Nicolas JAY

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Professeur Pierre FEUGIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT – Professeure Marie-Thérèse RUBIO

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence)**

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER  
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)**

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU - Professeur Patrick NETTER

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)**

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur Daniel MOLE - Professeur François SIRVEAUX

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT - Professeur Yves MARTINET

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**  
Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**  
Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**  
Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

### **53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)**  
Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY  
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**  
Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine générale)**  
Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

### **54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**  
Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET  
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**  
Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**  
Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**  
Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

### **55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**  
Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**  
Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD - Professeur Jean-Luc GEORGE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**  
Professeure Muriel BRIX

=====

## **1.2. PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**  
Professeur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**  
Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

## **PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

## **1.3. MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS**

### **HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)**

Docteure Chantal KOHLER

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Docteur Jean-Marie ESCANYE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Docteur Damien MANDRY - Docteur Pedro TEIXEIRA

#### **44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

#### **45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)**

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et mycologie)**

Docteure Anne DEBOURGOGNE

#### **46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

**2<sup>ème</sup> sous-section (Médecine et Santé au Travail)**

Docteure Isabelle THAON

**3<sup>ème</sup> sous-section (Médecine légale et droit de la santé)**

Docteur Laurent MARTRILLE

#### **47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS (*stagiaire*)

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN (*stagiaire*)

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Docteure Céline BONNET - Docteur Christophe PHILIPPE

#### **48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation ; Médecine d'urgence)**

Docteur Antoine KIMMOUN

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie)**

Docteur Nicolas GIRERD

#### **50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Docteure Anne-Christine RAT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

#### **51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)**

Docteur Fabrice VANHUYSE

#### **52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

#### **53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE**

## **GÉNÉRALE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine générale)**

Docteure Elisabeth STEYER

## **54<sup>ème</sup> Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)**

Docteure Isabelle KOSCINSKI

## **55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)**

Docteur Patrice GALLET

=====

### **1.4. MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

#### **5<sup>ème</sup> Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES**

Monsieur Vincent LHUILLIER

#### **7<sup>ème</sup> Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GÉNÉRALES**

Madame Christine DA SILVA-GENEST

#### **19<sup>ème</sup> Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE**

Madame Joëlle KIVITS

#### **60<sup>ème</sup> Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL**

Monsieur Alain DURAND

#### **64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA - Monsieur Pascal REBOUL

#### **65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY  
Madame Céline HUSELSTEIN - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

#### **66<sup>ème</sup> Section : PHYSIOLOGIE**

Monsieur Nguyen TRAN

=====

### **1.5. MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Arnaud MASSON – Docteur Cédric BERBE  
Docteur Jean-Michel MARTY

=====

### **1.6. DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)  
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*  
Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*  
Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume-Uni)*  
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)  
*Université de Wuhan (CHINE)*  
Professeur David ALPERS (2011)  
*Université de Washington (U.S.A)*  
Professeur Martin EXNER (2012)  
*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

## **REMERCIEMENTS**

## **A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE**

**Monsieur le Professeur Luc Frimat**  
Professeur de Néphrologie, CHU Nancy

Merci de me faire l'honneur de juger et présider cette thèse.  
Vous m'avez accueilli dans votre spécialité, encouragé et soutenu tout au long de mon cursus.  
J'ai apprécié et bénéficié de la richesse et de la qualité de votre enseignement tout au long de nos stages passés dans votre service  
Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect et l'assurance de ma sincère reconnaissance.

## **A MON MAITRE ET JUGE**

**Monsieur le Professeur Pascal Eschwege**  
Professeur en urologie, CHU Nancy

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail.

Merci d'apporter votre regard d'urologue à ce travail portant sur la transplantation rénale.

Veillez trouver dans cette thèse l'expression de mon plus grand respect, de ma sincère admiration et de ma gratitude.

## **A MON MAITRE ET JUGE**

### **Madame le Professeur Michèle Kessler**

Professeur de Néphrologie, CHU Nancy

Professeur émérite de l'Université de Lorraine, Officier de l'Ordre des Palmes Académiques, Chevalier National de l'Ordre du Mérite, Chevalier de la légion d'honneur.

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail.

L'étendue de vos connaissances et votre rigueur sont un exemple pour moi.

Veillez trouver dans cette thèse l'expression de mon plus profond respect, de mon admiration et de ma gratitude.

## **A MON JUGE**

**Monsieur le Docteur Cédric Baumann**

Maître de Conférences des Universités et Praticien Hospitalier en  
épidémiologie, CHU de Nancy

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail.

Je vous suis gré d'avoir pu vous rendre disponible pour assister à cette soutenance.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de ma gratitude et de mon respect.

## **A MON JUGE**

**Madame le Docteur Sophie Girerd**  
Praticien Hospitalier de Néphrologie, CHU de Nancy

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail.

Merci de m'avoir aidé et soutenu depuis le début de mon internat ainsi que de m'avoir apporté votre sens de la rigueur.

Je tiens également à vous remercier pour vos multiples conseils et pour toutes les heures passées à encadrer ce travail.

Veillez trouver dans cette thèse l'expression de mon plus grand respect, de ma sincère admiration et de ma gratitude.

À mon père, ces quelques lignes sont bien trop courtes pour exprimer ma gratitude pour tout ce que tu m'as apporté au cours de toutes ces années. Un très grand merci pour ton aide, au cours de cette dernière année, dans la réalisation de ces différents travaux.

À Alexia, dont j'ai la chance de partager la vie depuis bientôt 4 ans. Merci de m'avoir supporté tant bien que mal pendant cette dernière année.

À Anthony et Marc, mes "condisciples" comme dirait l'autre... que je cotoie (plus ou moins) régulièrement ces derniers mois mais que je n'oublie pas pour autant et avec qui j'ai passé d'excellents moments au cours de ces dernières années lorraines.

À mon compagnon de route néphrologique, Johan, qui m'a tant appris. Merci de m'avoir soutenu au cours de l'année qui s'est écoulée, riche en travaux universitaires... C'est avec un plaisir non dissimulé que je m'appête à continuer à apprendre à tes côtés pendant les deux années à venir.

PS: Ne change surtout pas de voiture, elle sera parfaite pour nos futurs déplacements professionnels.

À mes amis de fac: Nico, Bikette, Doud, LLP, Jean Rém. Bien que n'ayant pas la possibilité de vous voir aussi souvent que je le souhaiterais je ne vous oublie pas.

À mes vieux amis, Cyril, Pierrot, Bastien, Antoine, Olivier, Jimmy.

À tous mes co-internes du 11e, plus ou moins vieux, que j'ai pu côtoyer au cours de ces 4 années d'internat : Emilie, Benjamin, Ophélie, Arielle, Sophie, Perrine, Arnaud, Alexandra, Johan, Alice, Fleuria, Asma, Lucille, Nicolas, Clémence, Maël, Jean-Ba, Laurie-Mathilde, Cyril. Continuez à porter votre casquette avec le sourire !

À tous les gens que j'ai eu la joie de rencontrer à Nancy, Théophile, Clothilde, Margot, Xavier, Romain, Marc, Maxime, David, Mathieu... et à ceux que j'aurais pu oublier dans cette liste non exhaustive.

Aux médecins du service de néphrologie du CHU: Marc, Joëlle, Sophie, Nicolas, Pierre, Emmanuelle. Merci pour votre accueil et vos nombreux conseils au cours de ces années passées à travailler à vos côtés.

Une pensée particulière pour Ricket Delaveuve, qui m'a fait découvrir la réanimation à Thionville et qui a bien faillit me convaincre d'utiliser les diurétiques comme lui !

À l'ensemble des personnes travaillant dans les différents services que j'ai pu croiser au cours de mon internat.

À l'équipe de l'UNTR, qui m'a si chaleureusement accueilli pendant ces six derniers mois. J'ai pris énormément de plaisir à travailler en votre compagnie.

## SERMENT

« **A**u moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

## Liste des abréviations

ABM : Agence de BioMédecine

AUC : Area Under Curve

CKD-EPI : Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration

DFG : Débit Filtration Glomérulaire

DFGe : Débit Filtration Glomérulaire estimé

DIVAT : Données Informatisées et Validées en Transplantation

DSA : Donor specific antibodies

eGFR : Estimated Glomerular Filtration Rate

HAS : Haute Autorité de Santé

HLA : Human Leukocyte Antigen

HTA : Hypertension artérielle

HR : Hazard ratio

HSF : Hyalinose segmentaire et focale

IC : Intervalle de confiance

ICa : Insuffisance cardiaque

IDI : Integrated Discrimination Improvement

IMC : Indice de masse corporelle

IRC : Insuffisance rénale chronique

KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcomes

MIF : Mean Fluorescence Intensity ou Intensité moyenne de fluorescence

MDRD : Modification of Diet in Renal Disease

NRI : Net Reclassification Improvement

REIN : Réseau Épidémiologie Information Néphrologie

RRF : Reprise retardée de fonction

## Table des matières

<b>RESUME</b>	19
1. ÉTAT DE L'ART	20
1.1. Épidémiologie de l'insuffisance rénale chronique terminale	20
1.1.1. Quelques données sur l'Insuffisance rénale chronique terminale	20
1.1.2. La transplantation rénale : traitement de l'insuffisance rénale chronique terminale	20
1.2. Facteurs pronostiques de la survie des greffons	21
1.2.1. Facteurs pronostiques liés au donneur	22
1.2.2. Facteurs pronostiques liés au receveur	22
1.2.3. Fonction du greffon après transplantation	27
1.3. Fonction rénale et survie du greffon	30
1.3.1. Fonction rénale à 1 an et survie du greffon	30
1.3.2. Fonction rénale à 1 an et survie globale	32
1.3.3. Fonction rénale à 6 mois et survie du greffon	34
1.3.4. Fonction rénale à 3 mois et survie du greffon	35
1.3.5. Fonction rénale à 1 mois et survie du greffon	36
1.4. Intérêt du travail	37
2. ARTICLE	39
3. SYNTHÈSE	57
4. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	63
5. ANNEXES	69
<b>RÉSUMÉ</b>	91

**VALEUR PRONOSTIQUE DES MARQUEURS PRÉCOCES DE LA FONCTION  
RÉNALE SUR LA SURVIE DES GREFFONS : ÉTUDE RÉTROSPECTIVE SUR 754  
PATIENTS TRANSPLANTÉS RÉNAUX ENTRE 2000 ET 2010 AU CHRU DE  
NANCY**

**PRONOSTIC VALUE OF EARLY MARKERS OF THE RENAL FUNCTION ON THE  
GRAFT SURVIVAL: RETROSPECTIVE ON 754 PATIENTS KIDNEY  
TRANSPLANTED BETWEEN 2000 AND 2010 IN THE NANCY HOSPITAL.**

Mottola C, Girerd S, Frimat L: Département de Néphrologie, Hémodialyse, Transplantation, CHRU de Nancy, rue du Morvan 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy

Duarte K, Girerd N: Département du Centre d'Investigations Clinique (CIC), CHRU de Nancy, rue du Morvan 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy

Aarnink A: Département d'Immunologie clinique, CHRU de Nancy, rue du Morvan 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy

Auteur correspondant

C. Mottola : Département de Néphrologie, Hémodialyse, Transplantation , CHRU de Nancy, rue du Morvan 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy.

Mail : clement.mottola@gmail.com

Téléphone : 0383153533

Fax : 0383153163

**MOTS CLÉS** : Transplantation rénale, Débit de filtration glomérulaire, Survie greffon , Facteurs pronostiques

**KEY WORDS** : Kidney transplant, Glomerular filtration rate, Graft survival, Prognostic Factors

**Conflits d'intérêts** : aucun

## **RÉSUMÉ**

**OBJECTIF :** Évaluer la valeur prédictive du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) et de la protéinurie à 3 mois de la greffe sur la survie à long terme des greffons rénaux.

**MATÉRIELS ET MÉTHODES :** 754 patients ayant reçu une première greffe rénale entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2000 et le 31 Décembre 2010 au CHRU de Nancy ont été étudiés. Les valeurs de créatininémie et de protéinurie à 3, 6 et 12 mois de la greffe ont été recueillies. Les critères d'évaluation principaux étaient la perte du greffon censurée ou non sur les décès ainsi que le décès avant retour en dialyse. L'association entre la fonction rénale à 3 mois et ces variables a été analysée de manière multivariée en utilisant des modèles de Cox. La capacité de prédiction des marqueurs à 3 mois pour la survie des greffons et des patients a été comparée aux marqueurs classiquement utilisés (6 et 12 mois) par l'utilisation des méthodes de C-index et NRI.

**RÉSULTATS :** Le suivi moyen est de 8,3 ans. Un DFG estimé à 3 mois selon la formule MDRD  $< 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$  est associé à un risque augmenté de retour en dialyse (HR en analyse multivariée = 3,65 [2,0-6,65],  $p < 0,0001$ ), de même qu'un taux de protéinurie à 3 mois entre 0,5-1 g/jour (HR= 1,78 [1,06-2,98],  $p = 0,028$ ). Il n'y a pas d'association significative entre ces deux critères et la survie globale des patients. La fonction rénale à 12 mois était un meilleur facteur prédictif de la survie du greffon (C-index à 12 mois = 72,1 vs C-index à 3 mois = 67,1).

**CONCLUSION :** Le DFG estimé selon MDRD et la protéinurie à 3 mois de la transplantation sont associés à la survie des greffons à long terme.

## **1. ÉTAT DE L'ART**

### **1.1. Épidémiologie de l'insuffisance rénale chronique terminale**

#### **1.1.1. Quelques données sur l'Insuffisance rénale chronique terminale**

L'insuffisance rénale chronique terminale est définie par une altération de la fonction rénale nécessitant un traitement par épuration extra-rénale ou une transplantation. En 2014, 10 799 nouveaux patients ont débuté un traitement de suppléance soit une incidence globale de 163 personnes par millions d'habitants d'après le rapport annuel du registre Réseau Épidémiologie Information Néphrologie (REIN) 2014 (1).

En Lorraine, au cours de l'année 2013, 387 nouveaux patients ont débuté la dialyse et 7 ont bénéficié d'une transplantation rénale préemptive (1). Les principales néphropathies responsables d'une insuffisance rénale chronique (IRC), définie par un débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé inférieur à 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pendant au moins 3 mois, sont les néphropathies vasculaires (25,1%), la néphropathie diabétique (21,7%) et les glomérulopathies (11,2%). L'insuffisance rénale reste d'étiologie indéterminée dans 15,8% des cas.

#### **1.1.2. La transplantation rénale : traitement de l'insuffisance rénale chronique terminale**

La transplantation rénale est le traitement de choix de l'insuffisance rénale chronique terminale en terme de qualité de vie, de coût et de survie du patient, quel que soit l'âge du patient. (1-3)

D'après les données du registre REIN 2014, les patients greffés ont un taux de mortalité très inférieur à ceux des patients en dialyse. Ainsi, entre 60 et 69 ans, pour 1 000 patients dialysés en 2014, 144 sont décédés dans l'année. Pour 1 000 patients du même âge, porteurs d'un greffon rénal fonctionnel, 30 sont décédés dans l'année. (1)

Dans le rapport publié par la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2014 le coût annuel moyen de prise en charge d'un patient transplanté, après la première année de greffe, était sensiblement inférieur à celui d'un patient en dialyse péritonéale assistée ou hémodialysé en centre lourd (respectivement 14 000, 68 000 et 87 000 euros par an). (3)

Au 31/12/2014, 34 936 patients sont porteurs d'un greffon fonctionnel dont 9,6% issus d'un donneur vivant.

D'après le rapport de l'Agence de la Biomédecine, 15 470 patients sont sur la liste d'attente de greffe en 2014 pour « seulement » 3241 greffes réalisées. Malgré une augmentation du nombre de greffes effectuées chaque année (hausse de 5,3 % en 2014), nous sommes toujours confrontés à une pénurie de greffons d'où une difficulté d'accès à la greffe pour les patients en attente d'une transplantation rénale. Ceci est partiellement compensé par le nombre croissant de greffons issus de donneurs dit à « critères élargis »

Actuellement, les caractéristiques des donneurs et des receveurs évoluent. Il y a de plus en plus de greffons issus de ces « donneurs à critères élargis » définis comme les donneurs âgés d'au moins 60 ans et ceux ayant entre 50 et 59 ans avec au moins deux facteurs de risque associés parmi les trois suivants : un décès de cause vasculaire, un antécédent d'hypertension artérielle et une créatininémie supérieure à 1,50 mg/dl lors du prélèvement. En effet, un peu plus de la moitié des greffes (51,4%) avec donneur décédé en mort encéphalique sont issues de donneurs à critères élargis. Les receveurs sont également de plus en plus âgés et porteurs de plus de comorbidités à la greffe. Près de 25% des patients transplantés à partir de donneurs décédés ont plus de 65 ans (4).

Le pronostic à court et long terme des greffes réalisées à partir de donneur à critères élargis est moins bon que celles réalisées à partir de donneurs standards. Devant la proportion grandissante de ce type de donneur, la problématique de disposer de facteurs pronostiques fiables et facilement utilisables en pratique courante est d'autant plus importante de nos jours. Par ailleurs, les études déjà existantes sur le sujet ne portaient pas forcément sur le même type de population.

## **1.2. Facteurs pronostiques de la survie des greffons**

Dans l'étude récente de Gondos *et al*, la survie des greffons à 5 et 10 ans en Europe est respectivement de 77% et 56% (5).

De multiples facteurs ont été identifiés comme influençant la survie des greffons à long terme (4). Il existe un certain nombre de caractéristiques du donneur et du receveur, bien identifiées mais non modifiables, qui auront un impact à long terme sur la survie du greffon. D'autres facteurs influencent également la survie tels que le choix du traitement immunosuppresseur, la survenue d'une reprise retardée de fonction du greffon ou de la néphropathie d'allogreffe.

### **1.2.1. Facteurs pronostiques liés au donneur :**

La survie des greffons est différente selon qu'il s'agisse de greffes issues de donneurs vivants ou de donneurs décédés.

On observe une meilleure survie dans les greffes réalisées à partir de donneurs vivants (environ 16% des greffes réalisées en France en 2014), qui est expliquée par la préparation des donneurs (bilan pré-greffe, sujets sélectionnés), la diminution de la durée d'ischémie et un meilleur « matching » HLA du couple donneur-receveur. (4,6,7)

D'après les données du rapport de l'Agence de la Biomédecine, concernant l'ensemble de la cohorte de patients transplantés entre 1993-2013, la survie est significativement meilleure dans les greffes à partir de « donneur vivant » par rapport à celles effectuées à partir d'un « donneur décédé » avec respectivement un taux de survie de 77,4% et 61,6% ( $p < 0,001$ ).

Parmi les greffes à partir de donneurs décédés, on observe une meilleure survie du greffon à 5 ans pour les donneurs à critères standards comparativement aux donneurs à critères élargis (83,6% versus 68,5%) (8).

Dans l'étude d'Ojo *et al.* datant de 2001, la survie globale des patients et des greffons à 5 ans était moins bonne dans le groupe ayant reçu un greffon « marginal » (greffons de donneurs de plus de 55 ans, décédés d'un arrêt cardio-respiratoire, ayant une ischémie froide prolongée ou un antécédent d'hypertension artérielle) par rapport au groupe ayant reçu un greffon de donneur standard (9).

Pessione *et al.* utilisant les données rétrospectives de l'Agence de la Biomédecine portant sur 7209 greffes à partir de donneurs décédés entre 1996 et 2000, a mis en évidence par une analyse multivariée que les décès par accident vasculaire cérébral, un antécédent d'HTA et une créatininémie supérieure à 150  $\mu\text{mol/L}$  au prélèvement étaient associés de façon indépendante et significative à une diminution de la survie des greffons (10).

### **1.2.2. Facteurs pronostiques liés au receveur :**

#### 1.2.2.1. L'âge du receveur au moment de la transplantation :

Plusieurs études ont montré que l'âge du receveur au moment de la transplantation est corrélé à la survie des greffons (4-6).

En 2013, Knoll *et al.* (11) a constaté une meilleure survie du greffon dans le groupe de receveurs âgés de moins de 65 ans comparativement au groupe de receveurs âgés de 65 ans ou plus, avec une survie à 5 ans respectivement à 71,3% et 60,9%. La survie globale à

5 ans était également meilleure dans le groupe de receveurs de moins de 65 ans (80,1% versus 67,2 %). Les sujets âgés présentant notamment plus de complications infectieuses.

Malgré une survie inférieure à celle des receveurs plus jeunes, les patients de plus de 65 ans ayant reçu un greffon issu d'un donneur à critères élargis ont une survie significativement plus importante que les patients du même âge qui restent sur liste d'attente (11). Plus récemment, Jay *et al.* (12) a montré sur une analyse rétrospective du registre de greffe américain United Network of Organ Sharing (UNOS) que les patients transplantés âgés de plus de 60 ans (greffe préemptive et après mise en dialyse) recevant un greffon d'un donneur à critères élargis avaient une survie significativement plus élevée après un an de greffe que les patients du même âge restant sur liste d'attente de greffe. La survie globale à 1 et 3 ans était respectivement de 95 et 85 % pour les greffes préemptives, de 90 et 77 % pour les greffes non préemptives et de 92 et 72 % pour les patients restant sur liste d'attente.

On peut néanmoins noter que les sujets bénéficiant d'une greffe non préemptive avaient un risque de mortalité accru pendant la première année suivant la greffe par rapport à ceux restant sur liste d'attente (HR= 1.15, 95% CI=1.03-1.27). (12)

Le rapport de l'Agence de Biomédecine 2014 (4) montre également une corrélation entre la survie du greffon à 5 et 10 ans et l'âge du receveur (Annexe Figure 1). La survie du greffon à 5 et 10 ans dans le groupe de patients transplantés âgés de 18 à 60 ans était respectivement de 93,4 % et 85,2 % contre 81,9 % et 62,1 % dans le groupe de patients âgés de 61 à 70 ans. Cette différence s'accroît encore pour les receveurs de plus de 70 ans qui ont une survie du greffon à 5 et 10 ans de 73 % et 42,3 %.

Cette différence peut être en partie expliquée par l'appariement sur l'âge qui est généralement effectué en transplantation rénale, les receveurs âgés recevant des greffons issus de donneurs également âgés. L'attribution d'un greffon de sujet jeune souvent issu d'une greffe « donneur vivant », aboutit à de meilleurs résultats en terme de survie chez les patients âgés.

#### 1.2.2.2. Compatibilité HLA donneur-receveur :

L'importance de la compatibilité HLA entre le donneur et le receveur pour la survie du greffon dans les greffes réalisées à partir de donneurs décédés est une notion établie en transplantation rénale.

Récemment Foster *et al.* a montré à partir des données de l'US Data Renal System que le nombre d'incompatibilités HLA au sein du « couple » donneur-receveur est lié à la survie du greffon dans les greffes réalisées à partir de donneurs décédés (13).

D'autres études ont mis en évidence un lien entre le nombre d'incompatibilités HLA, entre le donneur et le receveur, et la survenue d'épisodes de rejets aigus dans les transplantations réalisées à partir de donneurs décédés. (14,15)

Ainsi Süsal *et al.* (14) a montré qu'une meilleure compatibilité HLA entre le donneur et le receveur est non seulement associée à une meilleure survie des greffons mais également à une diminution des doses d'immunosuppresseurs et à une plus faible incidence de complications telles que la survenue de lymphomes non Hodgkinien et la mortalité d'origine infectieuse. Cette moindre incidence des complications infectieuses est probablement liée à une diminution des traitements immunosuppresseurs.

Une étude internationale, réalisée à partir des données du registre « Collaborative Transplant Study », s'intéressait à 135 970 patients transplantés à partir de donneurs décédés entre 1985 et 2004 dans 345 centres de transplantation. Elle a mis en évidence un lien statistiquement significatif entre le nombre d'incompatibilités HLA donneur-receveur et la survie des greffons ( $p < 0,001$ ). La survenue d'épisode de rejets aigus était également associée au nombre d'incompatibilités HLA (16). La force de l'association diminuait, tout en restant significative, pour les greffes les plus récentes. Cette évolution pouvait s'expliquer par les progrès réalisés en terme d'immunosuppression.

### 1.2.2.3. Immunisation anti-HLA :

Chaque individu possède à la surface de la quasi-totalité de ses cellules nucléées des structures protéiques particulières appelées « antigène HLA » qui lui sont propres. La transmission des gènes HLA se fait sur le modèle Mendélien. Il existe 2 classes d'anticorps anti-HLA qui sont dirigées contre ces antigènes. Ils sont généralement la conséquence d'une immunisation induite principalement par les grossesses, les transfusions et les transplantations d'organes.

Les Donor Specific Antibodies (DSA) sont des anticorps dirigés contre les antigènes HLA du donneur présent sur le greffon. Le plus souvent ces anticorps apparaissent « de novo » après la greffe dans un délai variable mais il peut également exister des DSA dit « préformés ». Leur effet délétère sur la survie des greffons avec notamment la survenue de rejets hyperaigus dans les premières heures suivant la transplantation a été décrit dès le milieu des années 1960 par Terasaki (17) et Kissmeyer-Nielsen *et al.* (18).

Ces anticorps sont régulièrement dépistés chez les patients en attente de transplantation. La première méthode de détection, utilisée dès les années 1960, est celle dite par « lymphocytotoxicité ». De nouvelles méthodes de détection par cytométrie de flux avec la technologie « Luminex » sont récemment apparues.

L'impact des DSA préformés sur la survenue de rejets humoraux et la survie des greffons a été étudié par Mohan en 2012 (19). Dans cette méta-analyse s'intéressant à 1119 transplantés avec cross-match négatif, issus de 7 études rétrospectives menées en Europe et aux Etats-Unis, la présence de DSA préformés détectés par la technique Luminex multiplie par deux le risque de survenue d'un rejet humoral (risque relatif 1,98 ; 95% IC, 1,36 – 2,89;  $p < 0.001$ ). Elle augmentait également de 76% le risque de perte du greffon (risque relatif 1,76 ; 95% IC, 1,13 - 2.74;  $p=0,01$ ). Il s'agissait d'études rétrospectives incluant des patients greffés à partir de donneurs vivants et de donneurs décédés avec des protocoles d'immunosuppression variables.

L'intensité des DSA semble également avoir une importance sur le risque de survenue de rejet humoral. En 2010, en utilisant la technique Luminex, Lefaucheur *et al.* (20) a montré qu'une forte intensité de DSA, définie par un seuil d'intensité de fluorescence moyenne (MIF) supérieure à 3000 unités, multiplie par 100 le risque de développer un rejet humoral par rapport à une MIF inférieure à 465 unités.

Dernièrement, Zheng *et al.* (21) a étudié la survenue de DSA, l'incidence de rejet et la survie des greffons sur une cohorte de 305 patients bénéficiant d'une première greffe rénale. Sur les 66 patients (21%) présentant des anticorps anti HLA, 6 patients ont développé des DSA *de novo* et sur ces 6 patients, 5 (83,3%) ont présenté un rejet aigu contre 11 patients sur 60 (18,3 %) dans le groupe ayant des anticorps anti-HLA mais sans DSA. La survie du greffon était également moins bonne après survenue d'un rejet dans le groupe de patients ayant des DSA.

La littérature médicale semble donc unanime sur le caractère délétère de l'immunisation anti-HLA sur la survenue d'épisode de rejet humoral et sur la survie des greffons. Les résultats des transplantations rénales réalisées chez des receveurs dits « immunisés » sont globalement moins bons que ceux des greffes réalisées chez des receveurs non immunisés. Ceci peut expliquer, en partie, pourquoi nous observons de moins bons résultats lors des 2e et 3e greffes, les receveurs étant généralement hyperimmunisés suite à leur première transplantation. (6)

#### 1.2.2.4. La récurrence de la néphropathie initiale :

La récurrence de la néphropathie initiale représente la troisième cause de perte du greffon après 10 ans de transplantation (22).

Le risque de perte du greffon lié à la récurrence augmente avec le temps (0,6 % la première année post-transplantation à 8,4 % à 10 ans) (22). La récurrence est principalement observée dans les maladies métaboliques (diabète) et les glomérulonéphrites avec une fréquence qui reste très variable selon la néphropathie initiale. L'impact de la récurrence sur le greffon semble également très variable selon les maladies. Certaines, comme la hyalinose segmentaire et focale (HSF) sont de mauvais pronostic pour la survie du greffon (6), alors que la récurrence d'une néphropathie à IgA peut être uniquement histologique sans expression clinique.

Cependant, la prévalence du taux de récurrence pour chaque néphropathie reste difficile à estimer puisqu'elle dépend en partie de la réalisation de biopsies systématiques, variable selon les pratiques de chaque centre de transplantation. Certaines maladies rénales, comme la néphropathie à IgA, peuvent récidiver sur le greffon de manière totalement asymptomatique sur le plan clinique et ne pourront être diagnostiquées qu'en cas de réalisation de biopsies systématiques. Cela peut expliquer pourquoi on observe de grandes différences sur le taux de récurrence de la néphropathie à IgA, qui varie de 20 à 60 %, selon les séries de patients étudiées. (23-25)

Dans une étude rétrospective s'intéressant à 443 patients, où toutes les récurrences étaient diagnostiquées par une biopsie, Pascual *et al.* (26) a montré que la récurrence de la néphropathie initiale sur le greffon augmente non seulement le risque de perte du greffon (HR 2,36 ; 1,28-4,32 ;  $p = 0,0056$ ) mais aussi le risque de décès (HR 3,76 ; 1,37-10,35 ;  $p = 0,01$ ). Les patients inclus dans cette étude présentaient des néphropathies initiales très diverses (néphropathie lupique, néphropathie à IgA, Syndrome Hémolytique et Urémique (SHU), hyalinose segmentaire et focale (HSF), glomérulonéphrite extra-membraneuse...)

#### 1.2.2.5. Épuration extra-rénale avant transplantation :

Le recours à une technique d'épuration extra-rénale avant la greffe influence le devenir des patients transplantés. L'impact de ce facteur a notamment été décrit au début des années 2000 dans la revue de la littérature de Meier-Kriesche *et al.* (27) qui a montré que la transplantation rénale préemptive, c'est à dire avant l'initiation d'une technique d'épuration extra-rénale, améliore significativement la survie globale des patients et du greffon.

Meier-Kriesche *et al.* (28), s'intéressant à 73 103 premières greffes réalisées à partir de donneurs vivants ou décédés aux États-Unis entre 1988 et 1997, a montré que la durée de dialyse avant la greffe était un facteur de risque de perte du greffon et de décès après transplantation.

Plus récemment, une étude parue en 2015 (29) réalisée à partir des données françaises du registre CRISTAL a montré une amélioration significative de la survie des greffons et des patients dans les greffes préemptives. Elle comparait un groupe de patients greffés pour la première fois de façon préemptive à un autre groupe de patients ayant reçu une première greffe non préemptive entre 2002 et 2012. La durée moyenne de suivi était de 4,9 +/- 3,2 ans. En analyse multivariée, après ajustement sur divers facteurs potentiels de confusion (sexe et âge du receveur, néphropathie initiale, caractéristiques du donneur, nombre d'incompatibilités HLA et durée d'ischémie froide), le risque d'échec de la greffe, après la première année, était près de deux fois moins important dans le groupe « greffe préemptive » (HR 0,51 IC 95% : 0,45-0,59). Ce bénéfice étant notamment plus important dans les greffes réalisées à partir de donneurs vivants.

Cependant, dans une étude française multicentrique analysant 1585 patients ayant bénéficié d'une première transplantation rénale à partir d'un donneur décédé entre 2000 et 2004, dont 7,4% de manière préemptive, Kessler *et al.* n'a pas retrouvé d'association statistiquement significative entre les greffes préemptives ou la durée de dialyse avant transplantation et la survie des patients et des greffons (30).

### **1.2.3. Fonction du greffon après transplantation :**

#### **1.2.3.1. La reprise retardée de fonction du greffon (RRF)**

La reprise retardée de fonction (RRF) du greffon est la traduction clinique de lésions d'ischémie-reperfusion présentes au niveau du greffon dont les mécanismes physiopathologiques restent complexes. Ceci aboutit à une grande hétérogénéité dans la définition de la RRF, Yarlagadda *et al.* (31) ayant recensé dans la littérature pas moins de 18 définitions différentes basées par exemple sur la diurèse, la réduction de la créatininémie, l'analyse de biomarqueurs urinaires. Du fait de ce grand nombre de définitions, l'incidence de la RRF est très variable dans la littérature.

Actuellement la définition communément utilisée définit la RRF comme la nécessité d'avoir recours à au moins une séance de dialyse dans les 7 jours suivant la transplantation.

Cependant cette définition peut avoir quelques inconvénients, les critères de dialyse en urgence sont cliniques (surcharge hydrosodée, anurie) et biologiques (hyperkaliémie, taux d'urée, acidose métabolique). L'évaluation de la gravité d'une hyperhydratation extracellulaire peut être subjective et donc variable selon les praticiens. Le recours à la dialyse peut également être plus ou moins précoce selon le degré de fonction rénale résiduelle du receveur, ce qui est notamment le cas dans les greffes préemptives.

Les facteurs participant à la survenue d'une reprise retardée de fonction du greffon sont liés aux caractéristiques des donneurs et des receveurs. Dans une étude basée sur les greffes réalisées aux États-Unis entre 2000 et 2004, Cohen *et al* (32) a mis en évidence une plus forte incidence de la RRF dans les greffes issues de donneurs décédés à critères élargis (33%) par rapport aux donneurs standards (21%). On peut noter que l'incidence de la RRF augmente jusqu'à 55% en cas de donneurs à critères élargis prélevés après arrêt cardiaque. Ceci souligne que les lésions d'ischémie sont souvent au premier plan pour expliquer la nécessité d'avoir recours à la dialyse dans les premiers jours suivant la greffe.

La durée d'ischémie froide a également un rôle dans la survenue du retard de reprise de fonction du greffon. Kayler *et al* (33) a étudié l'impact de la durée d'ischémie froide sur la survenue de RRF chez des patients transplantés (n=14 230) aux États-Unis, entre 1995 et 2009, à partir de donneurs à critères élargis. Les auteurs se sont intéressés au devenir des greffons issus d'un même donneur avec des durées d'ischémie froide différentes et greffés à 2 receveurs différents (les paires avec la même durée d'ischémie ayant été exclues de l'analyse). Une durée importante d'ischémie froide était significativement associée à la survenue de la RRF mais sans que cela n'ait d'impact sur la survie du greffon à long terme.

Les caractéristiques du receveur sont également des facteurs qui interviennent dans la reprise retardée de fonction. Dans une étude rétrospective s'intéressant à 5382 greffes réalisées aux États-Unis, certaines caractéristiques du receveur telles que le sexe masculin, l'origine Afro-Américaine, l'obésité, un antécédent de diabète, la durée de dialyse avant transplantation ou un taux de PRA (Panel Reactive Antibodies) supérieur à 10 % ainsi que le nombre d'incompatibilités HLA entre le donneur et le receveur étaient significativement associés à un risque plus important de survenue de reprise retardée de fonction (34).

À court terme, les conséquences d'une reprise retardée de fonction sont le besoin de recourir à la dialyse en post-opératoire avec une morbidité accrue, une augmentation de la durée d'hospitalisation et donc un coût plus élevé (35).

À plus long terme, la reprise retardée de fonction est responsable d'une moins bonne survie du greffon mais également d'un risque accru de rejet aigu et chronique. Dans une méta-analyse (36) regroupant 151 594 patients transplantés à partir de donneurs vivants ou décédés, le risque relatif de rejet aigu était calculé à 1,38 pour les sujets ayant présenté un

retard de reprise de fonction (IC 95% 1,29-1,47). Ces patients avaient également un risque de perte du greffon augmenté de 41%, après 3 ans de suivi, par rapport aux receveurs avec reprise immédiate de fonction (RR 1,41 95% IC 1,27-1,56).

En France, sur la cohorte de patients transplantés entre 1993 et 2011, la reprise retardée de fonction est observée pour 9,2% des greffes à partir de donneurs vivants, 24,6% des greffes à partir de donneurs décédés standards, 33,2% des greffes à partir de donneurs décédés à critères élargis et 78,7% des greffes à partir de donneurs décédés après arrêt cardiaque (37).

#### 1.2.3.2. Protéinurie :

La présence d'une protéinurie chez les patients greffés est depuis longtemps reconnue comme un facteur de mauvais pronostic de la survie du greffon (38).

Elle peut être liée à différents facteurs tels que des lésions du greffon préexistantes à la greffe dues aux caractéristiques du donneur, à une récurrence de la néphropathie initiale, à la néphropathie d'allogreffe ou à la survenue d'un rejet aigu ainsi qu'à certains traitements immunosuppresseurs comme les inhibiteurs de mTor.

Une protéinurie de faible débit peut être observée dans les premiers mois suivant la transplantation pouvant être liée aux lésions propres du donneur, à l'ischémie-reperfusion et à certains immunosuppresseurs. Dans une étude française rétrospective parue en 2004 (39) s'intéressant à 484 greffés, la présence d'une protéinurie précoce était associée au pronostic à long terme de la survie du greffon. Une protéinurie à 1 et 3 mois de la greffe était un facteur indépendant de mauvais pronostic de la survie rénale (pour 0.1 g/24 h, hazard ratio (HR) = 1.07 et 1.15,  $p < 0.0001$ ). Par ailleurs, la réduction du niveau de protéinurie était associée à une amélioration de la survie rénale.

Dans une revue de la littérature (40) publiée en 2013 étudiant l'impact de la protéinurie sur la survie du greffon, Halimi *et al.* a montré que la présence d'une protéinurie chez les patients transplantés, indépendamment de son importance et de son délai de survenue, est un facteur pronostique péjoratif de la survie du greffon et des patients. Ceci ayant été mis en évidence quels que soient le débit et le type de protéinurie (albuminurie et protéinurie de bas poids moléculaire).

### **1.3. Fonction rénale et survie du greffon**

De nombreuses études ont démontré que l'évaluation de la fonction rénale à court terme par le dosage de la créatininémie et l'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) était prédictive de la survie du greffon à long terme (6).

Le délai choisi pour l'évaluation de la fonction rénale est très variable selon les études. Il est néanmoins généralement compris dans la première année suivant la greffe. Nous retrouvons dans la littérature des études se basant sur l'évaluation de la fonction rénale à 1, 3, 6 et 12 mois après la transplantation et quelquefois sur la variation de la créatininémie au cours de la première année de greffe. Les conclusions de ces études tendent à penser que meilleure est la fonction rénale en post-greffe immédiate plus longue est la survie du greffon à long terme (6).

#### **1.3.1. Fonction rénale à 1 an et survie du greffon :**

Dans une revue de la littérature publiée en 2014, Smith-Palmer *et al.* (41) notait que l'altération de la fonction rénale à 1 an de la transplantation était associée à une moins bonne survie à long terme du greffon.

Hariharan *et al.* (42) a mis en évidence que l'évaluation de la fonction rénale à 1 an, par le dosage de la créatininémie, était un facteur prédictif de la survie du greffon à long terme. Dans cette étude incluant 105 742 patients transplantés, à partir de donneurs décédés ou vivants, aux États-Unis entre 1988 et 1998 avec un suivi minimum de 2 ans les sujets étaient répartis en différents groupes selon la valeur de la créatininémie à 1 an et la variation de celle-ci entre 6 mois et 1 an. En utilisant la méthode de Kaplan-Meier, chez les receveurs d'un greffon issu d'un donneur décédé une créatininémie supérieure à 15 mg/L à un an de la greffe et une augmentation de la créatininémie entre 6 mois et un an d'au moins 3 mg/L étaient associés à une diminution de la survie du greffon à 5 ans. La valeur de créatininémie à 1 an ainsi que la variation de ce dosage entre 6 mois et 1 an étaient des facteurs prédictifs statistiquement significatifs de la survie du greffon. Les facteurs pouvant modifier, indépendamment de la fonction rénale, les valeurs de la créatininémie tels que la masse musculaire, l'âge et le sexe du receveur étaient inclus dans l'analyse statistique. Une durée d'ischémie froide longue (supérieure à 24 heures) était plus fréquemment observée chez les sujets ayant une créatininémie à 1 an de la greffe supérieure ou égale à 15 mg/L. Une reprise retardée de fonction et la survenue d'un épisode de rejet aigu dans la première année de greffe étaient également plus fréquents chez ces patients.

Dans une étude chinoise regroupant 1062 patients transplantés entre 1992 et 2003

avec une suivi moyen de 94,4 mois (12,4-192 mois), Wu *et al.* (43) a montré qu'un DFG estimé par l'équation MDRD inférieur à 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup> à 1 an de la greffe était un facteur de mauvais pronostic de la survie du greffon censurée ou non sur les décès, comparativement aux groupes de patients avec un DFG entre 45 et 80 ml/min/1,73m<sup>2</sup> ou supérieur à 80 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (p< 0,001). Les auteurs se sont également intéressés au pouvoir prédictif de la variation du DFGe entre 3 et 12 mois: une diminution du DFGe de plus de 2 ml/min/mois était associée à une diminution de la survie du greffon, censurée ou non sur les décès, comparativement aux groupes de patients ayant une diminution de moins de 2 ml/min/mois (p< 0,05). Des analyses de survie multivariées, combinant un seuil de DFGe à 1 an à 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup> et un seuil de pente de DFGe entre 3 et 12 mois fixé à -2 ml/min/mois ont également été réalisées. Elles ont montré que chez les patients présentant un DFGe à 1 an inférieur à 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, une aggravation du DFGe de plus de 2 ml/min/mois augmente le risque de perte du greffon (HR=2.645 [IC 1.623– 4.310]; p = 0.000 pour DFGe < 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, HR= 7.438 [IC 4.433–12.478]; p = 0.000 après combinaison à une pente < -2 ml/min/mois entre 3 et 12 mois). Chez les patients ayant un DFGe à 1 an supérieur à 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, la pente de DFG n'avait pas d'influence sur la survie du greffon.

La valeur de la créatininémie à 1 an mais aussi la variation de celle-ci au cours de la première année de greffe ont donc un intérêt pronostique sur la survie du greffon à long terme.

Ce lien a également été démontré dans des études plus récentes. Kasiske *et al.* (44) a montré que le DFG à 1 an, estimé selon la formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), était fortement associé au risque d'échec de la greffe, à la survie du greffon censurée sur le décès et au risque de décès avec un greffon fonctionnel. Dans cette analyse rétrospective réalisée sur 13 671 transplantés rénaux à partir de donneurs vivants ou décédés (greffés entre 1990 et 2007), les patients ayant une altération de la fonction du greffon, définie par un DFG à 1 an inférieur à 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, avaient un risque significativement plus important d'échec de la greffe (retour en dialyse ou décès) en comparaison aux autres sujets. Cette association était d'autant plus importante que l'altération de la fonction rénale était marquée avec un risque relatif respectivement à 1,12 (95% IC 1,01-1,24; p = 0,04), 1,5 (95% IC 1,35-1,66 ; p < 0,001), 2,86 (95% IC 2,53-3,22 ; p < 0,001) et 13,2 (IC 95% 10,7-16,4; p < 0,001) pour un DFG entre 45-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 30 et 44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 15-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et inférieur à 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

On peut noter que cette relation entre DFG à 1 an et survie du greffon est encore plus forte après censure des patients décédés avant retour en dialyse. Le groupe de patients

ayant un DFG à 1 an situé entre 15 et 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> avait un risque relatif à 4,63 (3,95-5,44) pour la survie du greffon après censure au décès.

Cette étude s'intéressait également à la variation de la valeur de créatininémie entre 3 et 12 mois qui semblait elle aussi prédictive de l'échec de la greffe.

Dans une étude publiée en 2012 par Schnitzler *et al.* (45), la fonction rénale à 1 an évaluée par le DFG estimé selon l'équation MDRD était un facteur prédictif de la survie du greffon à long terme qu'il soit issu de donneurs standards ou de donneurs à critères élargis ( $p < 0,0001$ ). L'analyse réalisée à partir des données du registre américain de transplantation (USRDS) intéressait 87 575 patients transplantés entre 1995 et 2004 avec un suivi médian de 5,4 ans. En analyse multivariée par régression de Cox et en comparaison aux patients ayant un DFG estimé supérieur ou égal à 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, le risque de perte du greffon était augmenté dès lors que le DFG devenait inférieur à 55 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Ce risque était augmenté de 67 % (aHR 1,67 ; 95% IC 1,59-1,76) chez les receveurs d'un greffon standard ayant un DFG estimé à 35 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et de 69 % (aHR 1,69; 95% CI 1,57-1,82) chez les receveurs d'un greffon issu de donneurs à critères élargis. Ici encore le risque de perte de greffon était d'autant plus important que le DFG à 1 an était bas.

On peut noter que l'impact délétère de l'altération de la fonction rénale sur la survie à long terme du greffon est particulièrement important pour des valeurs de DFG inférieures à 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> à 1 an (40). Cependant l'intensité de ce lien reste très variable selon les études. Par exemple, dans l'étude de Rempert *et al.* (46), les sujets ayant un DFG entre 30 et 59 ml/min/1,73m<sup>2</sup> à 1 an ont un risque relatif de perte du greffon de 1,50 en comparaison aux sujets ayant un DFG à 1 an supérieur ou égal à 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

Il est évidemment complexe, sur un plan méthodologique, de comparer les résultats de différentes études ayant été réalisées dans des conditions différentes mais cela nous permet d'illustrer la grande variabilité des résultats retrouvés dans la littérature.

### **1.3.2. Fonction rénale à 1 an et survie globale :**

La littérature médicale s'est également intéressée à un éventuel lien entre la fonction rénale 1 an après la greffe et la survie globale des patients transplantés.

Dans une étude rétrospective publiée en 2011 incluant 13 671 patients transplantés rénaux, Kasiske *et al.* (44) semblait montrer un lien statistique entre le DFG à 1 an estimé par l'équation MDRD et la mortalité à 10 ans. En comparaison à un « groupe référence » de patients avec un DFG entre 60 et 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, les patients ayant un DFG inférieur à 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> avaient un risque plus élevé de survenue d'un décès avec greffon

fonctionnel (HR 1,58; IC 1,30-1,91;  $p < 0,001$ ). Cette association statistique s'accroissait avec la diminution du DFG. En effet, l'HR augmentait à 2,8 dans le groupe de patients ayant un DFG inférieur à 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (HR 2,80; IC 1,51-5,17 ;  $p = 0,001$ ).

D'autres analyses rétrospectives ont également mis en évidence un lien statistiquement significatif entre la fonction rénale à 1 an et la survie globale des patients transplantés. Schnitzler *et al.* (47) a montré sur une cohorte de 38 015 sujets transplantés que l'altération de la fonction du greffon à 1 an défini par un DFG (estimé par l'équation MDRD) inférieur à 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> était associé à une diminution de la survie globale des patients. En comparaison aux patients avec un DFG supérieur ou égal à 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ceux ayant un DFG inférieur à 45 présentaient un plus grand risque de décès dans les sept premières années de greffe. Le risque relatif de mortalité entre la 4<sup>ème</sup> et la 7<sup>ème</sup> année de greffe était augmenté de 84 % (aHR 1,84 ;  $p < 0,0001$ ) chez les sujets ayant un DFG à 1 an compris entre 15 et 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> par rapport aux sujet ayant DFG d'au moins 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Les auteurs de ces études ont évoqué comme principale limite le caractère rétrospectif de ces analyses.

Remport *et al.* (46) a mené une étude prospective incluant 985 patients transplantés à partir de donneurs décédés avec un suivi médian de 58 mois. En analyse multivariée (ajustée sur l'âge et le sexe du receveur, la présence d'un antécédent de diabète ou d'hypertension artérielle, la durée de dialyse avant la greffe, l'albuminémie, le taux d'hémoglobine), les patients ayant un DFG à 1 an estimé par MDRD inférieur à 30ml/min/1,73 m<sup>2</sup> avaient un risque de mortalité significativement augmenté par rapport à ceux ayant un DFG supérieur ou égal à 60 (HR 2,67; 95 % IC 1,494-4,802;  $p = 0,001$ ). Par ailleurs, pour chaque diminution du DFG de 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, le risque de mortalité était augmenté de 1,271 (HR 1,27 ; 95% IC 1,12-1,44 ;  $p < 0,001$ ).

Cette « surmortalité » des patients transplantés chez qui il persiste une insuffisance rénale malgré la greffe peut être expliquée, au moins en partie, par une plus grande mortalité d'origine cardiovasculaire comme cela est observé dans la population de patients ayant une insuffisance rénale chronique mais non transplantés (48). Dans cette méta-analyse, une altération du DFG estimé par l'équation MDRD augmente le risque de mortalité toutes causes confondues et d'origine cardio-vasculaire. Ce risque augmente avec la sévérité de l'insuffisance rénale. En comparaison à un groupe référence avec un DFG estimé à 95 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> les patients ayant un DFG inférieur à 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et à 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (stade terminal de l'insuffisance rénale) ont respectivement un risque multiplié par 2 et 3 de mortalité de causes cardio-vasculaires.

La fonction rénale à 1 an semble également prédictive de la mortalité d'origine cardio-vasculaire. Meier-Kriesche *et al.* (49) a étudié dans une analyse rétrospective réalisée à partir du registre américain USRDS ce lien chez 58 900 patients transplantés pour la première fois entre 1988 et 1998. Les sujets étaient répartis en 7 groupes selon la valeur de la créatinine à 1 an de la greffe. En analyse multivariée après ajustement à différentes variables (âge et sexe du donneur et du receveur, néphropathie initiale, durée de dialyse avant transplantation, année de la greffe, immunosuppression, survenue d'une RRF), une créatininémie supérieure ou égale à 15 mg/L à 1 an était significativement associée à une majoration du risque de décès d'origine cardio-vasculaire (RR 1,19, IC 95% 1,02-1,39 p < 0,025). La force de cette association était d'autant plus forte que la valeur de la créatininémie à 1 an augmentait. Le risque relatif s'élevait à 2,26 (IC 95% 1,85-2,75, p < 0,001) lorsque la créatininémie se situait entre 26 et 40 mg/L.

### **1.3.3. Fonction rénale à 6 mois et survie du greffon :**

Il existe moins d'études concernant l'impact de la fonction rénale mesurée à 6 mois de la greffe sur le devenir du greffon.

Dans son étude portant sur 348 patients greffés à partir de donneurs vivants ou décédés entre 1981 et 1990, et après exclusion des patients ayant perdu leur greffon lors de la première année, Nicol *et al.* a montré que les patients présentant une perte précoce du greffon (définie comme une perte de greffon entre 1 et 3 ans après la greffe) avaient une créatininémie à 6 mois supérieure à ceux ayant une survie longue de leur greffon (251 +/- 130  $\mu$ mol/L versus 160 +/- 67  $\mu$ mol/L à 6 mois, p < 0,01). Les limites éventuelles de cette étude étant son caractère rétrospectif, l'hétérogénéité de l'échantillon (longue période d'inclusion, greffe à partir de donneur vivant et décédé) ainsi que le faible effectif (n = 48) du groupe de patients ayant précocement perdu leur greffon (50).

Plus récemment, dans une étude incluant 1344 patients transplantés au Royaume-Uni entre 1995 et 1998, traités par ciclosporine, suivis pendant 4,6 +/- 1,5 ans et avec un greffon fonctionnel à 6 mois, les auteurs se sont penchés sur l'association entre la créatininémie, le DFG estimé par différentes formules (dont notamment l'équation MDRD et la formule de Cockcroft-Gault) et la survie du greffon, la survie du greffon avec censure au décès et la survie globale des patients. Après ajustement, une diminution du DFG à 6 mois de la greffe était associée à une diminution de la survie globale et de celle du greffon censurée ou non sur les décès. Ces résultats étaient retrouvés quelle que soit la formule utilisée pour le calcul du DFG. Les auteurs semblaient également retrouver un « seuil » de

DFG estimé à 6 mois à 38,2 ml/min qui serait prédictif de la survie du greffon censurée sur le décès, à 3 (avec une sensibilité de 59 % et une spécificité de 75 %) et 5 ans de la greffe. Un seuil de créatininémie de 20,4 mg/L à 6 mois semblait aussi associé à la survie du greffon à 3 ans avec une sensibilité et une spécificité semblables (51).

#### **1.3.4. Fonction rénale à 3 mois et survie du greffon :**

Certaines études, encore moins nombreuses, ont également montré l'intérêt prédictif de la fonction rénale à 3 mois sur la survie du greffon (52-54).

Dans une analyse multicentrique où 430 patients greffés ont été répartis en 4 groupes selon le type d'immunosuppression et le DFG à 3 mois estimé par la formule de Nankivell (basée sur la créatininémie, le poids, la taille et l'azotémie), Russ *et al.* (52) notait que la survie du greffon censurée au décès semblait inférieure lorsque la fonction rénale à 3 mois était altérée (définie par un DFG inférieur à 45 ml/min) mais sans qu'il n'y ait de différence statistiquement significative. Après 4 ans de suivi, on notait une perte de greffon de 21,2 % dans le groupe avec un DFG inférieur ou égal à 45, ayant reçu une immunosuppression par sirolimus-ciclosporine-corticoides, contre respectivement 8 et 1,8 % dans les groupes ayant un DFG compris entre 46-56 et 56-67ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

Cette association a été confirmée dans d'autres études avec des effectifs plus importants. Ainsi, dans une étude multicentrique incluant 4488 patients greffés entre 1990 et 2002, avec un greffon fonctionnel à 1 an, qui ont été suivis pendant au moins 3 ans, Marcen *et al.* a montré que le DFG à 3 mois estimé selon MDRD était l'un des principaux déterminants de la fonction du greffon à 1 an et de la vitesse de diminution du DFG après un an de greffe (53).

Plus récemment, Hernandez *et al.* (54) a mis en évidence que la combinaison d'une protéinurie et d'une diminution du DFG à moins de 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> à 3 mois de la greffe était associée à un risque plus important de perte du greffon. Les auteurs ont analysé une cohorte de 784 patients greffés à partir de donneurs décédés entre 1996 et 2005, qui ont été répartis en 4 groupes selon l'albuminurie (< et >= 100mg / jour) et l'estimation du DFG à 3 mois par la formule MDRD (< ou >= 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Dans le groupe de patients ayant une albuminurie supérieure ou égale à 100 mg/jour et un DFG inférieur à 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, la survie du greffon après censure des décès était significativement plus basse en comparaison aux autres groupes (p < 0,0001). La survie à 5 ans dans ce groupe était de 86% versus 93% pour le groupe avec un DFG inférieur à 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et une albuminurie inférieure à 100 mg/j, et 96 % si le DFG était supérieur ou égal à 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> avec une albuminurie inférieure à 100 mg/jour.

En analyse multivariée, l'association d'une albuminurie supérieure à 100 mg et d'une fonction rénale altérée était liée à un risque plus important de perte du greffon (HR 2,2 ; IC 95% 1,3-3,7; p= 0,003) et ceci indépendamment du type de donneur et d'immunosuppression. Le risque de mortalité dans ce groupe était également plus important (HR 1.7; IC 95% 1.01–2.8 ; p =0.042).

On peut souligner que les patients ayant un DFG estimé inférieur à 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ou une albuminurie supérieure à 1 gramme par jour n'ont pas été inclus dans l'analyse. Les limites éventuelles de cette étude étant son caractère monocentrique et la méthode d'évaluation de l'albuminurie qui a été mesurée sur un seul recueil des urines de 24 heures exposant à un éventuel biais de mesure (sous ou surestimation).

### **1.3.5. Fonction rénale à 1 mois et survie du greffon :**

Il n'y a que très peu d'études s'étant intéressées à une éventuelle relation entre la fonction rénale à 1 mois de la greffe et la survie du greffon à long terme.

Pascual *et al.* (55) a montré, sur une petite cohorte de transplantés (n = 216) entre 1996 et 2000, qu'une valeur de créatininémie à 1 mois post-greffe augmente le risque de perte du greffon à 3 ans. Dans cette étude rétrospective monocentrique les patients ont été divisés en 2 groupes selon leur créatininémie à 1 mois (inférieure ou égale et supérieure à 20mg/l). La survie à 3 ans était meilleure dans le groupe avec une créatininémie inférieure ou égale à 20 mg/l (93,5 vs 75,7 % p < 0,01). Ce résultat nécessiterait d'être confirmé par une étude prospective, multicentrique et incluant des patients greffés plus récemment.

Ce délai peut effectivement être encore trop proche de la transplantation pour être prédictif de la survie à long terme. La fonction rénale n'étant généralement pas encore stabilisée à ce délai notamment chez des receveurs de greffons issus de donneurs à critères élargis qui peuvent être particulièrement sensibles aux lésions d'ischémie-reperfusion.

À notre connaissance, il n'y a pas d'étude dans la littérature qui se soit intéressée à une éventuelle interaction entre le caractère prédictif du DFG estimé à 3, 6 ou 12 mois de la transplantation et le type de donneur. Ceci pourrait avoir un intérêt particulier étant donnée l'évolution du profil des donneurs actuels, dans ce contexte de pénurie des greffons, avec une augmentation importante des donneurs marginaux telle que décrit dans la première partie de cet exposé. Il semble intéressant d'étudier si la valeur prédictive de la fonction rénale évaluée de manière très précoce, à 3 mois de la transplantation, à un intérêt particulier chez les patients recevant un « greffon limite » issu d'un donneur à critères élargis dont on sait que le pronostic est globalement moins bon que celui des autres greffes. Un

facteur pronostic précoce et fiable permettrait une adaptation rapide des traitements immunosuppresseurs afin de ne pas sous-exposer ou au contraire surexposer des patients, ayant généralement de nombreuses comorbidités, aux effets potentiellement délétères d'une forte immunosuppression en cas de mauvais pronostic de la survie du greffon.

#### **1.4. Intérêt du travail**

La transplantation rénale est actuellement le traitement de choix de l'insuffisance rénale terminale en terme de qualité de vie, de coût et de survie du patient. Les caractéristiques des receveurs et des donneurs sont en constante évolution, nous greffons des patients de plus en plus âgés et la proportion de greffons issus de donneurs dits à « critères élargis » est de plus en plus importante.

Différents facteurs contribuent au développement de la néphropathie d'allogreffe qui reste la cause principale de perte du greffon. Une identification précoce de ces patients à plus haut risque de perte du greffon pourrait permettre une adaptation des thérapeutiques et notamment des traitements immunosuppresseurs. Cette adaptation pourrait se faire aussi bien en renforçant le traitement chez certains patients qu'en le minimisant chez d'autres dont on saurait que la survie du greffon à court-moyen terme est diminuée et chez qui le rapport bénéfices/risques pourrait être en défaveur de la poursuite d'une forte immunosuppression. Ceci en particulier dans la population des receveurs âgés où les complications potentielles de ces traitements, notamment infectieuses ou néoplasiques, surviennent plus fréquemment.

Actuellement, nous recherchons des marqueurs prédictifs précoces de la survie du greffon à long terme. La fonction rénale du greffon qui est liée à de nombreux facteurs, tels que les caractéristiques du « couple » donneur-receveur, le protocole d'immunosuppression ou les événements survenant dans la période post-opératoire, est un facteur prédictif de cette survie. L'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) par diverses équations (CKD-EPI, MDRD) nécessite néanmoins d'être établi dans une situation stable qui est généralement obtenue entre 3 mois et 1 an après la transplantation.

L'évaluation de la fonction rénale à 1 mois semble donc trop proche de la greffe pour prédire efficacement la survie du greffon à long terme. En effet, les lésions liées par exemple à l'ischémie pré et per opératoire peuvent être encore en cours de récupération et la fonction rénale n'est donc pas encore stabilisée. À contrario, la littérature est riche en études s'étant intéressées à l'impact de la fonction rénale à 6 mois et 1 an sur la survie du greffon. La

fonction rénale à 1 an de la greffe est notamment un facteur prédictif de survie largement utilisé.

Le caractère prédictif de la valeur de la créatininémie et de l'évaluation de la fonction rénale par l'estimation du DFG à 3 mois permettrait une évaluation plus précoce de la qualité du greffon, de sa survie et donc potentiellement une adaptation plus rapide du traitement immunosuppresseur. De plus, sur le plan de la recherche médicale, il serait intéressant de bénéficier d'un marqueur prédictif de la survie du greffon précoce et fiable étant données les difficultés à mener, notamment sur le plan économique, des études prospectives sur de longues périodes.

L'objectif de notre étude est donc d'étudier la valeur pronostique des marqueurs précoces de la fonction rénale sur la survie du greffon. L'impact de la fonction rénale à 3 mois a déjà été étudié dans la littérature mais sur des patients greffés pendant les années 1990 et au tout début des années 2000. Il semble donc d'autant plus pertinent de réaliser cette étude sur des patients greffés plus récemment dont les caractéristiques ainsi que celles de leurs donneurs ont évolué depuis cette période. En effet, il est probable que ce soit les patients et les greffons les plus fragiles qui bénéficient le plus d'une adaptation précoce de leur immunosuppression.

## **2. ARTICLE**

# **VALEUR PRONOSTIQUE DES MARQUEURS PRÉCOCES DE LA FONCTION RÉNALE SUR LA SURVIE DES GREFFONS : ÉTUDE RÉTROSPECTIVE SUR 754 PATIENTS TRANSPLANTÉS RÉNAUX ENTRE 2000 ET 2010 AU CHRU DE NANCY**

## **INTRODUCTION**

La transplantation rénale est le traitement de choix de l'insuffisance rénale terminale en terme de qualité de vie, de coût et de survie quel que soit l'âge du patient (1-3). D'après les données de l'Agence de biomédecine, 3241 greffes rénales ont été réalisées en France en 2014 (4). Les caractéristiques des donneurs et des receveurs évoluent avec le temps, avec des donneurs de plus en plus âgés et porteurs de comorbidités, mais également un accès élargi à la greffe avec des receveurs eux aussi plus âgés et parfois porteurs de comorbidités multiples. Ainsi, les donneurs dits « à critères élargis » représentent désormais 51,4 % des donneurs décédés en état de mort encéphalique et près de 25% des patients transplantés à partir de donneurs décédés ont plus de 65 ans (4). Le pronostic de ces greffes est moins bon qu'avec celles réalisées à partir de donneurs à critères standards (8).

De nombreux facteurs ont un impact sur la survie des greffons (6), dont certaines caractéristiques du receveur (4,21,29) (l'âge, le degré d'immunisation HLA, le recours à une technique d'épuration extra-rénale avant la greffe), le type de donneur (donneurs standards, donneurs à critères élargis), la compatibilité HLA entre le donneur et le receveur (13), la récurrence de la néphropathie initiale sur le greffon (26), ou la survenue d'une reprise retardée de fonction (36). Après la greffe, la survenue d'un épisode de rejet (21) influence le pronostic à long terme de la greffe, de même que la présence d'une protéinurie (40).

L'évaluation de la fonction rénale à court terme par le dosage de la créatininémie et l'estimation du débit de filtration glomérulaire est un facteur prédictif de la survie du greffon à long terme. De nombreuses études ont évalué cette association à 6 mois et 1 an de la greffe (42,45,51), celles s'étant intéressées à la fonction rénale à 1 et 3 mois sont plus rares et concernent généralement des patients greffés dans les années 1990 et au début des années

2000 (52-55). Il semble donc pertinent de réévaluer la valeur pronostique des marqueurs précoces de la fonction rénale sur la survie des greffons sur des patients greffés plus récemment compte tenu de l'évolution des donneurs et des receveurs depuis cette période. En effet, il est possible que les patients et les greffons les plus fragiles bénéficient le plus d'une adaptation précoce de leur immunosuppression, ce qui conférerait un intérêt tout particulier à une détermination précoce du pronostic à long terme des greffons.

L'objectif principal de notre étude est donc d'évaluer la valeur prédictive sur la survie des greffons rénaux du débit de filtration glomérulaire estimé par la méthode MDRD et CKD-EPI et de la protéinurie à 3 mois de la greffe sur la cohorte de patients transplantés rénaux au CHRU de Nancy entre 2000 et 2010.

## **MATÉRIEL ET METHODES**

### *Population étudiée*

Nous avons mené une étude descriptive rétrospective incluant tous les sujets de plus de 18 ans ayant bénéficié d'une première transplantation rénale à partir d'un donneur vivant ou cadavérique, y compris les bi-greffes et les greffes rein-pancréas, au Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Nancy entre le 01/01/2000 et le 31/12/2010. Les patients décédés ou retournés en dialyse moins d'un an après la date de greffe ont été exclus.

### *Variables recueillies*

Les données analysées ont été recueillies à partir de la base de données « DIVAT » (Données Informatisées et Validées en Transplantation), utilisée dans plusieurs centres de transplantation français dont le CHRU de Nancy. Les données du dossier médical des patients sont prospectivement recueillies puis anonymisées pour les extractions. Le logiciel DIVAT a été utilisé pour recueillir des données épidémiologiques et démographiques de notre cohorte (Avis favorable de la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL) du 17/09/2004 n°891735, Réseau DIVAT : 10.16.618). Les variables recueillies concernant les receveurs comprenaient l'âge, le sexe la néphropathie initiale, l'IMC, les antécédents (tabagisme diabète, hypertension artérielle, évènements cardio-vasculaires cancer ou hémopathie), et leur statut sérologique (hépatite B et C, VIH). Nous avons également rétrospectivement recueilli les taux d'anticorps HLA en classe I (A, B, C) et II (DP, DQ, DR). Ceux-ci ont été évalués par lymphocytotoxicité pour les patients greffés entre 2000 et 2007 puis par la technique Luminex pour ceux transplantés entre 2008 et 2010. En cas de

positivité des anticorps mis en évidence au cours des différents dosages de surveillance réalisés avant ou le jour de la transplantation, nous avons pris en compte le taux le plus élevé au cours de l'ensemble du suivi HLA.

Les données recueillies concernant la greffe comprenaient : le type de donneur (donneur vivant, donneur à critères standards ou donneur à critères élargis), l'âge et les antécédents du donneur, la valeur de créatininémie au moment du prélèvement du greffon, la durée d'ischémie froide (IF), ainsi que le nombre d'incompatibilités HLA (en A, B, DQ, DR) entre le donneur et le receveur. Le type de traitements immunosuppresseurs d'induction (thymoglobuline-basiliximab) et d'entretien reçus (ciclosporine, tacrolimus, azathioprine, mycophénolate mofetil, mycophénolate sodique, corticoïdes, inhibiteur JAK 3 et belatacept). Le statut sérologique CMV-EBV du couple donneur-receveur était également recueilli. La reprise retardée de fonction a été recueillie selon la définition suivante : nécessité de recourir à au moins une séance de dialyse dans la première semaine suivant la transplantation.

Au cours du suivi, la fonction du greffon a été systématiquement évaluée par le dosage de la créatininémie, de la protéinurie et le DFG estimé (56) par l'équation MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) à 3, 6, 12 mois et à la date de dernières nouvelles. Les DFGe selon CKD-EPI (57) ont également été calculés, de même que la clairance estimée selon Cockcroft et Gault (58). Nous avons également analysé le delta d'eDFG à différents intervalles au cours du suivi (3-6 mois, 3-12 mois, 6-12 mois). Les épisodes de rejets confirmés histologiquement après la réalisation d'une biopsie du greffon, ont été analysés et classés en 6 catégories selon la classification internationale de Banff (borderline, cellulaire, vasculaire, aigu humoral, chronique actif à médiation humoral et chronique actif à médiation cellulaire) (59).

Les patients ont été suivis jusqu'à la date de décès, de retour en dialyse ou des dernières nouvelles disponibles dans la base de données DIVAT.

### Objectifs de l'étude

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer la valeur prédictive du débit de filtration glomérulaire (eDFG) estimé par la méthode MDRD et CKD-EPI à 3 mois de la transplantation sur la survie des greffons rénaux. Pour cela nous avons défini les critères de jugement suivants pour réaliser les analyses de survie :

- L'échec de greffe (miroir de la survie du greffon) défini comme le retour en dialyse, la réalisation d'une deuxième greffe préemptive ou le décès avec greffon fonctionnel (décès survenant avant le retour en dialyse)

- L'échec de greffe censuré sur le décès, défini comme le retour en dialyse ou la réalisation d'une deuxième greffe préemptive, les patients décédés avant retour en dialyse ou deuxième greffe préemptives étant censurés.
- Le décès censuré sur le retour en dialyse ou la deuxième greffe préemptive, défini comme les décès au cours du suivi chez les receveurs porteurs d'un greffon fonctionnel, les patients retournés en dialyse ou greffés de façon préemptive étant censurés à cette date.

Les objectifs secondaires de notre étude sont de :

- Comparer la valeur pronostique sur la survie des greffons rénaux de la créatininémie à 3 mois avec l'eDFG (en continu et par classe) à 3, 6 et 12 mois ; le delta de l'eDFG entre 3 et 6 mois, 3 et 12 mois et 6 et 12 mois ; la pente d'eDFG aux différents intervalles (3 à 6 mois, 6 à 12 mois et 3 à 12 mois) et la protéinurie à 3, 6 et 12 mois de la transplantation.
- Comparer la valeur pronostique de la créatininémie à 3 mois sur la survie des greffons dans différents sous-groupes définis selon le type de donneur (donneur vivant (DV) et donneur décédé à critères standards et élargis), la survenue ou non d'une RRF et évaluer si cette valeur pronostique était dépendante des caractéristiques cliniques de ces groupes.
- Évaluer l'association entre la valeur de la créatininémie et de l'eDFG à 3 et 12 mois post transplantation.

### Méthodes statistiques

Les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel R. Le seuil de signification bilatéral p a été fixé inférieur à 0,05. Pour les interactions, ce seuil a été fixé inférieur à 0,1(60-62). Les variables continues ont été décrites en moyenne  $\pm$  écart-type (SD) et médiane (1<sup>er</sup> et 3<sup>e</sup> quartile), et les variables catégorielles en effectif et pourcentage.

Pour les analyses multivariées, les facteurs d'ajustement utilisés ont été déterminés a priori, sur les données de la littérature, et quelle que soit la p value en analyse univariée sont: âge du receveur, degré d'immunisation du receveur, antécédent d'insuffisance cardiaque, type de donneur (vivant, décédé à critères standards, décédé à critères élargis), nombre d'incompatibilités HLA A-B-DR-DQ, type de traitement d'induction (pas de traitement d'induction, anti interleukine-2 et antithymoglobulines), survenue d'une reprise retardée de fonction ou d'épisodes de rejets.

Pour étudier l'association entre le DFGe, la protéinurie ainsi que leurs variations respectives et les différents critères de jugement (perte du greffon, perte du greffon censurée

sur le décès et décès censuré sur la perte du greffon), des analyses de survie à 3 mois, 6 mois et un an ont été réalisées selon le modèle de Cox.

Nous avons étudié l'association entre la fonction rénale (DFGe et protéinurie), la survie globale et la survie du greffon censurée ou non sur les décès en fixant un T0 d'analyse à 3 mois puis à 12 mois. Pour les analyses portant sur les marqueurs à 3 mois, nous avons exclu les patients ayant présenté l'événement (retour en dialyse, deuxième greffe préemptive, ou décès) avant cette date. Pour les analyses portant sur les marqueurs à 12 mois, nous avons exclu les patients ayant présenté l'événement avant cette date. Pour les analyses comparant le pouvoir de prédiction des marqueurs à 3, 6 et 12 mois, les patients ayant présenté l'événement avant 12 mois ont été exclus. Seuls les patients ayant eu des mesures de créatinine à ces trois temps ont ainsi pu être analysés.

La valeur pronostique de la fonction rénale et de la protéinurie à 3, 6 et 12 mois a été analysée à l'aide du  $\Delta$  c-index, de l'IDI et du Net Reclassification Index (NRI) continu (63-64).

Nous avons également étudié le lien entre l'évolution de la fonction rénale entre différentes dates du suivi et la survie du greffon censurée ou non sur les décès ainsi que la survie globale ( $\Delta$  DFG M3-M6, M3-M12 et M6-M12). Pour cela, nous avons étudié la variation du DFG entre ces différentes dates en analyse linéaire, pour une variation de 10 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, multivariée et après ajustement à la valeur du DFGe à la date correspondante à la première borne de l'intervalle analysé (par exemple ajustement au DFGe à 3 mois si nous étudions le delta de DFGe entre 3 et 6 mois)

Les associations entre les deux formules d'estimation du DFG (CKD-EPI et MDRD) et les deux variables de variation du DFG estimé entre 3, 6 et 12 mois (delta absolu et pente) ont été étudiées à l'aide du coefficient de corrélation de Spearman. Étant donnée la très forte corrélation entre les deux formules et les deux variables de variation (rho supérieur à 0.99), nous avons décidé de présenter uniquement les analyses utilisant le DFG estimé selon l'équation MDRD et le delta absolu de celui-ci (et non la pente).

## **RÉSULTATS**

### *Caractéristiques de la population :*

Entre le 1er Janvier 2000 et le 31 Décembre 2010, 793 patients ont bénéficié d'une première transplantation rénale au CHRU de Nancy. Parmi ces 793 patients, 39 ont été exclus en raison d'une durée de suivi inférieure à trois mois et/ou en cas d'absence de mesure de la créatininémie à 3 mois. 21 patients sont retournés en dialyse et 9 sont décédés

dans les trois premiers mois de la transplantation. Notre population d'étude est donc constituée de 754 patients.

L'âge moyen des patients était de 48 ans et 453 d'entre eux étaient des hommes (60,1 %). 187 patients (11,5 %) ont bénéficié d'une transplantation rénale préemptive. Les néphropathies causales étaient une glomérulonéphrite chronique (28,5% des patients), une polykystose rénale (15,4% des patients), une néphropathie diabétique (8,2%), une néphropathie vasculaire (5,7%) ou une néphropathie indéterminée (21,2%). Parmi les patients transplantés, 15,1% présentaient une obésité définie par un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m<sup>2</sup>. L'ensemble des caractéristiques cliniques et démographiques des receveurs est présenté dans la Table 1a. Sur le plan immunologique, seulement 16,2% des patients présentaient une immunisation anti-HLA de classe 1 ou 2 (Table 1a). En tenant compte des incompatibilités HLA A-B-DR-DQ, 96,3% des patients transplantés présentaient au moins une incompatibilité HLA avec leur donneur. 40,4% des receveurs avaient 3 à 4 incompatibilités et 44,6% au moins 5 incompatibilités HLA avec leurs donneurs (Table 1b).

#### Résultats de la greffe :

À 3 mois, la valeur moyenne de la créatininémie, du DFG estimé par l'équation MDRD et de la protéinurie est respectivement de 141 µmol/L, 49,7 mL/min/1.73m<sup>2</sup> et 0,44 gramme/jour. Le DFGe moyen à 6 et 12 mois est respectivement de 49,8 et 50 mL/min/1.73m<sup>2</sup> (Tableau 1c).

Au cours du suivi, un épisode de rejet a été diagnostiqué chez la majorité des receveurs. En effet, 397 patients (52,5%) ont présenté, au cours de la période de suivi, au moins un épisode de rejet. Le délai moyen de survenue du rejet était de 7,4 mois. Parmi les 397 patients, 288 (72,5%) ont présenté au moins un épisode dans les trois premiers mois et 343 (86,3%) dans la première année. Le premier épisode de rejet était de type "borderline" dans 31,2% des cas, 138 (18,3%) un rejet aigu cellulaire, 11 (1,5%) un rejet aigu humoral, 44 (5,8%) un rejet vasculaire et 11 un rejet humoral "chronique actif" (1,5%). Le type de rejet était indéterminé pour 69 patients. (Tableau 1c).

Au cours du suivi, 90 patients (11,9%) sont décédés, 142 patients (18,8%) sont retournés en dialyse et 3 (0,4%) ont bénéficié d'une deuxième greffe rénale préemptive. La survie rénale, après une durée moyenne de suivi de 8,3 années, censurée ou non sur le décès est respectivement de 78,2 % et 68,8 %.

\*Corrélation entre le DFG estimé à 3 mois et le DFG estimé à 12 mois :

Nous n'avons pas retrouvé d'interactions significatives entre la fonction rénale et le type de donneur (vivant, décédé à critères standards et élargis).

Les corrélations entre le DFGe par l'équation MDRD, à 3 et 6 mois et 6 et 12 mois, sont élevées (respectivement  $\rho = 0,833$  et  $0,812$ ). L'association entre le DFGe à 3 et 12 mois est plus modérée ( $\rho = 0,759$ ). Cependant, plus de la moitié des patients (56,7%) ayant un DFGe par l'équation MDRD inférieur à  $30 \text{ ml/min/1,73m}^2$  à 3 mois présentaient toujours un DFGe inférieur à  $30 \text{ ml/min/1,73m}^2$  à 12 mois de la greffe. Dans les groupes de patients ayant un DFG dans les catégories 30-45, 45-60 et  $> 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  à 3 mois, plus de la moitié des patients restaient à 12 mois dans leur catégorie initiale de DFGe (respectivement 150/239, 142/256 et 121/183). A contrario, un certain nombre de patients voit leur DFGe évoluer entre 3 et 12 mois. Par exemple, parmi les 53 patients ayant un DFGe à 3 mois inférieur à  $30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ , 23 patients (43,3%) ont amélioré leur DFG à 12 mois, et parmi les 183 patients ayant un DFGe  $> 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  à 3 mois, 62 patients (soit 33.9%) ont un DFGe à 12 mois dans une catégorie inférieure. (Tableau 2)

\*Valeur pronostique des paramètres de greffe à 3 mois sur la survie du greffon et du patient

Un DFGe à 3 mois inférieur à  $30 \text{ mL/min/1,73m}^2$  est associé à une moins bonne survie du greffon. En effet, en analyse multivariée (ajustée sur l'âge du receveur, les antécédents d'Insuffisance cardiaque, le type de donneur, la survenue d'un RRF, le degré d'immunisation, le nombre d'incompatibilités, le traitement d'induction, la survenue d'un rejet avant 3 mois) et comparativement à une valeur de référence du DFGe fixée à  $60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ , un DFGe à 3 mois inférieur à  $30 \text{ mL/min/1,73m}^2$  est associé de manière significative à la survie à long terme du greffon censurée (aHR = 3,65; IC [2,0-6,65],  $p < 0,0001$ ) ou non sur les décès (aHR = 1.83; IC [1,12-2,99],  $p = 0,016$ ). Cette association n'était pas significative pour des valeurs de DFGe supérieur ou égal à  $30 \text{ mL/min/1,73m}^2$  ( $30\text{-}45 \text{ mL/min/1,73m}^2$  et  $45\text{-}60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ). (Tableau 3)

Une protéinurie à 3 mois entre 0,5 et 1 gramme par jour était également prédictive de la survie du greffon puisqu'elle était significativement associée au retour en dialyse (aHR= 1,78; IC [1,06-2,98],  $p = 0,028$ ). Concernant la survie du greffon non censurée sur les décès, cette association ne devenait statistiquement significative qu'à partir d'une protéinurie supérieure à un gramme/jour (aHR= 2,55; IC [1,48-4,40],  $p = 0,0007$ ). La force de cette association, entre protéinurie à 3 mois et survie du greffon, augmentait avec le débit de protéinurie. Par exemple, la présence d'une protéinurie à 3 mois est associé à une

diminution de la survie des greffons censurée sur les décès (1-2g/jour: aHR= 2,85, IC [1,45-5,58], p=0,002; protéinurie >2g/jour: aHR= 4,89, IC [2,56-9,33], p<0,0001). Pour la protéinurie, le HR ajusté est à interpréter par rapport à une valeur de référence fixée à 0.5 g/jour. (Tableau 3)

Nous n'avons pas retrouvé d'association statistiquement significative entre le DFGe à 3 mois, quelle que soit sa valeur, et la survie globale des patients. Il n'existait pas non plus d'association entre la présence d'une protéinurie et la survie globale des patients. (Tableau 3)

Nous avons également modélisé l'association du DFGe et de la protéinurie à 3 mois avec la survie globale et la survie rénale censurée ou non sur les décès sous forme de courbe en utilisant des splines. Concernant la protéinurie à 3 mois et la survie du greffon, qu'elle soit censurée ou non sur les décès, nous constatons qu'une protéinurie supérieure à 0,5 g/jour est prédictive de la survie du greffon. Une valeur de DFGe à 3 mois inférieure à environ 40 mL/min/1,73m<sup>2</sup> semble avoir un impact délétère sur la survie du greffon. (Figure 1)

*\*Valeur pronostique des marqueurs à 12 mois et de l'évolution de ces marqueurs durant la première année de greffe*

Dans cette population, la valeur du DFGe à 12 mois lorsqu'elle est inférieure à 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, est un facteur de mauvais pronostic de la survie du greffon censurée sur les décès (HR= 6,86, IC [3,71-12,69] et p<0,0001). (Table 5) Pour les patients présentant un DFGe supérieur à 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, cette association n'est pas statistiquement significative. Seule une valeur de DFGe inférieure à 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup> constitue un facteur prédictif d'une évolution défavorable de la survie du greffon censurée sur les décès à long terme.

Nous avons également analysé le lien entre l'évolution de la fonction rénale au cours de la première année de greffe, à différents intervalles, et la survie du greffon censurée ou non sur les décès (Delta DFG M3-M6, M3-M12 et M6-M12). Les associations entre les deux variables de variation du DFGe (delta absolu et pente) ont été étudiées à l'aide des coefficients de corrélation de Spearman. Étant donné la très forte corrélation entre ces deux variables (coefficients supérieurs à 0,99), nous avons décidé de ne présenter que le delta absolu de DFGe.

Nous avons étudié la variation du DFG entre ces différentes dates en analyse linéaire, pour une variation de 10 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, multivariée et après ajustement à la valeur du DFGe à la date correspondante à la première borne de l'intervalle analysé (par exemple ajustement au DFGe à 3 mois si nous étudions le delta de DFGe entre 3 et 6 mois). La

variation de la fonction rénale entre 3 et 6 mois n'est pas associée de façon significative à la survie du greffon à long terme.

En effet, il n'y a pas d'association entre le delta du DFG, entre 3 et 6 mois, et la survie du greffon censurée sur les décès (HRa 1,01 ; IC 0,81-1,25 et p =0,95). À contrario, la variation du DFGe entre 3 et 12 mois et entre 6 et 12 mois apparaît comme étant un facteur pronostique de la survie du greffon. En effet, pour chaque variation de 10 mL/min/1,73m<sup>2</sup> entre ces différentes dates, il existe une association statistiquement significative entre le delta du DFGe et la survie du greffon censurée sur les décès ( $\Delta$  eGFR M3-M12: HRa=0,64 [IC 0,53-0,77] p < 0,0001;  $\Delta$  eGFR M6-M12 HRa= 0,53 [IC 0,43-0,66] p<0,0001). (Table 5a).

Les variations du DFGe au cours de la première année ont également été analysées en tertiles. Les patients dont la fonction du greffon se dégradait au cours de la première année (diminution du DFGe d'au moins 3,3 ml/min/1,73m<sup>2</sup> entre 3 et 12 mois, correspondant au premier tertile) présentaient un surrisque de retour en dialyse (HR ajusté = 1,88 [IC 1,18-2,97] p = 0,007), comparativement aux patients dont la fonction du greffon s'améliorait au cours de la première année (3<sup>e</sup> tertile de patients dont le DFGe augmentait d'au moins 4,3 ml/min/1,73m<sup>2</sup> entre 3 et 12 mois).

Concernant les patients du deuxième tertile, dont la fonction rénale était globalement stable entre 3 et 12 mois (variation du DFG « de -3,3 à + 4,3 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), il n'y avait pas d'association significative avec la survie du greffon censurée sur les décès. La dégradation de la fonction rénale, définie par une diminution du DFGe d'au moins 3,3 ml/min/1,73m<sup>2</sup> entre 3 et 12 mois, était également significativement associée à perte de greffon toute cause, dont le décès (HRa =1,78 [IC 1,24-2,56] p= 0,002).

Il n'y avait pas d'association significative entre la variation du DFGe entre 3 et 12 mois et la survie globale des patients en analyse par tertiles. (Tableau 5b)

Dans cette analyse par tertiles, nous n'avons pas retrouvé d'association entre la variation du DFGe entre 3 et 6 mois et la survie globale ou la survie rénale censurée ou non sur les décès. (Table 5a, 5b, 5c)

La présence d'une protéinurie significative (supérieure à 0,5g/jour) à ces différentes dates était associée à une diminution de la survie rénale censurée ou non sur les décès. Cette association statistique entre protéinurie et survie du greffon est particulièrement élevée à 12 mois de la greffe. La présence d'une protéinurie significative (supérieure à 0,5 g/jour) à 12 mois est associée à une diminution de la survie des greffons, censurée ou non sur les décès, après exclusion des patients ayant présenté un événement dans la première année de greffe ou pour lesquels nous ne disposons pas des données à 3, 6 et 12 mois. Cette association statistique entre la protéinurie à 12 mois et le risque de retour en dialyse est d'autant plus forte que la protéinurie est importante (protéinurie de 0,5-1g/jour: HRa=2,58 [IC

1.53-4,33]  $p=0.0003$ ; protéinurie 1-2g/j HRa=4,33 [IC 2,44-7,68]  $p< 0.0001$ ; protéinurie > 2g HRa= 6,09 [IC 3,03-12,23]  $p<0.0001$ ). (Tableau 5a)

En analyse multivariée, la présence d'une protéinurie supérieure à 0,5g/jour à 12 mois de la greffe est un facteur de mauvais pronostic de la survie du greffon censurée ou non sur les décès.

Nous n'avons pas mis en évidence d'association statistiquement significative entre la fonction rénale (DFGe ou protéinurie) à 12 mois et le risque de décès. La protéinurie et la fonction rénale estimée par le DFG selon l'équation MDRD ne semblaient pas être des marqueurs pronostiques de la survie globale des patients transplantés. La variation du DFG dans la première année (delta DFGe entre 3 et 6 mois, 3 et 12 mois, 6 et 12 mois) n'était pas non plus significativement associée à la survie globale. (Tableau 5b)

#### \*Comparaison de la valeur pronostiques des marqueurs de fonction rénale :

Nous avons analysé la valeur pronostique des différentes variables sur la survie rénale censurée ou non sur les décès et sur la survie globale des patients, à l'aide du  $\Delta$  c-index, de l'IDI et du NRI continu, comparativement à un modèle basé uniquement sur des critères cliniques déterminés a priori (âge du receveur, antécédents d'Insuffisance cardiaque, le type de donneur, la survenue d'un RRF, le degré d'immunisation, le nombre d'incompatibilités, le traitement d'induction, la survenue d'un rejet).

Chez les patients dont la survie du greffon est supérieure à 1 an, la capacité de prédiction des marqueurs à 12 mois est plus importante que celle des marqueurs à 3 et 6 mois.

L'ajout du DFGe à 12 mois de la transplantation permet d'améliorer de manière significative la capacité à prédire la survie du greffon censurée sur les décès ( $\Delta$  C-index 8,3 [IC 3,3-13,2] avec  $p=0,001$ ; NRI continu= 29,9 [IC 13,5-38,6] avec  $p<0,0001$ ) et dans une moindre mesure la survie du greffon non censurée sur les décès ( $\Delta$  C-index 3,4 [IC 0,7-6,1] avec  $p=0,013$ ; NRI continu= 16 [IC 6,6-27,3] avec  $p<0,002$ ). Cette relation est également présente, mais moins forte, pour le DFGe à 3 et 6 mois de la greffe. (Tableau 6)

Les variations du DFGe entre 3 et 12 mois ou 6 et 12 mois (étudiées par les deltas ajustés) permettent également une amélioration de la capacité à prédire la survie du greffon censurée ou non sur les décès. Pour la survie du greffon censurée sur les décès, le NRI continu est égal à 18,2 ([IC 1,5-30,7]  $p=0,032$ ) après ajout du delta de DFG 3-12mois et à 19,1 ([IC 6,4-33,0]  $p=0,004$ ) après ajout du delta 6-12 mois. Concernant la survie non censurée sur les décès, le NRI continu est égal à 13,8 ([IC 2,2-24,1]  $p=0,034$ ) après ajout du delta de DFG 3-12mois et à 10,7 ([IC 3,5-23,4]  $p=0,014$ ) après ajout du delta 6 -12 mois. La

variation du DFG entre 6 et 12 mois semble avoir une meilleure capacité prédictive de la survie du greffon que celle entre 3 et 12 mois. (Tableau 6)

La présence d'une protéinurie supérieure à 0,5 g/jour, à 1 an de la greffe, augmente fortement la capacité prédictive de la survie du greffon censurée ( $\Delta$  C-index 10,5 [IC 5,2-15,9]; NRI continu =39,2 [IC 23,7-49,9]  $p < 0,0001$ ) ou non sur les décès ( $\Delta$  C-index 6,6 [IC 3,3-10] et  $p = 0,0001$ ; NRI continu =29,2 [IC 15,3-38,8]  $p < 0,0001$ ). Une protéinurie supérieure à 0,5 g/jour à 3 et 6 mois augmente également la capacité prédictive de la survie du greffon censurée sur les décès (à 3 mois NRI continu= 27,1 [IC 11,1-37,5]  $p < 0,0001$ ; à 6 mois NRI continu = 34,3 [IC 21,5-47,8]  $p < 0,0001$ ) mais dans une moindre mesure qu'à 1 an de la greffe. La protéinurie à 3 et 6 mois n'augmentent pas la capacité prédictive de la survie du greffon non censurée sur les décès contrairement à la protéinurie à 12 mois (NRI= 29,2 [15,3-38,8]  $p < 0,0001$ ). (Tableau 6)

Bien qu'étant toutes trois associées à la survie du greffon, la protéinurie à 12 mois semble plus fortement associée à la survie du greffon à long terme que le DFGe à 12 mois ou la variation du DFGe entre 3 et 12 mois.

Ces variables (DFGe, Delta DFGe et protéinurie), que ce soit à 3, 6 ou 12 mois de la greffe, ne permettent pas d'améliorer la capacité de prédiction de la survie globale par rapport à un modèle clinique.

Nous n'avons pas mis en évidence d'interaction entre le type de donneur (vivant, décédé à critères standards ou décédé à critères élargis), la survenue ou non d'une reprise retardée de fonction et la capacité de prédiction des événements retour en dialyse, perte du greffon et décès du patient.

## **DISCUSSION**

### **\*Résultats principaux et concordance avec la littérature:**

Dans cette étude, l'évaluation précoce de la fonction rénale grâce au DFG estimé par l'équation MDRD à 3 mois de la transplantation, est un marqueur pronostique de la survie à long terme du greffon censurée ou non sur les décès. Par rapport à une valeur de référence fixée à 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, un DFGe à 3 mois inférieur à 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup> est associé à un surrisque de retour en dialyse. Nous n'avons pas retrouvé d'association statistiquement significative entre le DFGe, la protéinurie à 3 mois et la survie globale des patients. Le DFGe

à 12 mois apparaît être un meilleur marqueur pronostique de la survie du greffon, censurée ou non sur les décès, que le DFGe à 3 mois de la transplantation. Il est en effet plus fortement associé à la survie du greffon que le DFGe à 3 mois. Comme à 3 mois, le DFGe à 12 mois n'influence pas significativement la survie globale des patients. Dans une moindre mesure, la variation du DFGe entre 3 et 12 mois et entre 6 et 12 mois sont également des facteurs pronostiques de la survie du greffon censurée ou non sur les décès. La variation entre 6 et 12 mois est celle qui semble avoir le plus d'impact sur la survie du greffon.

La protéinurie est le marqueur pronostique le plus fortement associé à la survie du greffon à long terme. Si cette association apparaît à 3 mois de la greffe, elle ne fait que croître au cours de la première année et s'avère être particulièrement forte à 12 mois. Une protéinurie significative à 3 mois est un facteur pronostique de la survie du greffon censurée ou non sur les décès (protéinurie  $>0,5$  g/24h pour la survie du greffon censurée sur le décès ; protéinurie 1 g/24h pour la perte de greffon toutes causes confondues). Le risque de perte du greffon augmente avec le débit de protéinurie. Il semble exister un « effet dose dépendant » de la protéinurie sur la survie du greffon. La présence d'une protéinurie significative à un an de la transplantation est associée à une diminution de la survie à long terme du greffon. Comme pour le DFGe et les variations de DFGe, nous n'avons pas montré d'association entre la présence d'une protéinurie dans la première année suivant la greffe et la survie globale des patients, toutes causes de mortalité confondues.

Nous n'avons pas mis en évidence d'interactions entre les marqueurs de fonction rénale (DFGe, Delta DFGe et protéinurie) et la survie des greffons en les analysant selon le type de donneur (donneur vivant, donneur décédé standard ou à critères élargis).

52,8 % des patients inclus ont présenté au moins un épisode de rejet au cours du suivi. Néanmoins, ce résultat est à nuancer puisqu'après exclusion des rejets de type "borderline", il ne concerne plus que 34,3 % des sujets. Par ailleurs, le taux de rejet humoral aigu dans notre population est relativement faible par rapport aux données de la littérature. Dans une étude multicentrique portant sur une population de 2079 patients français greffés sur une période semblable (entre 1998 et 2008), les rejets humoraux représentaient 21% des rejets diagnostiqués (65). Cette différence peut être en partie expliquée par l'absence de précision du type de rejet chez 69 de nos 397 patients ayant présenté au moins un épisode de rejet.

Des études ont retrouvé des résultats similaires dans des cohortes de grande ampleur (52-54). Marcen *et al.* (53) a montré dans une étude multicentrique, incluant 4488 patients greffés entre 1990 et 2002, que le DFG à 3 mois estimé selon MDRD était l'un des principaux déterminants de la fonction du greffon à un an. Hernandez *et al.* (54) a mis en

évidence sur une cohorte de 784 patients greffés à partir de donneurs décédés entre 1996 et 2005 que la combinaison d'une albuminurie supérieure à 100mg/jour et d'une diminution du DFG à moins de 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> à 3 mois de la greffe était associée à un risque plus important de perte du greffon. Il faut souligner que dans cette étude les patients ayant un DFGe inférieur à 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> ou une albuminurie supérieure à 1 g/jour avaient été exclus de l'analyse. Bien qu'il soit difficile de comparer les résultats d'études réalisées sur des populations différentes et avec une méthodologie différente, dans notre étude le seuil de DFGe, à 3 et 12 mois, qui paraît être discriminant sur la survie du greffon est fixé à 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

Le DFGe à 12 mois de la greffe est logiquement plus fortement associé à la survie du greffon à long terme que le DFGe à 3 mois. Le caractère fortement prédictif de la fonction rénale à 1 an sur la survie du greffon est une donnée également bien établie dans la littérature (42, 43). Dans une grande cohorte de patients américains transplantés entre 1988 et 1998 (n=105 742), Hariharan *et al.* (42) a mis en évidence que l'évaluation de la fonction rénale à 1 an, par le dosage de la créatininémie, était un facteur prédictif de la survie du greffon à long terme. Dans cette étude, les facteurs de confusion pouvant modifier les valeurs de la créatininémie indépendamment de la fonction rénale tels que la masse musculaire, l'âge et le sexe du receveur avaient été inclus dans l'analyse statistique.

Plus récemment, dans une analyse rétrospective portant sur 13 671 patients transplantés entre 1990 et 2007, Kasiske *et al.* (44) a montré que le DFG à 1 an, estimé selon la formule MDRD, était associé à la survie du greffon. Cette association apparaissait plus précocément que dans notre analyse puisqu'elle était statistiquement significative à partir d'un seuil de DFGe de 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> et elle était d'autant plus forte que l'altération de la fonction rénale à un an de la greffe était importante.

La variation du DFGe entre 3 et 12 mois et entre 6 et 12 mois sont des facteurs pronostiques de la survie du greffon censurée ou non sur les décès. La variation entre 6 et 12 mois est celle qui semble avoir le plus d'impact sur la survie du greffon. Ceci est concordant avec les résultats d'autres études. Wu *et al.* (43) a montré, dans une étude ayant inclus 1062 patients transplantés entre 1992 et 2003, que la combinaison de la variation du DFGe entre 3 et 12 mois et du DFGe à 1 an évalué par l'équation MDRD était prédictive de la survie à long terme du greffon. Il est intéressant de souligner que, dans notre analyse, la variation de la fonction rénale entre 3 et 6 mois n'apparaît pas être prédictive de la survie du greffon à long terme.

La présence d'une protéinurie chez les patients transplantés est reconnue comme un facteur de mauvais pronostic de la survie du greffon (38-40), ce qui est concordant avec les

résultats de notre étude. Comme chez les sujets non transplantés, il a déjà été montré que la réduction de la protéinurie améliore la survie rénale (39).

Dans une étude française multicentrique (66) menée chez 2169 greffés rénaux entre 1996 et 2007, les auteurs ont étudié le caractère pronostic d'un score « KTFS » (Kidney Transplant Failure Score), calculé à 1 an de la greffe, sur la survie rénale. Ce score était calculé à partir de 8 facteurs influençant la survie à long terme du greffon: le sexe du receveur, la fonction rénale du donneur, le rang de greffe, l'âge du receveur, la valeur de la créatininémie à 3 et 12 mois de la transplantation, la protéinurie à 12 mois et la survenue d'un épisode de rejet dans la première année de greffe. Sur les 2169 patients inclus, 380 patients avec un greffon fonctionnel ont été suivis jusqu'à 8 ans de la transplantation, 72 sont décédés, 169 sont retournés en dialyse et 1548 ont été censuré (patients ayant un greffon fonctionnel à la date des dernières nouvelles mais ayant une durée de suivi inférieure à 8 ans). La durée de suivi moyenne était de 5.1 ans. Ce score "KTFS" était prédictif de la survie du greffon à 8 ans de la greffe. Il avait également une meilleure capacité prédictive que l'évaluation de la fonction rénale à 1 an (créatininémie et DFG selon le MDRD) ainsi que sa variation entre 6 et 12 mois. L'AUC de la courbe ROC du score « KTFS » égale à 0.78 était significativement supérieure à celle de la créatininémie à 1 an (0.73 avec  $p=0,0001$ ). L'AUC du DFG à 1 an et de la variation de la fonction rénale entre 6 mois et 1 an était respectivement de 0.7 et 0.6. Les auteurs ont retrouvé un seuil du « KTFS » à 4.17 associé à un surrisque de perte du greffon. La survie rénale à 8 ans dans le groupe de patients avec un KTFS inférieur à 4.17 était de 93% contre 70.2% dans le groupe de patients ayant un score supérieur à 4.17 ( $p=0.0001$ ). Ce score n'était applicable qu'aux patients ayant un greffon fonctionnel à 1 an de la greffe. Les patients retournés en dialyse dans la première année de transplantation avaient été exclus de l'analyse. Cette étude montre que la fonction rénale à 6 mois et 1 an de la greffe est corrélée à la survie des greffons.

\* *Hypothèses physiopathologiques concernant la meilleure capacité de prédiction des marqueurs à 12 mois pour la survie du greffon*

Pourquoi la fonction rénale à 12 mois de la transplantation semble-t-elle mieux corrélée à la survie du greffon à long terme que celle à 3 mois?

On constate tout d'abord que la fonction rénale n'atteint pas toujours son nadir à 3 mois, et qu'elle peut continuer de s'améliorer chez certains patients après cette date. En effet, 41% des patients ayant un DFG à 3 mois inférieur à 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> ont amélioré leur fonction rénale et présentent un DFG entre 30 et 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup> à 1 an de la transplantation. Cette évolution de la fonction rénale, à distance de la greffe, peut être expliquée par plusieurs facteurs. La survenue d'un épisode de rejet au cours de la première

année peut entraîner, dans un premier temps, une dégradation de la fonction rénale. Celle-ci peut être suivie, après la mise en place d'un traitement immunosuppresseur adapté, d'une guérison et d'une amélioration de la fonction rénale. Une grande partie des patients de notre cohorte ont présenté un épisode de rejet au cours de la première année de greffe. Le délai moyen de survenue d'un rejet dans notre cohorte, par rapport à la date de greffe, est de 7,4 mois.

Les patients ayant reçu un greffon à critères élargis et ayant présenté une reprise retardée de fonction peuvent également continuer à améliorer leur fonction rénale à distance de la greffe. Une modification du traitement immunosuppresseur pourrait également intervenir dans cette amélioration. Certains centres de transplantation pratiquent, dès la première année de greffe, une "minimisation" en anticalcineurine (ciclosporine/tacrolimus) chez certains types de receveurs et de greffons, afin de limiter les potentiels effets délétères de ces traitements sur le greffon. En effet, ils sont notamment responsables de lésions histologiques de fibrose interstitielle au niveau du greffon. Ces traitements entraînant une vasoconstriction intra-rénale, leur diminution peut, par un effet purement "hémodynamique", être suivie d'une amélioration de la fonction rénale estimée par le DFG.

Dans cette étude, la protéinurie à 3 et 12 mois augmente la capacité à prédire la survie du greffon censurée ou non sur les décès. La protéinurie est un marqueur pronostique de la fonction rénale aussi bien dans le domaine de la transplantation que dans la population de patients non transplantés ayant une maladie rénale chronique. Une étude a montré qu'un patient ayant un DFG supérieur à  $80\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  et une protéinurie supérieure à  $0,4\text{g}/\text{jour}$  a un risque dix fois plus élevé d'évoluer vers l'insuffisance rénale chronique terminale qu'un patient ayant une IRC stade 3a (DFG  $50\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ ) sans protéinurie (67). La présence d'une protéinurie chez les patients transplantés est souvent multifactorielle. Elle peut être liée à des lésions situées sur les reins natifs du receveur, responsables d'une protéinurie en cas de fonction rénale résiduelle, à des lésions tubulaires proximales empêchant la réabsorption des protéines filtrées et notamment de l'albumine, à une toxicité de certains traitements immunosuppresseurs, à un épisode de rejet, à la dysfonction chronique du greffon ou à une récurrence de la néphropathie initiale.

#### \* Limitations

Notre étude comporte plusieurs limites. Il s'agit tout d'abord d'une étude observationnelle rétrospective unicentrique. Nos résultats devront donc être confirmés par des études prospectives multicentriques afin d'éliminer un éventuel « effet centre », et sur un

effectif de patients plus important. Nous ne disposons pas dans notre base de données de précisions sur la méthode de mesure de la protéinurie (recueil des 24 heures, protéinurie sur échantillon, ratio protéinurie/créatininurie). L'utilisation du ratio protéinurie/créatininurie sur un échantillon d'urines serait plus rapide, moins contraignant pour les patients et pourrait diminuer le risque de sous-estimation (en cas de recueil incomplet) ou de surestimation lié au recueil des urines des 24 heures. Nous n'avons pas pu recueillir la prise ou non d'un traitement bloqueur du système rénine-angiotensine, qui par un effet hémodynamique contribue à diminuer la valeur de la protéinurie. Ceci peut entraîner un éventuel biais dans la mesure de la protéinurie dans notre population d'étude.

Par ailleurs, nous ne pouvons pas comparer nos données biologiques (DFGe et protéinurie) mesurées à 3 mois de la greffe aux caractéristiques histologiques des greffons, puisque dans notre centre de greffe, nous avons fait le choix de ne pas réaliser de biopsies systématiques à 3 ou 12 mois. Bien que le risque de perte du greffon puisse être corrélé aux lésions histologiques glomérulaires et tubulo-interstitielles retrouvées sur les biopsies protocolaires, celles-ci ne sont pas pratiquées de manière systématique. Il s'agit d'un examen à risque, coûteux et dont l'interprétation peut être variable selon la taille de l'échantillon prélevé et l'expérience de l'anatomo-pathologiste.

La mesure de la clairance isotopique reste le gold standard dans l'évaluation de la fonction du greffon (68). Cette technique est relativement complexe, longue, coûteuse et difficile à réaliser à grande échelle et de façon répétée. L'estimation du DFG, par l'équation MDRD ou CKD-EPI, est basée sur la mesure de la créatininémie et peut donc être potentiellement soumise à de nombreuses variations selon l'âge des patients, leur sexe, leur masse musculaire et l'existence d'une dénutrition. Il apparaît néanmoins plus compliqué d'utiliser de manière répétée, pour mesurer la fonction rénale, la clairance de marqueurs exogènes en pratique clinique ou dans le domaine de la recherche, cette méthode étant plus difficilement accessible en pratique courante et plus coûteuse. Si le coût financier le permet, il serait néanmoins intéressant de réaliser ce type d'étude en utilisant comme méthode d'évaluation de la fonction rénale la mesure de la clairance isotopique à un délai de la transplantation fixé préalablement. Cela permettrait d'éviter les biais d'évaluation de la fonction rénale liés aux limites des formules d'estimation du débit de filtration glomérulaire.

#### \* Implications cliniques des résultats de l'étude

Ces informations confortent notre pratique clinique consistant à utiliser non seulement la fonction rénale (estimée par la créatininémie et le débit de filtration

glomérulaire) mais également la protéinurie comme facteurs pronostiques de la survie à long terme des greffons au cours du suivi des patients transplantés rénaux. Avec le développement de traitements immunosuppresseurs plus efficaces, nous avons assisté à une diminution de l'incidence des rejets aigus, notamment cellulaire, et à une diminution de la perte précoce des greffons. En revanche, la survie à long terme des greffons ne s'est que peu améliorée. Ceci renforce désormais l'intérêt des néphrologues pour la survie à long terme du greffon. L'évaluation de la fonction rénale chez les patients transplantés par l'estimation du DFG fait partie des recommandations internationales Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) (69). Dans ce contexte, il nous semble important de disposer de facteurs pronostiques précoces de la survie du greffon à long terme tels que le débit de filtration glomérulaire et la présence d'une protéinurie dans la première année suivant la transplantation. Dans notre étude, l'estimation du DFG à 3, 6 et 12 mois par l'équation MDRD est un facteur pronostique de la survie du greffon à long terme, censurée ou non sur les décès.

Au vu de nos résultats qui concordent avec les données de la littérature, l'estimation de la fonction rénale à 3 mois par le débit de filtration glomérulaire constitue un marqueur pronostique fiable de la survie du greffon à long terme censurée ou non sur les décès. Ceci pourrait avoir un intérêt particulier dans le domaine de la recherche médicale et notamment dans la réalisation d'essais cliniques. Il est financièrement difficile de mener des essais prospectifs sur de longues périodes et l'utilisation d'un marqueur pronostique précoce de la fonction rénale serait un atout méthodologique pour la réalisation d'essais cliniques. Nous pourrions donc envisager d'utiliser ce marqueur comme critère de jugement pour la conduite de futurs essais cliniques chez les patients transplantés rénaux étant donné les difficultés, notamment sur le plan économique, à mener des études prospectives sur de longues périodes.

Dans cette étude, la protéinurie à 3, 6 et 12 mois de la greffe constitue un facteur pronostique fort de la survie du greffon censuré ou non sur les décès. Le caractère prédictif de la protéinurie sur la survie du greffon dépasse même celui du DFG à 3 et 12 mois. Ce résultat doit nous encourager à rechercher de manière répétée la présence d'une protéinurie chez nos patients transplantés lors de leur suivi en consultation en complément du dosage de la créatininémie et de l'estimation du DFG par l'équation MDRD ou CKD-EPI. Dans notre cohorte, le risque de perte du greffon augmente avec le taux de protéinurie.

L'existence d'un marqueur pronostique précoce de la survie du greffon pourrait avoir un intérêt particulier chez les receveurs âgés recevant un greffon "marginal" issu de donneurs à critères élargis. Ce sous-groupe de patients représente en effet une part de plus

en plus importante des greffes réalisées en France. Le pronostic de ces greffes est moins bon que celles réalisées à partir de donneurs à critères standards. Les patients et les greffons les plus fragiles pourraient particulièrement bénéficier d'une adaptation précoce de leur immunosuppression, ce qui conférerait un intérêt tout particulier à une détermination précoce du pronostic à long terme des greffons. Nous n'avons toutefois pas mis en évidence dans cette étude un pouvoir de prédiction des marqueurs précoces de fonction plus important chez les receveurs de reins marginaux issus de donneurs à critères élargis.

## **CONCLUSION**

L'estimation précoce de la fonction rénale par le DFG, évalué selon l'équation MDRD, à 3 mois de la transplantation est un facteur pronostique fiable de la survie du greffon à long terme, censurée ou non sur les décès. Un DFG<sub>e</sub> à 3 mois de la greffe inférieur à 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> est associé à une diminution de la survie des greffons censurée ou non sur les décès. Les variations du DFG<sub>e</sub> entre 3 et 12 mois et 6 et 12 mois sont également des facteurs prédictifs de la survie du greffon. L'association entre la protéinurie et la survie du greffon est particulièrement forte. La présence, dans la première année de greffe, d'une protéinurie supérieure à 0,5 g/jour est en effet associée à une diminution de la survie du greffon à long terme. Nous n'avons pas retrouvé d'association statistiquement significative entre ces variables et la survie globale des patients. Néanmoins, l'évaluation de la fonction rénale par le DFG<sub>e</sub> à 12 mois de la transplantation semble plus fortement associée à la survie du greffon à long terme que le DFG<sub>e</sub> à 3 mois.

### **3. SYNTHÈSE**

Malgré l'augmentation du nombre de greffes réalisées chaque année, nous sommes toujours confrontés à une pénurie de greffon. Il y a près de 5 fois plus de patients sur liste d'attente de greffe que de transplantations réalisées en France chaque année. Nous essayons de compenser cette pénurie en ayant recours, de plus en plus, à des greffons issus de donneurs décédés dits à « critères élargis ». Afin d'optimiser la fonction des greffons, il est indispensable de disposer de facteurs pronostiques fiables.

Nous avons vu que de nombreux facteurs sont considérés comme étant pronostiques de la survie du greffon. Certains de ces facteurs sont liés au type de donneur et à ses antécédents: "donneur vivant", "donneur décédé" dit standard, "donneur décédé à critères élargis". D'autres sont liés au receveur du greffon. Parmi ceux-ci nous retrouvons l'âge, la méthode de dialyse utilisée avant la greffe et le taux d'anticorps anti-HLA. Certains événements, tels que la survenue d'une reprise retardée de fonction, ont un impact sur la survie à long terme du greffon. La présence d'une protéinurie et l'évaluation de la fonction rénale selon le DFG à différents moments du suivi des patients transplantés sont également des facteurs pronostiques de la fonction du greffon à long terme.

Lors de la bibliographie ayant précédé ce travail, nous avons mis en évidence que l'évaluation de la fonction rénale à 12 mois de la greffe était le facteur le plus souvent utilisé et le délai d'évaluation de la fonction rénale qui semblait le plus fortement lié à la survie du greffon. Il existe également des études s'étant intéressées à l'évaluation de la fonction rénale à 3 mois, mais elles ont le plus souvent été réalisées sur des patients greffés dans les années 1990 ou au début des années 2000. Les caractéristiques des donneurs et des receveurs ayant évolué depuis cette période, il nous a semblé intéressant de réévaluer cette capacité prédictive sur une population de patients dont les caractéristiques se rapprochent plus de ceux greffés actuellement. Nous souhaitons également comparer la capacité prédictive de l'évaluation de la fonction rénale à 3 mois par rapport au seuil de 12 mois le plus fréquemment utilisé. Il semble en effet intéressant de pouvoir disposer d'un marqueur pronostique fiable et plus précoce.

Les résultats de notre étude sont concordants avec ceux des autres études menées sur ce sujet. Nous avons mis en évidence que l'évaluation de la fonction rénale à 3 mois, par le DFGe selon l'équation MDRD, est bien un facteur pronostique de la survie du greffon qu'elle soit censurée ou non sur les décès. Néanmoins, cette association entre fonction rénale et survie du greffon est beaucoup plus forte lorsque la fonction rénale est estimée à 12 mois de la transplantation.

L'impact de la protéinurie à 3 et 12 mois sur la survie des greffons semble être plus fort que celui du DFGe au même moment. Ceci est un élément important à souligner qui

devrait encourager les néphrologues à continuer de suivre ce paramètre de manière régulière en pratique courante.

Comme nous l'avons précédemment expliqué notre étude comporte certaines limites. Concernant la protéinurie, nous ne disposons pas de la méthode de mesure (échantillon, recueil des 24 heures) utilisée, ce qui constitue un éventuel biais de mesure. En effet, la protéinurie des 24 heures nécessite un recueil des urines pendant 24 heures par les patients. Un recueil urinaire incomplet, ou prolongé au delà 24 heures, peut entraîner une sous ou une surestimation de la protéinurie. L'utilisation du ratio protéinurie/créatininurie permet de s'affranchir de cet inconvénient et estime de façon fiable la protéinurie des 24 heures. Cet examen serait également moins contraignant pour les patients et pourrait être réalisé plus fréquemment lors du suivi en consultation. Il peut également constituer un atout méthodologique pour la réalisation d'études futures chez les patients transplantés.

La quantification de la fonction rénale est un problème crucial en médecine quotidienne. Dans le domaine néphrologique, la connaissance de la fonction rénale est importante pour le dépistage d'une atteinte rénale ou le suivi chez un patient présentant une insuffisance rénale chronique dont les patients transplantés rénaux.

En pratique quotidienne, la mesure de la créatinine plasmatique, facile à obtenir, est largement utilisée comme un marqueur indirect de la filtration glomérulaire. Le dosage de la créatininémie peut varier indépendamment de la fonction rénale. Certains facteurs tels que l'état nutritionnel, la masse musculaire, le poids, le sexe des patients et la méthode de dosage influencent la valeur de la créatininémie indépendamment de la fonction rénale. En effet, il peut exister d'importantes variations de dosage de la créatininémie selon les laboratoires dans lesquels les examens sanguins sont réalisés. La mesure de la clairance de la créatinine avec le recueil des urines de 24h peut également être réalisée pour améliorer la précision de l'évaluation mais cette méthode se heurte aux difficultés du recueil urinaire, en particulier chez les individus ambulatoires. De plus, l'augmentation de la sécrétion tubulaire de créatininémie chez les patients insuffisants rénaux chroniques entraîne une surestimation du DFG réel par la clairance de la créatinine.

Il existe plusieurs formules permettant d'estimer le débit de filtration glomérulaire. L'estimation du DFG par le CKD-EPI ou l'équation MDRD est recommandée par les KDIGO. Néanmoins, il n'y pas de recommandations claires sur la formule devant être utilisée en première intention chez les patients transplantés. La formule MDRD est basée sur 4 variables: le sexe, l'âge, l'ethnie et la créatininémie. Son avantage est d'estimer un DFG rapport à la surface corporelle, de ne pas prendre en compte le poids et de prendre en considération l'origine ethnique. La formule CKD-EPI est actuellement recommandée, par

l'HAS en France et au niveau international par les KDIGO, dans la population des patients insuffisants rénaux chroniques pour l'estimation du DFG. Elle a été développée afin de pallier aux moins bonnes performances de l'équation MDRD pour estimer le DFG chez les patients présentant une maladie rénale chronique mais sans insuffisance rénale stricto sensu (DFG supérieur à 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Cette formule n'est pas validée dans certaines populations de patients (patient non caucasien, âgé de plus de 75 ans, patients de poids extrême).

Sur notre cohorte de patients transplantés, la fonction rénale des patients était similaire, qu'elle soit évaluée par le CKD-EPI ou l'équation MDRD. La méthode de référence pour évaluer la fonction rénale chez les patients transplantés reste actuellement la mesure de la clairance isotopique. Bien qu'il s'agisse d'un examen coûteux et difficile à réaliser de manière répétée, il constituerait un atout méthodologique notable pour la réalisation d'études sur le caractère pronostique de la fonction rénale sur la survie à long terme des patients transplantés. Dans une étude française, Masson *et.al* (70) ont comparé l'estimation du DFG par l'équation MDRD et CKD-EPI à une technique de référence (clairance urinaire de l'inuline ou clairance plasmatique du chrome-EDTA selon le centre de greffe) chez 825 patients caucasiens greffés à Paris et Saint-Étienne entre 2007 et 2010. Les deux formules avaient tendance à surestimer le DFG. Le MDRD était plus performant que le CKD-EPI pour estimer le DFG des patients présentant un DFG mesuré entre 30 et 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Il n'y avait par contre pas de différence pour des DFG inférieurs à 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> ou supérieurs à 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer la valeur prédictive du DFGe sur la survie à long terme des greffons et non pas d'évaluer la méthode d'estimation du DFG se rapprochant le plus du DFG mesuré. Néanmoins, il serait intéressant de pouvoir mener une étude multicentrique sur une large cohorte de patients transplantés rénaux afin de comparer les performances des formules CKD-EPI et MDRD dans l'estimation du DFG comparativement à un seul examen de référence comme la clairance isotopique du iohexol ou du chrome-EDTA. Ce type d'étude pourrait nous fournir des arguments afin de privilégier une méthode d'évaluation par rapport à une autre chez les patients transplantés rénaux.

Nous pouvons d'ailleurs nous demander si le caractère pronostique du DFGe dans la première année de greffe, sur la survie à long terme des greffons, n'est pas plus important que de savoir si celui-ci sur ou sous-estime la valeur réelle du DFG chez les patients transplantés?

Les patients transplantés rénaux sont généralement exposés de façon prolongée aux corticoïdes dont l'un des effets secondaires potentiels est d'entraîner une diminution de la masse musculaire. Cette "atrophie" musculaire peut être responsable d'une diminution de la créatininémie aboutissant à une surestimation du DFG par les formules MDRD et CKD-EPI toutes deux basées sur le dosage sanguin de la créatinine. Il faut donc rechercher d'autres marqueurs afin d'évaluer de façon fiable en pratique courante la fonction rénale de nos patients transplantés.

Un autre marqueur endogène de la fonction rénale, la cystatine C, pourrait également être étudié chez les patients transplantés rénaux. Il s'agit d'un marqueur qui, contrairement à la créatinine, ne provient pas uniquement du métabolisme musculaire. Ce peptide est produit de manière constante par l'ensemble des cellules nucléées puis est librement filtré par les glomérules et entièrement catabolisé par les cellules tubulaires proximales. Ce marqueur pourrait donc être particulièrement intéressant à étudier dans l'évaluation de la fonction rénale des patients transplantés rénaux.

Une des difficultés de notre protocole a été le choix de la méthode d'évaluation du débit de filtration glomérulaire. Notre étude étant rétrospective et tous les patients inclus n'ayant pas eu de clairance urinaire ou plasmatique d'un marqueur exogène pour évaluer de manière optimale leur fonction rénale, nous avons décidé d'utiliser les formules d'estimation du DFG basé sur la créatininémie. En l'absence de recommandations formelles sur l'équation (MDRD ou CKD-EPI) à utiliser chez les patients transplantés, nous avons testé les deux.

Nos résultats montrent que le DFG estimé par l'équation MDRD est très fortement corrélé à celui estimé par le CKD-EPI (coefficient de corrélation supérieur à 0,99). Nous avons finalement décidé d'estimer le DFG selon la formule MDRD qui est encore la formule la plus fréquemment utilisée dans les études portant sur des patients transplantés.

Les résultats de notre étude ont un impact sur la pratique clinique. L'identification de marqueurs pronostiques de la survie à long terme des greffons est un élément important pour la prise en charge des patients transplantés rénaux. Bien que moins puissant que celle à 12 mois, la fonction rénale à 3 mois est un bon marqueur pronostique de la survie du greffon à long terme. Bien que certains greffons continuent d'améliorer leur fonction au cours de la première année, le DFG à 3 mois permet d'estimer le « potentiel » du greffon. Nous pouvons nous demander si cette amélioration de la fonction rénale au cours de la première année est liée au potentiel de récupération des greffons, aux lésions d'ischémie reperfusion, au traitement efficace d'un épisode de rejet ou au contraire à une minimisation des

traitements immunosuppresseurs. En effet, certains immunosuppresseurs tels que les anticalcineurines, bien que nécessaires pour prévenir les phénomènes de rejet, ont également un effet néphrotoxique connu. Il serait particulièrement informatif d'étudier au cours d'une étude prospective les caractéristiques des patients qui continuent d'améliorer leur fonction rénale tardivement au cours de la première année, ainsi que les ajustements thérapeutiques réalisés dans leurs traitements immunosuppresseurs. Ceci pourrait avoir un intérêt particulier dans le sous-groupe des receveurs âgés recevant un greffon à critères élargis.

Ces patients sont particulièrement vulnérables aux complications, notamment infectieuses et néoplasiques, engendrées par les traitements immunosuppresseurs. Doit-on diminuer les anticalcineurines chez les receveurs de greffons "vasculaires", dont on sait déjà que leur survie rénale est diminuée par rapport aux greffons issus de donneurs standards, et qui bénéficieraient particulièrement de cette minimisation (moins de néphrotoxicité, moins de complications infectieuses) mais au prix d'un surrisque de rejet?

Disposer d'un marqueur pronostique précoce et fiable de la survie à long terme du greffon serait un atout pour répondre à cette question à laquelle les néphrologues sont souvent confrontés au cours du suivi des patients greffés. En effet, le caractère prédictif de la valeur de la créatininémie et de l'évaluation de la fonction rénale par l'estimation du DFG à 3 mois pourrait permettre une évaluation plus précoce de la qualité du greffon, de sa survie et donc potentiellement une adaptation plus rapide du traitement immunosuppresseur. Il est intéressant de souligner que nous n'avons pas retrouvé de différence quant au pouvoir prédictif de la fonction rénale à 3 mois selon le type de donneur. La fonction rénale à 3 mois était autant prédictive de la survie du greffon à long terme qu'il s'agisse de greffes réalisées à partir de donneur vivant ou de donneurs décédés à critères standards ou élargis.

Par ailleurs, l'identification de marqueurs pronostiques précoces et fiables de la survie à long terme des greffons rénaux est un enjeu majeur notamment dans le domaine de la recherche médicale. En effet, il est de plus en plus difficile, notamment sur le plan financier, de mener de longues études prospectives et disposer d'un marqueur pronostique précoce de la survie des greffons permettrait de réduire la durée de suivi des patients dans les études.

Notre étude bien qu'étant monocentrique et rétrospective a montré des résultats statistiquement significatifs. La fonction rénale à 3 mois, estimée par la créatininémie et le DFGe selon l'équation MDRD, est un marqueur pronostique précoce de la survie à long terme des greffons, censurée ou non sur les décès. L'ajout du DFGe à 3 mois à un modèle clinique a permis d'augmenter la capacité prédictive de la survie à long terme du greffon. Comme tous les résultats d'analyses rétrospectives, ceux-ci seront à confirmer par la réalisation d'études prospectives multicentriques.

#### **4. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :**

1. Rapport annuel du registre Réseau Épidémiologie Information Néphrologie(REIN) 2014.
2. Purnell TS, Auguste P, Crews DC, Lamprea-Montealegre J, Olufade T, Greer R, Ephraim P, Sheu J, Powe NR, Rabb H, Jaar B, Boulware LE. Comparison of life participation activities among adults treated by hemodialysis, peritoneal dialysis and kidney transplantation: a systematic review. *American Journal Kidney Disease* 2013 ; 62(5) : 953-73.
3. Évaluation médico-économique des stratégies de prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale en France. Rapport de la Haute Autorité de Santé 2014.
4. Le rapport médical et scientifique de l'Agence de la biomédecine 2014.
5. Gondos A, Dohler B, Brenner H, Opelz G. Kidney graft survival in Europe and the United States: strikingly different long-term outcomes. *Transplantation* 2013; 95(2):267-74.
6. Legendre C, Canaud G, Martinez F. Factors influencing long-term outcome after kidney transplantation. *Transplant international* 2014; 27(1):19-27.
7. Matas AJ1, Smith JM, Skeans MA, Lamb KE, Gustafson SK, Samana CJ, Stewart DE, Snyder JJ, Israni AK, Kasiske BL. OPTN/SRTR 2011 Annual Data Report : kidney. *American Journal of Transplantation* 2013; 13 Suppl 1:11-46.
8. Port FK, Bragg-Gresham JL, Metzger RA, Dykstra DM, Gillespie B, Young EW, Delmonico FL, Wynn JJ, Merion R, Wolfe RA, Held PJ. Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors. *Transplantation* 2002; 74(9):1281-6.
9. Ojo, AO, Hanson JA, Meier-Kriesche H, Okechukwu CN, Wolfe RA, Leichtman AB, Agodoa LY, Kaplan B, Port FK. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(3):589-97.
10. Pessione F, Cohen S, Durand D, Hourmant M, Kessler M, Legendre C, Mourad G, Noël C, Peraldi MN, Pouteil-Noble C, Tuppin P, Hiesse C. Multivariate analysis of donor risk factors for graft survival in kidney transplantation. *Transplantation* 2003; 75(3):361-7.
11. Knoll GA. Kidney transplantation in the older adult. *Am J Kidney Dis* 2013; 61(5):790-7.
12. Jay CL, Kenneth Washburn, Dean PG, Ryan A. Helmick, Jacqueline A. Pugh, and Mark D. Stegall. Survival Benefit in Older Patients Associated with Earlier Transplant with High KDPI Kidneys. *Transplantation* 2016.
13. Foster BJ, Dahhou M, Zhang X, Platt RW, Hanley JA. Relative importance of HLA mismatch and donor age to graft survival in young transplant recipients. *Transplantation* 2013; 96(5):469-75.

14. Susal C, Opelz G. Current role of human leukocyte antigen in kidney transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2013; 18(4):438-44.
15. Frei U, Noeldeke J, Machold-Fabrizii V, Arbogast H, Margreiter R, Fricke L, Voiculescu A, Kliem V, Ebel H, Albert U, Lopau K, Schnuelle P, Nonnast-Daniel B, Pietruck F, Offermann R, Persijn G, Bernasconi C. Prospective age-matching in elderly kidney transplant recipients: a 5-year analysis of the Eurotransplant Senior Program. *Am J Transplant* 2008; 8(1):50-7.
16. Opelz G, Döhler B. Effect of Human leukocyte Antigen Compatibility on Kidney Survival: Comparative analysis of two decades. *Transplantation* 2007; 84(2):137-43.
17. Terasaki PI, Marchioro TL, Starzl TE. Serotyping of human lymphocyte antigens: Preliminary trials on long term kidney homograft survivors. First histocompatibility workshop 1964.
18. Kissmeyer-Nielsen F, Olsen S, Petersen VP, Fjeldborg O. Hyperacute rejection of kidney allografts associated with pre-existing humoral antibodies against donor cells. *Lancet* 1966; 2(7465):662-5.
19. Mohan S, Palanisamy A, Tsapepas D, Tanriover B, Crew RJ, Dube G, Ratner LE, Radhakrishnan J. Donor-specific antibodies adversely affect kidney allograft outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23(12):2061-71.
20. Lefaucheur C, Loupy A, Hill GS, Andrade J, Nochy D, Antoine C, Gautreau C, Charron D, Glotz D, Suberbielle-Boissel C. Preexisting donor-specific HLA antibodies predict outcome in kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*, 2010; 21(8):1398-406.
21. Zheng J, Xue W, Jing X, Hou J, Tian X, Tian P, Ding X, Pan X, Yan H, Feng X, Xiang H, Li Y, Ding C. Influence of de novo donor-specific antibody on early renal allograft function recovery. *Ren Fail* 2015; 37(3):462-8.
22. Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ, Atkins RC, Chadban SJ. Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. *N England J Med* 2002; 347(2):103-9.
23. Chailimpamontree W<sup>1</sup>, Dmitrienko S, Li G, Balshaw R, Magil A, Shapiro RJ, Landsberg D, Gill J, Keown PA; Genome Canada Biomarkers in Transplantation Group. Probability, predictors, and prognosis of post-transplantation glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(4):843-51.
24. Canaud G, Audard V, Kofman T, Lang P, Legendre C, Grimbert P. Recurrence from primary and secondary glomerulopathy after renal transplant. *Transpl Int* 2012; 25(8):812-24.
25. Floege J, Grone HJ. Recurrent IgA nephropathy in the renal allograft: not a benign condition. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28(5):1070-3.
26. Pascual J, Mezrich JD, Djamali A, Levenson G, Chin LT, Torrealba J, Bloom D, Voss B, Becker BN, Knechtle SJ, Sollinger HW, Pirsch JD, Samaniego MD. Alemtuzumab induction and recurrence of glomerular disease after kidney transplantation. *Transplantation* 2007; 83(11):1429-34.

27. Meier-Kriesche HU, Schold JD. The impact of pretransplant dialysis on outcomes in renal transplantation. *Semin Dial* 2005; 18(6):499-504.
28. Meier-Kriesche HU, Port FK, Ojo AO, Rudich SM, Hanson JA, Cibrik DM, Leichtman AB, Kaplan B. Effect of waiting time on renal transplant outcome. *Kidney Int* 2000; 58(3):1311-7.
29. Reydit M, Combe C, Harambat J, Jacquelinet C, Merville PG, Couzi L, Leffondré K. La transplantation rénale préemptive est associée à une meilleure survie des greffons et des patients: données du registre CRISTAL. *Néphrologie et Thérapeutique* 2015. Volume 11, Issue 5, Septembre 2015, Pages 284.
30. Kessler M, Ladrière M, Giral M, Souillou JP, Legendre C, Martinez F, Rostaing L, Alla F. Does pre-emptive kidney transplantation with a deceased donor improve outcomes? Results from a French transplant network. *Transplant Int* 2011; 24(3):266-75.
31. Yarlagadda SG, Coca SG, Garg AX, Doshi M, Poggio E, Marcus RJ, Parikh CR. Marked variation in the definitions and diagnosis of delayed graft function: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(9):2995-3003.
32. Cohen DJ, St. Martin L, Christensen LL, Bloom RD, Sung RS. Kidney and pancreas transplantation in the United States, 1995 –2004. *Am J Transplant* 2006; 6(5 Pt 2):1153-69.
33. Kayler LK, Magliocca J, Zendejas I, Srinivas TR, Schold JD. Impact of cold ischemia time on graft survival among ECD transplant recipients: a paired kidney analysis. *Am J Transplant* 2011; 11(12):2647-56.
34. Doshi MD, Garg N, Reese PP, Parikh CR. Recipient risk factors associated with delayed graft function: A paired kidney analysis. *Transplantation* 2011; 91(6):666-71.
35. Rosenthal JT, Danovitch GM, Wilkinson A, Ettenger RB. The high cost of delayed graft function in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1991; 51(5):1115-8.
36. Yarlagadda SG, Coca SG, Formica RN Jr, Poggio ED, Parikh CR. Association between delayed graft function and allograft and patient survival: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(3):1039-47.
37. Le rapport médical et scientifique de l'Agence de biomédecine du prélèvement et de la greffe en France 2012. Agence nationale de la biomédecine, 2012.
38. Legendre C, Anglicheau D. Proteinuria in kidney transplantation: an ongoing story. *Nature Reviews Nephrology* 2013; 9(5):251-2.
39. Halimi JM, Laouad I, Buchler M, Al-Najjar A, Chatelet V, Houssaini TS, Nivet H, Lebranchu Y. Early low grade proteinuria causes short-term evolution and long term consequences in renal transplantation. *Am J Transplant* 2005; 5(9):2281-8.
40. Halimi JM. Low grade proteinuria and microalbuminuria in renal transplantation. *Transplantation* 2013; 96(2):121-30.
41. Smith-Palmer J, Kalsekar A, Valentine W. Influence of renal function on long term graft survival and patient survival in renal transplant recipients. *Current Medical Research Opinion*

2014; 30(2):235-42.

42. Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS, Tolleris CB, Bresnahan BA, Johnson CP. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney Int* 2002; 62(1):311-8.

43. Wu J, Li H, Huang H, Wang R, Wang Y, He Q, Chen J. Slope of changes in renal function in the first year post-transplantation and one-yr estimated glomerular filtration rate together predict long-term renal allograft survival. *Clin Transplant* 2010 ; 24: 862–868

44. Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA; Patient Outcomes in Renal Transplantation (PORT) Investigators. The relationship between kidney function and long-term graft survival after kidney transplant. *Am J Kidney Dis* 2011; 57(3):466-75.

45. Schnitzler MA, Lentine KL, Axelrod D, Gheorghian A, You M, Kalsekar A, L'Italien G. Use of 12-month renal function and baseline clinical factors to predict long-term graft survival: Application to BENEFIT and BENEFIT-EXT Trials. *Transplantation* 2012; 93(2):172-81.

46. Rempert A, Molnar MZ, Ambrus C, Keszei A, Torok S, Vamos EP, Kiss I, Jaray J, Novak M, Rosivall L, Mucsi I. Impaired renal function is associated with mortality in kidney-transplanted patients. *Int Urol Nephrol* 2010; 42(3):799-809.

47. Schnitzler MA, Johnston K, Axelrod D, Gheorghian A, Lentine KL. Associations of renal function at 1-year after kidney transplantation with subsequent return to dialysis, mortality, and healthcare costs. *Transplantation* 2011; 91(12):1347-56.

48. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, Van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Gansevoort RT. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *The Lancet* 2010; 375(9731):2073-81.

49. Meier-Kriesche H, Baliga R, Kaplan B. Decreased renal function is a strong risk factor for cardiovascular death after renal transplantation. *Transplantation* 2003; 75(8):1291-5.

50. Nicol D, MacDonald AS, Lawen J, Belitsky P. Early prediction of renal allograft loss beyond one year. *Transpl Int* 1993; 6(3):153-7.

51. He X, Moore J, Shabir S, Little MA, Cockwell P, Ball S, Liu X, Johnston A, Borrows R. Comparison of the predictive performance of cGFR formulae for mortality and graft failure in renal transplant recipients. *Transplantation* 2009; 87(3):384-92.

52. Russ G, Segoloni G, Oberbauer R, Legendre C, Mota A, Eris J, Grinyo JM, Friend P, Lawen J, Hartmann A, Schena FP, Lelong M, Burke JT, Neylan JF for the Rapamune Maintenance Regimen Study Group. Superior outcomes in renal transplantation after early

cyclosporine withdrawal and sirolimus maintenance therapy, regardless of baseline renal function. *Transplantation* 2005; 80(9):1204-11.

53. Marcén R, Morales JM, Fernández-Rodríguez A, Capdevila L, Pallardó L, Plaza JJ, Cubero JJ, Puig JM, Sanchez-Fructuoso A, Arias M, Alperovich G, Serón D. Long-term graft function changes in kidney transplant recipients. *NDT Plus* 2010; 3(Suppl\_2):ii2-ii8.

54. Hernández D1, Pérez G, Marrero D, Porrini E, Rufino M, González-Posada JM, Delgado P, Torres A. Early association of low-grade albuminuria and allograft dysfunction predicts renal transplant outcomes. *Transplantation* 2012; 93(3):297-303.

55. Pascual J, Marcen R, Ortuno J. Renal function: defining long-term success. *NDT* 2004; 19 Suppl 6:vi3-vi7.

56. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999; 130(6): 461-70.

57. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009; 150(9):604-12.

58. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976; 16(1):31-41.

59. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Haas M, Sis B, Mengel M, Halloran PF, Baldwin W, Banfi G, Collins AB, Cosio F, David DS, Drachenberg C, Einecke G, Fogo AB, Gibson IW, Glotz D, Iskandar SS, Kraus E, Lerut E, Mannon RB, Mihatsch M, Nankivell BJ, Nicleleit V, Papadimitriou JC, Randhawa P, Regele H, Renaudin K, Roberts I, Seron D, Smith RN, Valente M. Banff '07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *Am J Transplant* 2008 ; 8: 753–760.

60. Greenland S. Tests for interaction in epidemiologic studies: a review and a study of power. *Statistics in medicine.* 1983; 2(2):243-51.

61. Peul WC, van Houwelingen HC, van den Hout WB, Brand R, Eekhof JA, Tans JT, et al. Surgery versus prolonged conservative treatment for sciatica. *The New England journal of medicine.* 2007; 356(22):2245-56.

62. Takano T, Fukui T, Ohe Y, Tsuta K, Yamamoto S, Nokihara H, et al. EGFR mutations predict survival benefit from gefitinib in patients with advanced lung adenocarcinoma: a historical comparison of patients treated before and after gefitinib approval in Japan. *Journal of clinical oncology. J Clin Oncol;* 26(34): 5589-95

63. Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, D'Agostino RB Jr, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker : from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med.* 2008 ; 27(2):157-72
64. J. Labarère, T. Raskovalova. Quantification de la valeur ajoutée d'un biomarqueur par l'indice de Net Reclassification Improvement.
65. Lefaucheur C, Loupy A, Vernerey D, Duong-Van-Huyen JP, Suberbielle C, Anglicheau D, Vérine J, Beuscart T, Nochy D, Bruneval P, Charron D, Delahousse M, Empana JP, Hill GS, Glotz D, Legendre C, Jouven X. Antibody-mediated vascular rejection of kidney allografts: a population-based study. *Lancet.* 2013; 381(9863): 313-9.
66. Foucher Y, Daguin P, Akl A, Kessler M, Ladrière M, Legendre C, Kreis H, Rostaing L, Kamar N, Mourad G, Garrigue V, Bayle F, H de Ligny B, Büchler M, Meier C, Daurès JP, Souillou JP, Giral M. A clinical scoring system highly predictive of long-term kidney graft survival. *Kidney Int* 2010; 78(12):1288-94
67. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, James MT, Klarenbach S, Quinn RR, Wiebe N, Tonelli M, Alberta Kidney Disease Network: Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA* 2010, 303: 423–429.
68. Poggio ED, Batty DS, Flechner SM. Evaluation of renal function in transplantation. *Transplantation* 2007 ; 84: 131
69. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, De Zeeuw D, Hostetter TH, Lameire N, Eknoyan G. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67: 2089
70. Masson I, Flamant M, Maillard N, Rule AD, Vrtovsnik F, Peraldi MN, Thibaudin L, Cavalier E, Vidal-Petiot E, Bonneau C, Moranne O, Alamartine E, Mariat C, Delanaye P. MDRD versus CKD-EPI equation to estimate glomerular filtration rate in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2013; 95(10):1211-7.

## **5. ANNEXES**

**Tableau 1a** : Caractéristiques cliniques et démographiques des receveurs

<b>Variable</b>	<b>N</b>	<b>moyenne <math>\pm</math> SD / n (%)</b>	<b>médiane (IQR)</b>
Âge (années)	754	48 $\pm$ 14	49 (37 - 59)
Sexe	754		
Homme		453 (60.1 %)	
Femme		301 (39.9 %)	
Antécédent de tabagisme	747		
Jamais		473 (63.3 %)	
Sevré		182 (24.4 %)	
Actif		92 (12.3 %)	
Dialyse	754	667 (88.5 %)	
Type de dialyse	754		
Hémodialyse		530 (70.3 %)	
Dialyse péritonéale		137 (18.2 %)	
Non dialysé		87 (11.5 %)	
Ancienneté de dialyse (années)	665	2.2 $\pm$ 2.5	1.6 (0.9 - 2.6)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	748	24.9 $\pm$ 4.8	24.1 (21.4 - 27.7)
IMC (classes)	748		
< 18.5		44 (5.9 %)	
18.5 - 24.9		376 (50.3 %)	
25 - 29.9		215 (28.7 %)	
$\geq$ 30		113 (15.1 %)	
Hypertension artérielle	754	628 (83.3 %)	
Diabète (oui/non)	754	108 (14.3 %)	
DT1		31 (4.1 %)	
DT2NIR		48 (6.4 %)	
DT2IR		29 (3.8 %)	
Antécédent d'AVC	754	23 (3.1 %)	
Antécédent d'insuffisance cardiaque	754	30 (4.0 %)	
Antécédent de coronaropathie	754		
Pas d'antécédent		672 (89.1 %)	
Traitement médicamenteux seul		36 (4.8 %)	
Stent		36 (4.8 %)	
Pontage coronaire		6 (0.8 %)	
Transplantation		4 (0.5 %)	
Antécédent d'AOMI	754	56 (7.4 %)	
Antécédent de BPCO	754	9 (1.2 %)	
Antécédent d'infection à VIH	754	1 (0.1 %)	
Antécédent d'infection à VHB	754	8 (1.1 %)	
Antécédent d'infection à VHC	754	11 (1.5 %)	
Antécédent de néoplasie	754	52 (6.9 %)	
Néphropathie initiale	754		
Uropathie malformative		40 (5.3 %)	
Néphropathie diabétique		62 (8.2 %)	
Glomérulonephrite chronique (hors vascularite)		214 (28.4 %)	
Polykystose		116 (15.4 %)	
Néphropathie vasculaire		43 (5.7 %)	
Vascularite		13 (1.7 %)	
Rein unique acquis		2 (0.3 %)	
Médicamenteuse (chimio, anticalceurines)		11 (1.5 %)	
Autre		93 (12.3 %)	
Non étiquetée		160 (21.2 %)	
Immunsation classe I positive	751	58 (7.7 %)	
Immunsation classe II positive	751	87 (11.6 %)	
Immunsation classe I ou II positive	751	122 (16.2 %)	

IMC : indice de masse corporelle ; DT1 : diabète type 1 ; DT2NIR : diabète type 2 non insulino-réquerant ; DT2IR : diabète type 2 insulino-réquerant ; AVC : accident vasculaire cérébral ; AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; VHB : virus hépatite B ; VHC : virus hépatite C

**Tableau 1b** : Caractéristiques concernant la greffe

<b>Variable</b>	<b>N</b>	<b>moyenne ± SD / n (%)</b>	<b>médiane (IQR)</b>
Âge (années)	754	47 ± 16	48 (36 - 58)
Sexe	753		
Homme		446 (59.2 %)	
Femme		307 (40.8 %)	
Type de donneur	754		
Vivant		102 (13.5 %)	
SCD (standard)		472 (62.6 %)	
ECD (critères élargis)		180 (23.9 %)	
Nombre d'incompatibilités HLA A-B-DR-DQ	752		
0		28 (3.7 %)	
1-2		84 (11.2 %)	
3-4		304 (40.4 %)	
5-6		280 (37.2 %)	
7-8		56 (7.4 %)	
Statut CMV	753		
D+/R+		226 (30.0 %)	
D+/R-		168 (22.3 %)	
D-/R+		191 (25.4 %)	
D-/R-		168 (22.3 %)	
Statut EBV	746		
D+/R+		695 (93.2 %)	
D+/R-		15 (2.0 %)	
D-/R+		33 (4.4 %)	
D-/R-		3 (0.4 %)	
Durée ischémie froide (heures)	752	17.7 ± 9.8	15.6 (11.8 - 24.7)
Traitement d'induction	754	577 (76.5 %)	
Type de traitement d'induction	754		
Pas de traitement		177 (23.5 %)	
Anti-récepteur de l'IL2		186 (24.7 %)	
SAL ou ATG		391 (51.9 %)	
Ciclosporine	754	456 (60.5 %)	
Tacrolimus	754	294 (39.0 %)	
Ciclosporine / Tacrolimus	754	743 (98.5 %)	
Certican / Rapamune	754	41 (5.4 %)	
Cellcept / Myfortic	754	657 (87.1 %)	
Imurel	752	8 (1.1 %)	
Corticoides	754	741 (98.3 %)	
Inhibiteur jak 3	754	2 (0.3 %)	
Belatacept	754	1 (0.1 %)	

SCD: donneur à critères standards; ECD: donneur à critères élargis; HLA: human leukocyte antigen; CMV: cytomégalovirus; EBV: Epstein-Barr virus; SAL: sérum antilymphocytaire; ATG: antithymoglobuline; IL2: interleukine-2

**Tableau 1c** : Données concernant l'évolution de la greffe

<b>Variable</b>	<b>N</b>	<b>moyenne ± SD / n (%)</b>	<b>médiane (IQR)</b>
Retard de reprise de fonction	753	272 (36.1 %)	
Rejet	754	397 (52.7 %)	
Type de premier rejet	397		
Borderline		124 (31.2 %)	
Aigu cellulaire		138 (34.7 %)	
Aigu humoral		11 (2.8 %)	
Vasculaire		44 (11.1 %)	
Chronique actif à médiation humorale		11 (2.8 %)	
Indéterminé		69 (17.3 %)	
Rejet dans les trois premiers mois	754	288 (38.2 %)	
Rejet dans les six premiers mois	754	320 (42.4 %)	
Rejet dans la première année	754	343 (45.5 %)	
Délai rejet (mois)	397	7.4 ± 18.8	1.0 (0.5 - 3.5)
Nombre de rejets au cours du suivi	754		
0		357 (47.3 %)	
1		238 (31.6 %)	
2		115 (15.3 %)	
3		39 (5.2 %)	
4		5 (0.7 %)	
Nombre de rejets dans les trois premiers mois	754		
0		466 (61.8 %)	
1		226 (30.0 %)	
2		60 (8.0 %)	
3		2 (0.3 %)	
Nombre de rejets dans la première année	754		
0		411 (54.5 %)	
1		234 (31.0 %)	
2		88 (11.7 %)	
3		19 (2.5 %)	
4		2 (0.3 %)	
Néphropathie BK	753	2 (0.3 %)	
Récidive néphropathie initiale	753	27 (3.6 %)	
Créatinine M3 (µmol/L)	754	141 ± 50	133 (106 - 159)
Créatinine M6 (µmol/L)	731	139 ± 46	133 (106 - 159)
Créatinine M12 (µmol/L)	731	138 ± 43	133 (106 - 159)
DFGe MDRD M3 (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	754	49.7 ± 15.8	48.3 (38.8 - 59.6)
DFGe MDRD M6 (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	731	49.8 ± 15.7	48.4 (38.7 - 59.8)
DFGe. MDRD M12 (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	731	50.0 ± 15.2	49.4 (39.2 - 59.3)
Protéinurie M3 (g/j)	618	0.44 ± 0.97	0.22 (0.13 - 0.40)
Protéinurie M6 (g/j)	595	0.44 ± 0.89	0.21 (0.12 - 0.41)
Protéinurie M12 (g/j)	617	0.42 ± 0.77	0.21 (0.12 - 0.41)

*DFGe MDRD M12: Débit de filtration glomérulaire estimé à 12 mois de la greffe par le MDRD. Protéinurie M3-M6-M12 : protéinurie mesurée à 3,6 et 12 mois de la date de greffe, exprimée en gramme par jour*

**Tableau 2** : Classification des patients selon les catégories de DFG estimé par MDRD à 3 mois et à 12 mois.

		<b>DFGe MDRD M12</b>				<b>Total</b>
		<b>&lt; 30</b>	<b>30 - 45</b>	<b>45 - 60</b>	<b>&gt; 60</b>	
<b>DFGe MDRD M3</b>	<b>&lt; 30</b>	30 (56.7 %)	22 (41.5 %)	1 (1.8%)	0 (0.0 %)	53 (100%)
	<b>30 - 45</b>	19 (7.9 %)	150 (62.8 %)	65 (27.2 %)	5 (2.1 %)	239 (100%)
	<b>45 - 60</b>	3 (1.2 %)	63 (24.6 %)	142 (55.5 %)	48 (18.7 %)	256 (100%)
	<b>&gt; 60</b>	4 (2.2 %)	2 (1.1 %)	56 (30.6 %)	121 (66.1 %)	183 (100%)
		56	237	264	174	731

*DFGe MDRD M3 : Débit de filtration glomérulaire estimé à 3 mois de la greffe par le MDRD; DFGe MDRD M12 : Débit de filtration glomérulaire estimé à 12 mois de la greffe par le MDRD*

**Tableau 3** : Association entre la fonction rénale 3 mois (DFGe et protéinurie) et le retour en dialyse, le décès, et la perte de greffon

<b>Retour dialyse</b>		<b>Evénements/ N</b>	<b>HR (IC 95%)</b>	<b>p-value</b>	<b>Events / N</b>	<b>HR ajusté (IC 95%)</b>	<b>p-value</b>
DFGe M3	Catégories usuelles			<0.0001			<0.0001
	< 30	31 / 61 (50.8 %)	4.60 (2.78-7.62)	<0.0001	30 / 60 (50.0 %)	3.65 (2.00-6.65)	<0.0001
	30 - 45	49 / 249 (19.7 %)	1.29 (0.82-2.03)	0.27	49 / 248 (19.8 %)	1.14 (0.68-1.91)	0.63
	45 - 60	35 / 259 (13.5 %)	0.83 (0.51-1.36)	0.46	35 / 257 (13.6 %)	0.83 (0.50-1.38)	0.47
	> 60	30 / 185 (16.2 %)	1.00	-	30 / 183 (16.4 %)	1.00	-
Protéinurie M3	Catégories usuelles			<0.0001			<0.0001
	< 0.5	79 / 499 (15.8 %)	1.00	-	79 / 496 (15.9 %)	1.00	-
	0.5 - 1	19 / 71 (26.8 %)	1.89 (1.14-3.12)	0.013	19 / 71 (26.8 %)	1.78 (1.06-2.98)	0.028
	1 - 2	11 / 28 (39.3 %)	3.64 (1.93-6.87)	<0.0001	10 / 26 (38.5 %)	2.85 (1.45-5.58)	0.002
	>2	11 / 20 (55.0 %)	5.31 (2.81-10.02)	<0.0001	11 / 20 (55.0 %)	4.89 (2.56-9.33)	<0.0001
<b>Décès</b>							
DFGe M3	Catégories usuelles			0.13			0.38
	< 30	7 / 61 (11.5 %)	1.72 (0.72-4.12)	0.22	7 / 60 (11.7 %)	0.60 (0.24-1.55)	0.29
	30 - 45	39 / 249 (15.7 %)	1.67 (0.96-2.93)	0.070	39 / 248 (15.7 %)	0.70 (0.37-1.31)	0.26
	45 - 60	26 / 259 (10.0 %)	1.03 (0.57-1.88)	0.92	26 / 257 (10.1 %)	0.58 (0.31-1.08)	0.083
	> 60	18 / 185 (9.7 %)	1.00	-	18 / 183 (9.8 %)	1.00	-
Protéinurie M3	Catégories usuelles			0.45			0.36
	< 0.5	61 / 499 (12.2 %)	1.00	-	61 / 496 (12.3 %)	1.00	-
	0.5 - 1	8 / 71 (11.3 %)	1.01 (0.48-2.11)	0.98	8 / 71 (11.3 %)	0.82 (0.38-1.74)	0.60
	1 - 2	5 / 28 (17.9 %)	2.03 (0.81-5.05)	0.13	5 / 26 (19.2 %)	2.10 (0.81-5.45)	0.13
	>2	1 / 20 (5.0 %)	0.58 (0.08-4.17)	0.59	1 / 20 (5.0 %)	0.54 (0.07-3.96)	0.54
<b>Perte de greffon</b>							
DFGe M3	Catégories usuelles			<0.0001			0.0002
	< 30	38 / 61 (62.3 %)	3.51 (2.29-5.38)	<0.0001	37 / 60 (61.7 %)	1.83 (1.12-2.99)	0.016
	30 - 45	88 / 249 (35.3 %)	1.44 (1.01-2.04)	0.044	88 / 248 (35.5 %)	0.90 (0.61-1.35)	0.62

	45 - 60	61 / 259 (23.6 %)	0.91 (0.62-1.32)	0.61	61 / 257 (23.7 %)	0.71 (0.48-1.05)	0.086
	> 60	48 / 185 (25.9 %)	1.00	-	48 / 183 (26.2 %)	1.00	-
Protéinurie M3	Catégories usuelles			<0.0001			<0.0001
	< 0.5	140 / 499 (28.1 %)	1.00	-	140 / 496 (28.2 %)	1.00	-
	0.5 - 1	27 / 71 (38.0 %)	1.50 (0.99-2.26)	0.054	27 / 71 (38.0 %)	1.27 (0.83-1.94)	0.26
	1 - 2	16 / 28 (57.1 %)	2.91 (1.73-4.90)	<0.0001	15 / 26 (57.7 %)	2.55 (1.48-4.40)	0.0007
	>2	12 / 20 (60.0 %)	3.16 (1.75-5.71)	0.0001	12 / 20 (60.0 %)	2.97 (1.63-5.40)	0.0004

DFGe M3: Débit de filtration glomérulaire à 3 mois de la greffe estimé par l'équation MDRD, exprimé en ml/min/1,73m<sup>2</sup>; Protéinurie M3: Protéinurie à 3 mois de la greffe, exprimé en gramme/jour

**Tableau 4:** Performances diagnostiques du DFG et de la protéinurie à 3 mois sur le risque de décès, de retour en dialyse et de perte du greffon (C-index, IDI et NRI continu)

	C-index 0	C-index 1	Δ C-index		IDI		NRI continu	
			Valeur (IC 95 %)	p-value	Valeur (IC 95 %)	p-value	Valeur (IC 95 %)	p-value
<b>Retour dialyse</b>								
DFGe M3	63.9	68.3	4.4 (1.1 to 7.7)	0.009	4.6 (1.3 to 9.6)	<0.0001	12.6 (0.8 to 24.0)	0.040
Protéinurie M3	64.1	70.8	6.8 (2.1 to 11.5)	0.005	5.8 (2.4 to 11.0)	<0.0001	24.5 (13.4 to 38.5)	<0.0001
<b>Décès</b>								
DFGe M3	75.4	75.6	0.2 (-0.5 to 0.9)	0.55	0.2 (-0.2 to 2.1)	0.23	0.9 (-10.5 to 17.7)	0.58
Protéinurie M3	75.9	75.8	-0.1 (-0.5 to 0.6)	0.83	0.3 (-0.2 to 3.1)	0.23	-5.0 (-15.3 to 19.0)	1.00
<b>Perte de greffon</b>								
DFGe M3	64.1	65.9	1.8 (0.2 to 3.4)	0.029	1.9 (0.3 to 4.9)	0.004	9.1 (-2.0 to 18.3)	0.10
Protéinurie M3	63.8	67.4	3.6 (0.9 to 6.3)	0.008	2.4 (0.4 to 6.0)	0.012	16.6 (5.5 to 26.8)	0.002

C-index 0 : c-index du modèle clinique (âge du receveur, antécédent d'insuffisance cardiaque, type de donneur, reprise retardée de fonction, degré d'immunisation, incompatibilité HLA, traitement d'induction, épisode de rejet), C-index 1 : c-index du modèle clinique + variable d'exposition (DFGe ou protéinurie à 3 mois)

**Tableau 5a** : Association entre la fonction rénale à 3, 6, 12 mois (DFGe,  $\Delta$  DFG protéinurie) et le retour en dialyse.

Retour dialyse		Evénements / N	HR (IC 95%)	p	Evénements / N	HR ajusté (IC 95%)	p
DFGe M3	Catégories usuelles			<0.0001			<0.0001
	< 30	26 / 54 (48.1 %)	4.15 (2.44-7.07)	<0.0001	26 / 54 (48.1 %)	3.40 (1.83-6.33)	0.0001
	30 - 45	41 / 241 (17.0 %)	1.12 (0.70-1.81)	0.63	41 / 240 (17.1 %)	0.94 (0.55-1.63)	0.84
	45 - 60	34 / 256 (13.3 %)	0.84 (0.51-1.37)	0.48	34 / 254 (13.4 %)	0.82 (0.48-1.37)	0.44
	> 60	29 / 183 (15.8 %)	1.00	-	29 / 181 (16.0 %)	1.00	-
DFGe M6	Catégories usuelles			<0.0001			0.001
	< 30	24 / 58 (41.4 %)	3.38 (1.96-5.81)	<0.0001	24 / 58 (41.4 %)	2.43 (1.28-4.60)	0.006
	30 - 45	42 / 238 (17.6 %)	1.16 (0.72-1.86)	0.55	42 / 237 (17.7 %)	1.00 (0.59-1.68)	0.99
	45 - 60	34 / 248 (13.7 %)	0.85 (0.52-1.39)	0.52	34 / 246 (13.8 %)	0.81 (0.48-1.35)	0.41
	> 60	29 / 180 (16.1 %)	1.00	-	29 / 178 (16.3 %)	1.00	-
DFGe M12	Catégories usuelles			<0.0001			<0.0001
	< 30	32 / 56 (57.1 %)	7.12 (4.13-12.28)	<0.0001	32 / 56 (57.1 %)	6.86 (3.71-12.69)	<0.0001
	30 - 45	40 / 237 (16.9 %)	1.46 (0.87-2.45)	0.16	40 / 236 (16.9 %)	1.42 (0.81-2.47)	0.22
	45 - 60	34 / 264 (12.9 %)	1.03 (0.60-1.77)	0.90	34 / 262 (13.0 %)	1.09 (0.63-1.88)	0.76
	> 60	22 / 174 (12.6 %)	1.00	-	22 / 172 (12.8 %)	1.00	-
$\Delta$ DFGe M3-M6	Linéaire (pour 10 ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	129 / 724	1.07 (0.87-1.30)	0.54	129 / 719	1.08 (0.88-1.32)	0.46
	Tertiles			0.47			0.29
	1 <sup>er</sup> tertile	37 / 239 (15.5 %)	0.82 (0.53-1.26)	0.37	37 / 238 (15.5 %)	0.80 (0.52-1.23)	0.31
	2 <sup>e</sup> tertile	46 / 243 (18.9 %)	1.07 (0.71-1.61)	0.76	46 / 240 (19.2 %)	1.13 (0.75-1.71)	0.55
	3 <sup>e</sup> tertile	46 / 242 (19.0 %)	1.00	-	46 / 241 (19.1 %)	1.00	-
$\Delta$ DFGe M3-M6* (ajusté sur eGFR M3)	Linéaire (pour 10 ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	129 / 724	0.96 (0.77-1.20)	0.72	129 / 719	1.01 (0.81-1.25)	0.95

	Tertiles			0.70			0.44
	1 <sup>er</sup> tertile	37 / 239 (15.5 %)	0.97 (0.62-1.52)	0.90	37 / 238 (15.5 %)	0.88 (0.56-1.38)	0.57
	2 <sup>e</sup> tertile	46 / 243 (18.9 %)	1.15 (0.76-1.74)	0.50	46 / 240 (19.2 %)	1.17 (0.78-1.77)	0.45
	3 <sup>e</sup> tertile	46 / 242 (19.0 %)	1.00	-	46 / 241 (19.1 %)	1.00	-
	Linéaire (pour 10 ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	128 / 731	0.80 (0.69-0.92)	0.003	128 / 726	0.78 (0.67-0.91)	0.001
Δ DFGe M3-M12	Tertiles			0.24			0.20
	1 <sup>er</sup> tertile	48 / 243 (19.8 %)	1.45 (0.94-2.22)	0.090	48 / 243 (19.8 %)	1.49 (0.96-2.30)	0.073
	2 <sup>e</sup> tertile	42 / 244 (17.2 %)	1.26 (0.81-1.95)	0.31	42 / 241 (17.4 %)	1.26 (0.81-1.96)	0.31
	3 <sup>e</sup> tertile	38 / 244 (15.6 %)	1.00	-	38 / 242 (15.7 %)	1.00	-
Δ DFGe M3-M12* (ajusté sur eGFR M3)	Linéaire (pour 10 ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	128 / 731	0.62 (0.52-0.75)	<0.0001	128 / 726	0.64 (0.53-0.77)	<0.0001
	Tertiles			0.009			0.027
	1 <sup>er</sup> tertile	48 / 243 (19.8 %)	2.03 (1.28-3.19)	0.002	48 / 243 (19.8 %)	1.88 (1.18-2.97)	0.007
	2 <sup>e</sup> tertile	42 / 244 (17.2 %)	1.37 (0.88-2.13)	0.16	42 / 241 (17.4 %)	1.33 (0.85-2.08)	0.21
	3 <sup>e</sup> tertile	38 / 244 (15.6 %)	1.00	-			
Δ DFGe M6-M12	Linéaire (pour 10 ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	128 / 722	0.69 (0.58-0.82)	<0.0001	128 / 717	0.65 (0.54-0.78)	<0.0001
	Tertiles			0.043			0.023
	1 <sup>er</sup> tertile	53 / 240 (22.1 %)	1.68 (1.10-2.58)	0.017	53 / 240 (22.1 %)	1.73 (1.12-2.66)	0.014
	2 <sup>e</sup> tertile	40 / 241 (16.6 %)	1.18 (0.75-1.86)	0.47	40 / 238 (16.8 %)	1.10 (0.69-1.74)	0.69
	3 <sup>e</sup> tertile	35 / 241 (14.5 %)	1.00	-	35 / 239 (14.6 %)	1.00	-
Δ DFGe M6-M12* (ajusté sur eGFR M6)	Linéaire (pour 10 ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	128 / 722	0.53 (0.43-0.65)	<0.0001	128 / 717	0.53 (0.43-0.66)	<0.0001
	Tertiles			0.002			0.004
	1 <sup>er</sup> tertile	53 / 240 (22.1 %)	2.13 (1.36-3.31)	0.0009	53 / 240 (22.1 %)	2.01 (1.28-3.16)	0.002
	2 <sup>e</sup> tertile	40 / 241 (16.6 %)	1.25 (0.80-1.98)	0.33	40 / 238 (16.8 %)	1.17 (0.74-1.86)	0.50
	3 <sup>e</sup> tertile	35 / 241 (14.5 %)	1.00	-	35 / 239 (14.6 %)	1.00	-
Protéinurie M3	Catégories usuelles			<0.0001			<0.0001
	< 0.5	71 / 488 (14.5 %)	1.00	-	71 / 485 (14.6 %)	1.00	-

	0.5 - 1	19 / 71 (26.8 %)	2.13 (1.28-3.54)	0.004	19 / 71 (26.8 %)	1.95 (1.16-3.28)	0.012
	1 - 2	9 / 25 (36.0 %)	3.42 (1.70-6.87)	0.0006	9 / 24 (37.5 %)	2.92 (1.43-5.95)	0.003
	>2	9 / 18 (50.0 %)	5.07 (2.53-10.20)	<0.0001	9 / 18 (50.0 %)	4.83 (2.37-9.84)	<0.0001
	Catégories usuelles			<0.0001			<0.0001
	< 0.5	59 / 473 (12.5 %)	1.00	-	59 / 470 (12.6 %)	1.00	-
Protéinurie M6	0.5 - 1	20 / 70 (28.6 %)	2.82 (1.69-4.70)	<0.0001	20 / 70 (28.6 %)	2.49 (1.48-4.19)	0.0006
	1 - 2	16 / 29 (55.2 %)	7.49 (4.28-13.10)	<0.0001	16 / 28 (57.1 %)	6.30 (3.53-11.24)	<0.0001
	>2	4 / 17 (23.5 %)	2.41 (0.87-6.67)	0.089	4 / 17 (23.5 %)	2.44 (0.88-6.82)	0.088
	Catégories usuelles						
	< 0.5	60 / 490 (12.2 %)	1.00	-	60 / 487 (12.3 %)	1.00	-
Protéinurie M12	0.5 - 1	22 / 68 (32.4 %)	3.13 (1.92-5.11)	<0.0001	22 / 68 (32.4 %)	2.58 (1.53-4.33)	0.0003
	1 - 2	16 / 41 (39.0 %)	4.98 (2.86-8.69)	<0.0001	16 / 40 (40.0 %)	4.33 (2.44-7.68)	<0.0001
	>2	10 / 18 (55.6 %)	7.29 (3.72-14.30)	<0.0001	10 / 18 (55.6 %)	6.09 (3.03-12.23)	<0.0001
	Catégories usuelles						

*DFGe M3-M6-M12: Débit de filtration glomérulaire à 3, 6 et 12 mois de la greffe estimé par l'équation MDRD, exprimé en ml/min/1,73m<sup>2</sup>; Protéinurie M3-M6-M12: Protéinurie à 3, 6, 12 mois de la greffe, exprimé en gramme/jour; Δ DFGe M3-M6, M6-M12, M3-M12 : variation du DFGe entre 3 et 6 mois, 6 et 12 mois, 3 et 12mois*

**Tableau 5b:** Association entre la fonction rénale à 3, 6, 12 mois (DFGe,  $\Delta$  DFG protéinurie) et la survie globale des patients

Décès		Evénements / N	HR (IC 95%)	p	Evénements / N	HR ajusté (IC 95%)	p
DFGe M3	Catégories usuelles			0.092			0.19
	< 30	5 / 54 (9.3 %)	1.32 (0.49-3.57)	0.59	5 / 54 (9.3 %)	0.42 (0.15-1.21)	0.11
	30 - 45	39 / 241 (16.2 %)	1.77 (1.00-3.13)	0.048	39 / 240 (16.2 %)	0.68 (0.36-1.29)	0.24
	45 - 60	24 / 256 (9.4 %)	1.01 (0.54-1.88)	0.98	24 / 254 (9.4 %)	0.52 (0.27-1.00)	0.051
	> 60	17 / 183 (9.3 %)	1.00	-	17 / 181 (9.4 %)	1.00	-
DFGe M6	Catégories usuelles			0.12			0.97
	< 30	8 / 58 (13.8 %)	2.30 (0.96-5.49)	0.060	8 / 58 (13.8 %)	0.85 (0.33-2.17)	0.73
	30 - 45	35 / 238 (14.7 %)	1.94 (1.04-3.61)	0.036	35 / 237 (14.8 %)	0.87 (0.45-1.71)	0.69
	45 - 60	28 / 248 (11.3 %)	1.45 (0.76-2.75)	0.26	28 / 246 (11.4 %)	0.95 (0.49-1.84)	0.87
	> 60	14 / 180 (7.8 %)	1.00	-	14 / 178 (7.9 %)	1.00	-
DFGe M12	Catégories usuelles			0.024			0.95
	< 30	8 / 56 (14.3 %)	3.03 (1.25-7.31)	0.014	8 / 56 (14.3 %)	0.98 (0.38-2.52)	0.97
	30 - 45	36 / 237 (15.2 %)	2.14 (1.14-4.04)	0.019	36 / 236 (15.3 %)	0.88 (0.44-1.75)	0.72
	45 - 60	27 / 264 (10.2 %)	1.38 (0.71-2.67)	0.34	27 / 262 (10.3 %)	0.84 (0.43-1.65)	0.62
	> 60	13 / 174 (7.5 %)	1.00	-	13 / 172 (7.6 %)	1.00	-
$\Delta$ DFGe M3-M6	Linéaire (pour 10 ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	85 / 724	0.88 (0.70-1.10)	0.27	85 / 719	0.87 (0.69-1.11)	0.27
	Tertiles			0.45			0.38
	1 <sup>er</sup> tertile	34 / 239 (14.2 %)	1.38 (0.82-2.32)	0.22	34 / 238 (14.3 %)	1.45 (0.86-2.45)	0.17
	2 <sup>e</sup> tertile	26 / 243 (10.7 %)	1.11 (0.64-1.93)	0.70	26 / 240 (10.8 %)	1.21 (0.70-2.12)	0.50
	3 <sup>e</sup> tertile	25 / 242 (10.3 %)	1.00	-	25 / 241 (10.4 %)	1.00	-
$\Delta$ DFGe M3-M6* (ajusté sur eGFR M3)	Linéaire (pour 10 ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	85 / 724	0.80 (0.63-1.03)	0.086	85 / 719	0.93 (0.72-1.20)	0.56
	Tertiles			0.23			0.61

	1 <sup>er</sup> tertile	34 / 239 (14.2 %)	1.57 (0.92-2.68)	0.095	34 / 238 (14.3 %)	1.32 (0.76-2.29)	0.32
	2 <sup>e</sup> tertile	26 / 243 (10.7 %)	1.18 (0.68-2.05)	0.56	26 / 240 (10.8 %)	1.17 (0.67-2.06)	0.57
	3 <sup>e</sup> tertile	25 / 242 (10.3 %)	1.00	-	25 / 241 (10.4 %)	1.00	-
	Linéaire (pour 10 ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	84 / 731	0.90 (0.74-1.09)	0.27	84 / 726	0.87 (0.71-1.07)	0.19
Δ DFGe M3-M12	Tertiles			0.18			0.16
	1 <sup>er</sup> tertile	30 / 243 (12.3 %)	1.54 (0.89-2.68)	0.12	30 / 243 (12.3 %)	1.67 (0.95-2.93)	0.072
	2 <sup>e</sup> tertile	32 / 244 (13.1 %)	1.62 (0.94-2.79)	0.082	32 / 241 (13.3 %)	1.55 (0.89-2.69)	0.12
	3 <sup>e</sup> tertile	22 / 244 (9.0 %)	1.00	-	22 / 242 (9.1 %)	1.00	-
	Linéaire (pour 10 ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	84 / 731	0.79 (0.63-1.00)	0.048	84 / 726	0.93 (0.73-1.18)	0.54
Δ DFGe M3-M12* (ajusté sur eGFR M3)	Tertiles			0.068			0.29
	1 <sup>er</sup> tertile	30 / 243 (12.3 %)	1.92 (1.07-3.44)	0.030	30 / 243 (12.3 %)	1.49 (0.82-2.71)	0.19
	2 <sup>e</sup> tertile	32 / 244 (13.1 %)	1.71 (0.99-2.95)	0.055	32 / 241 (13.3 %)	1.51 (0.87-2.63)	0.14
	3 <sup>e</sup> tertile	22 / 244 (9.0 %)	1.00	-	22 / 242 (9.1 %)	1.00	-
	Linéaire (pour 10 ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	84 / 722	0.99 (0.79-1.25)	0.95	84 / 717	0.97 (0.75-1.25)	0.82
Δ DFGe M6-M12	Tertiles			0.51			0.41
	1 <sup>er</sup> tertile	31 / 240 (12.9 %)	1.35 (0.80-2.27)	0.26	31 / 240 (12.9 %)	1.41 (0.83-2.40)	0.21
	2 <sup>e</sup> tertile	27 / 241 (11.2 %)	1.10 (0.64-1.88)	0.74	27 / 238 (11.3 %)	1.08 (0.63-1.87)	0.77
	3 <sup>e</sup> tertile	26 / 241 (10.8 %)	1.00	-	26 / 239 (10.9 %)	1.00	-
	Linéaire (pour 10 ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	84 / 722	0.87 (0.67-1.14)	0.32	84 / 717	1.02 (0.77-1.34)	0.91
Δ DFGe M6-M12* (ajusté sur eGFR M6)	Tertiles			0.16			0.53
	1 <sup>er</sup> tertile	31 / 240 (12.9 %)	1.67 (0.97-2.88)	0.063	31 / 240 (12.9 %)	1.36 (0.77-2.39)	0.29
	2 <sup>e</sup> tertile	27 / 241 (11.2 %)	1.16 (0.67-1.98)	0.60	27 / 238 (11.3 %)	1.07 (0.62-1.85)	0.81
	3 <sup>e</sup> tertile	26 / 241 (10.8 %)	1.00	-	26 / 239 (10.9 %)	1.00	-
Protéinurie M3	Catégories usuelles			0.71			0.59
	< 0.5	58 / 488 (11.9 %)	1.00	-	58 / 485 (12.0 %)	1.00	-
	0.5 - 1	8 / 71 (11.3 %)	1.07 (0.51-2.24)	0.86	8 / 71 (11.3 %)	0.85 (0.40-1.84)	0.69

	1 - 2	4 / 25 (16.0 %)	1.72 (0.62-4.76)	0.29	4 / 24 (16.7 %)	1.88 (0.65-5.43)	0.24
	>2	1 / 18 (5.6 %)	0.63 (0.09-4.53)	0.64	1 / 18 (5.6 %)	0.60 (0.08-4.44)	0.62
	Catégories usuelles			0.28			0.58
Protéinurie M6	< 0.5	58 / 473 (12.3 %)	1.00	-	58 / 470 (12.3 %)	1.00	-
	0.5 - 1	13 / 70 (18.6 %)	1.82 (0.99-3.32)	0.053	13 / 70 (18.6 %)	1.54 (0.83-2.85)	0.17
	1 - 2	2 / 29 (6.9 %)	0.91 (0.22-3.73)	0.90	2 / 28 (7.1 %)	1.10 (0.26-4.59)	0.89
	>2	2 / 17 (11.8 %)	1.13 (0.28-4.64)	0.86	2 / 17 (11.8 %)	0.89 (0.22-3.70)	0.87
	Catégories usuelles			0.22			0.55
Protéinurie M12	< 0.5	57 / 490 (11.6 %)	1.00	-	57 / 487 (11.7 %)	1.00	-
	0.5 - 1	13 / 68 (19.1 %)	1.89 (1.03-3.45)	0.039	13 / 68 (19.1 %)	1.59 (0.81-3.09)	0.18
	1 - 2	4 / 41 (9.8 %)	1.27 (0.46-3.50)	0.65	4 / 40 (10.0 %)	0.96 (0.34-2.70)	0.94
	>2	2 / 18 (11.1 %)	1.46 (0.36-6.00)	0.60	2 / 18 (11.1 %)	1.47 (0.35-6.19)	0.60

*DFGe M3-M6-M12: Débit de filtration glomérulaire à 3, 6 et 12 mois de la greffe estimé par l'équation MDRD, exprimé en ml/min/1,73m<sup>2</sup>; Protéinurie M3-M6-M12: Protéinurie à 3, 6, 12 mois de la greffe, exprimé en gramme/jour; Δ DFGe M3-M6, M6-M12, M3-M12 : variation du DFGe entre 3 et 6 mois, 6 et 12 mois, 3 et 12mois*

**Tableau 5c:** Association entre la fonction rénale à 3, 6, 12 mois (DFGe,  $\Delta$  DFG protéinurie) et la perte du greffon.

Perte greffon		Evénements / N	HR (IC 95%)	p	Evénements / N	HR ajusté (IC 95%)	p
DFGe M3	Catégories usuelles			<0.0001			0.002
	< 30	31 / 54 (57.4 %)	3.07 (1.95-4.85)	<0.0001	31 / 54 (57.4 %)	1.60 (0.96-2.68)	0.072
	30 - 45	80 / 241 (33.2 %)	1.37 (0.95-1.96)	0.092	80 / 240 (33.3 %)	0.82 (0.54-1.25)	0.36
	45 - 60	58 / 256 (22.7 %)	0.90 (0.61-1.33)	0.59	58 / 254 (22.8 %)	0.69 (0.46-1.03)	0.068
	> 60	46 / 183 (25.1 %)	1.00	-	46 / 181 (25.4 %)	1.00	-
DFGe M6	Catégories usuelles			<0.0001			0.046
	< 30	32 / 58 (55.2 %)	3.02 (1.91-4.78)	<0.0001	32 / 58 (55.2 %)	1.56 (0.93-2.64)	0.094
	30 - 45	77 / 238 (32.4 %)	1.41 (0.97-2.05)	0.069	77 / 237 (32.5 %)	0.93 (0.62-1.40)	0.72
	45 - 60	62 / 248 (25.0 %)	1.04 (0.71-1.54)	0.83	62 / 246 (25.2 %)	0.83 (0.56-1.24)	0.37
	> 60	43 / 180 (23.9 %)	1.00	-	43 / 178 (24.2 %)	1.00	-
DFGe M12	Catégories usuelles			<0.0001			<0.0001
	< 30	40 / 56 (71.4 %)	5.60 (3.56-8.83)	<0.0001	40 / 56 (71.4 %)	3.45 (2.08-5.72)	<0.0001
	30 - 45	76 / 237 (32.1 %)	1.72 (1.15-2.56)	0.008	76 / 236 (32.2 %)	1.24 (0.80-1.91)	0.33
	45 - 60	61 / 264 (23.1 %)	1.16 (0.77-1.76)	0.48	61 / 262 (23.3 %)	1.01 (0.66-1.54)	0.98
	> 60	35 / 174 (20.1 %)	1.00	-	35 / 172 (20.3 %)	1.00	-
$\Delta$ DFGe M3-M6	Linéaire (pour 10 ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	214 / 724	0.98 (0.84-1.14)	0.82	214 / 719	0.98 (0.84-1.14)	0.80
	Tertiles			0.88			0.59
	1 <sup>er</sup> tertile	71 / 239 (29.7 %)	1.02 (0.73-1.41)	0.92	71 / 238 (29.8 %)	1.04 (0.75-1.45)	0.80
	2 <sup>e</sup> tertile	72 / 243 (29.6 %)	1.08 (0.78-1.50)	0.63	72 / 240 (30.0 %)	1.18 (0.85-1.64)	0.32
	3 <sup>e</sup> tertile	71 / 242 (29.3 %)	1.00	-	71 / 241 (29.5 %)	1.00	-
$\Delta$ DFGe M3-M6* (ajusté sur eGFR M3)	Linéaire (pour 10 ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	214 / 724	0.89 (0.75-1.05)	0.17	214 / 719	0.96 (0.82-1.13)	0.64

	Tertiles			0.55			0.58
	1 <sup>er</sup> tertile	71 / 239 (29.7 %)	1.19 (0.85-1.67)	0.32	71 / 238 (29.8 %)	1.07 (0.76-1.51)	0.70
	2 <sup>e</sup> tertile	72 / 243 (29.6 %)	1.16 (0.84-1.62)	0.37	72 / 240 (30.0 %)	1.19 (0.85-1.66)	0.30
	3 <sup>e</sup> tertile	71 / 242 (29.3 %)	1.00	-	71 / 241 (29.5 %)	1.00	-
	Linéaire (pour 10 ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	212 / 731	0.83 (0.74-0.94)	0.002	212 / 726	0.80 (0.71-0.90)	0.0002
Δ DFGe M3-M12	Tertiles			0.056			0.019
	1 <sup>er</sup> tertile	78 / 243 (32.1 %)	1.48 (1.06-2.08)	0.022	78 / 243 (32.1 %)	1.63 (1.16-2.29)	0.005
	2 <sup>e</sup> tertile	74 / 244 (30.3 %)	1.39 (0.99-1.96)	0.058	74 / 241 (30.7 %)	1.41 (1.00-1.98)	0.053
	3 <sup>e</sup> tertile	60 / 244 (24.6 %)	1.00	-	60 / 242 (24.8 %)	1.00	-
	Linéaire (pour 10 ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	212 / 731	0.69 (0.59-0.79)	<0.0001	212 / 726	0.73 (0.63-0.84)	<0.0001
Δ DFGe M3-M12* (ajusté sur eGFR M3)	Tertiles			0.0009			0.007
	1 <sup>er</sup> tertile	78 / 243 (32.1 %)	1.98 (1.38-2.83)	0.0002	78 / 243 (32.1 %)	1.78 (1.24-2.56)	0.002
	2 <sup>e</sup> tertile	74 / 244 (30.3 %)	1.50 (1.06-2.11)	0.022	74 / 241 (30.7 %)	1.44 (1.02-2.04)	0.039
	3 <sup>e</sup> tertile	60 / 244 (24.6 %)	1.00	-	60 / 242 (24.8 %)	1.00	-
	Linéaire (pour 10 ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	212 / 722	0.79 (0.69-0.91)	0.001	212 / 717	0.74 (0.63-0.85)	<0.0001
Δ DFGe M6-M12	Tertiles			0.027			0.007
	1 <sup>er</sup> tertile	84 / 240 (35.0 %)	1.54 (1.11-2.14)	0.010	84 / 240 (35.0 %)	1.64 (1.17-2.29)	0.004
	2 <sup>e</sup> tertile	67 / 241 (27.8 %)	1.15 (0.81-1.62)	0.44	67 / 238 (28.2 %)	1.12 (0.79-1.59)	0.54
	3 <sup>e</sup> tertile	61 / 241 (25.3 %)	1.00	-	61 / 239 (25.5 %)	1.00	-
	Linéaire (pour 10 ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	212 / 722	0.64 (0.54-0.76)	<0.0001	212 / 717	0.67 (0.56-0.79)	<0.0001
Δ DFGe M6-M12* (ajusté sur eGFR M6)	Tertiles			0.0004			0.002
	1 <sup>er</sup> tertile	84 / 240 (35.0 %)	1.93 (1.37-2.73)	0.0002	84 / 240 (35.0 %)	1.79 (1.26-2.54)	0.001
	2 <sup>e</sup> tertile	67 / 241 (27.8 %)	1.21 (0.86-1.72)	0.28	67 / 238 (28.2 %)	1.15 (0.81-1.64)	0.43
	3 <sup>e</sup> tertile	61 / 241 (25.3 %)	1.00	-	61 / 239 (25.5 %)	1.00	-
Protéinurie M3	Catégories usuelles			<0.0001			0.0005
	< 0.5	129 / 488 (26.4 %)	1.00	-	129 / 485 (26.6 %)	1.00	-

	0.5 - 1	27 / 71 (38.0 %)	1.65 (1.09-2.49)	0.019	27 / 71 (38.0 %)	1.33 (0.87-2.04)	0.19
	1 - 2	13 / 25 (52.0 %)	2.63 (1.48-4.66)	0.0010	13 / 24 (54.2 %)	2.49 (1.39-4.46)	0.002
	>2	10 / 18 (55.6 %)	2.98 (1.56-5.68)	0.0009	10 / 18 (55.6 %)	2.82 (1.46-5.42)	0.002
	Catégories usuelles			<0.0001			<0.0001
	< 0.5	117 / 473 (24.7 %)	1.00	-	117 / 470 (24.9 %)	1.00	-
Protéinurie M6	0.5 - 1	33 / 70 (47.1 %)	2.32 (1.57-3.42)	<0.0001	33 / 70 (47.1 %)	1.96 (1.32-2.91)	0.0008
	1 - 2	18 / 29 (62.1 %)	4.15 (2.52-6.84)	<0.0001	18 / 28 (64.3 %)	3.96 (2.37-6.62)	<0.0001
	>2	6 / 17 (35.3 %)	1.76 (0.77-4.00)	0.18	6 / 17 (35.3 %)	1.57 (0.68-3.59)	0.29
	Catégories usuelles				<0.0001		
	< 0.5	117 / 490 (23.9 %)	1.00	-	117 / 487 (24.0 %)	1.00	-
Protéinurie M12	0.5 - 1	35 / 68 (51.5 %)	2.52 (1.72-3.68)	<0.0001	35 / 68 (51.5 %)	2.06 (1.37-3.09)	0.0005
	1 - 2	20 / 41 (48.8 %)	3.14 (1.95-5.06)	<0.0001	20 / 40 (50.0 %)	2.63 (1.62-4.28)	0.0001
	>2	12 / 18 (66.7 %)	4.39 (2.42-7.97)	<0.0001	12 / 18 (66.7 %)	3.82 (2.07-7.05)	<0.0001
	Catégories usuelles				<0.0001		

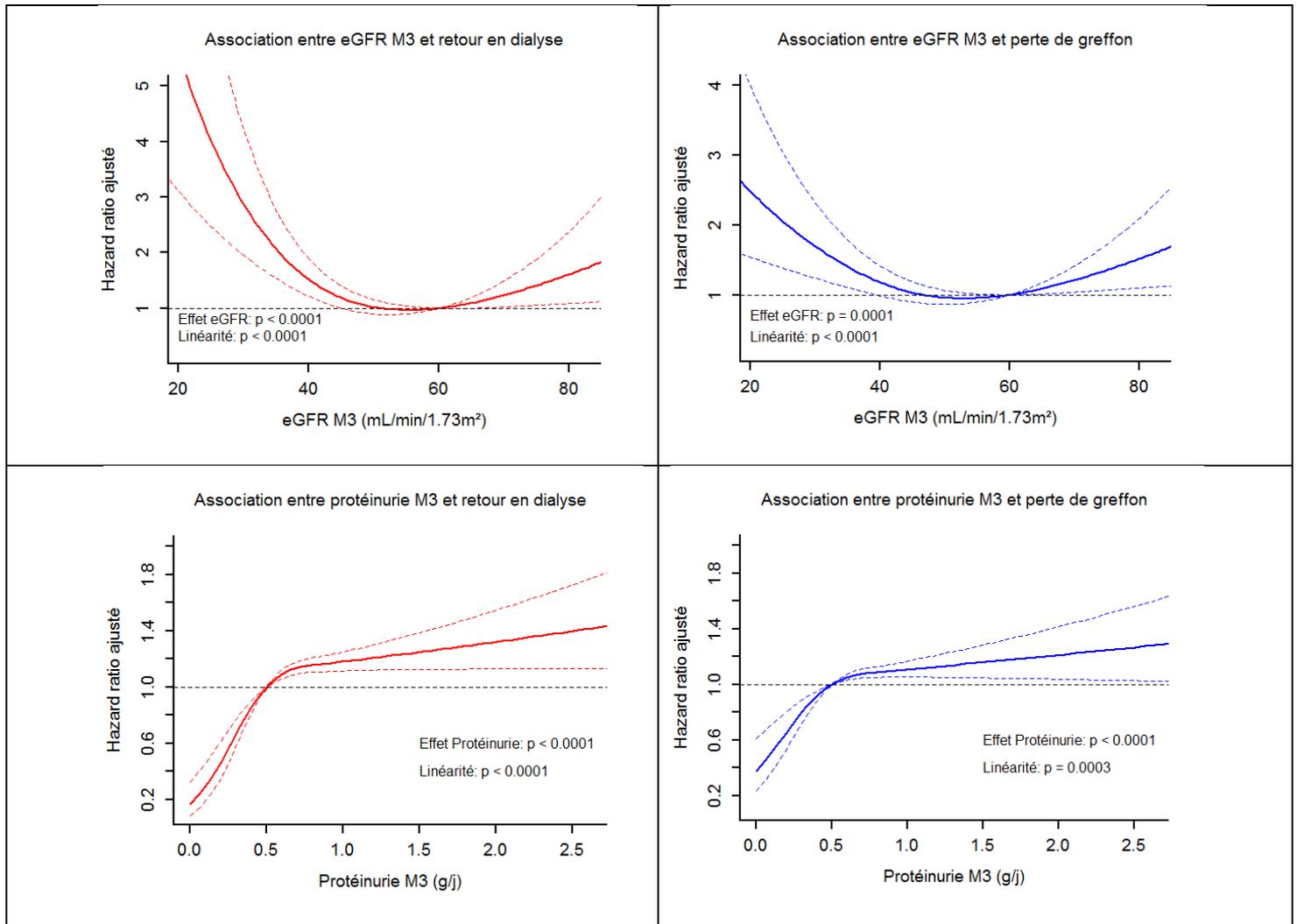
*DFGe M3-M6-M12: Débit de filtration glomérulaire à 3, 6 et 12 mois de la greffe estimé par l'équation MDRD, exprimé en ml/min/1,73m<sup>2</sup>; Protéinurie M3-M6-M12: Protéinurie à 3, 6, 12 mois de la greffe, exprimé en gramme/jour; Δ DFGe M3-M6, M6-M12, M3-M12 : variation du DFGe entre 3 et 6 mois, 6 et 12 mois, 3 et 12mois*

**Tableau 6:** Performances diagnostiques de la fonction rénale (DFGe, Delta DFGe, Protéinurie) sur le risque de retour en dialyse et de perte du greffon (C-index, IDI et NRI continu)

	C-index 0	C-index 1	Δ C-index		IDI		NRI continu	
			Valeur (IC 95 %)	p-value	Valeur (IC 95 %)	p-value	Valeur (IC 95 %)	p-value
<b>Retour dialyse</b>								
DFGe M3	63.5	67.1	3.6 (-0.1 to 7.2)	0.054	4.1 (0.9 to 10.5)	0.002	8.8 (-2.0 to 23.8)	0.10
DFGe M6	64.1	66.0	1.9 (-1.2 to 5.0)	0.23	2.6 (0.4 to 7.7)	0.016	12.0 (-0.8 to 24.3)	0.062
DFGe M12	63.9	72.1	8.3 (3.3 to 13.2)	0.001	10.0 (4.5 to 16.7)	<0.0001	29.9 (13.5 to 38.6)	<0.0001
Δ DFGe M3-M6	64.1	64.3	0.2 (-0.6 to 1.1)	0.58	0.2 (-0.1 to 2.9)	0.15	2.3 (-6.6 to 18.8)	0.34
Δ DFGe M3-M6 *	67.0	67.1	0.1 (-0.1 to 0.2)	0.46	0.0 (-0.1 to 2.3)	0.27	-1.2 (-7.0 to 16.0)	1.00
Δ DFGe M3-M12	63.9	66.0	2.1 (-0.8 to 5.1)	0.16	2.7 (0.4 to 7.8)	0.010	11.7 (-1.8 to 24.2)	0.072
Δ DFGe M3-M12 *	66.8	70.3	3.5 (-0.5 to 7.4)	0.083	3.9 (0.9 to 9.5)	0.004	18.2 (1.5 to 30.7)	0.032
Δ DFGe M6-M12	64.0	67.7	3.7 (-0.2 to 7.6)	0.066	5.1 (2.0 to 10.2)	<0.0001	18.4 (7.5 to 35.2)	0.006
Δ DFGe M6-M12 *	65.8	70.5	4.7 (-0.0 to 9.5)	0.052	6.4 (2.4 to 11.6)	0.002	19.1 (6.4 to 33.0)	0.004
Protéinurie M3	64.2	71.3	7.0 (2.3 to 11.8)	0.003	4.8 (2.0 to 10.3)	0.002	27.1 (11.1 to 37.5)	<0.0001
Protéinurie M6	65.5	74.0	8.5 (3.5 to 13.5)	0.0008	7.2 (3.5 to 13.6)	<0.0001	34.3 (21.5 to 47.8)	<0.0001
Protéinurie M12	64.5	75.0	10.5 (5.2 to 15.9)	0.0001	9.1 (4.5 to 15.9)	<0.0001	39.2 (23.7 to 49.9)	<0.0001
<b>Perte de greffon</b>								
DFGe M3	63.9	65.5	1.5 (-0.1 to 3.2)	0.074	1.7 (0.2 to 4.5)	0.022	9.6 (-3.5 to 17.2)	0.18
DFGe M6	64.3	65.0	0.6 (-0.8 to 2.1)	0.41	1.3 (0.1 to 4.1)	0.024	7.5 (-4.4 to 17.3)	0.20
DFGe M12	64.4	67.8	3.4 (0.7 to 6.1)	0.013	5.3 (2.4 to 9.4)	<0.0001	16.0 (6.6 to 27.3)	0.002
Δ DFGe M3-M6	64.3	64.3	-0.0 (-0.2 to 0.2)	0.99	0.0 (-0.1 to 1.1)	0.28	1.0 (-6.5 to 13.5)	0.52
Δ DFGe M3-M6 *	65.9	65.9	0.0 (-0.2 to 0.3)	0.85	0.0 (-0.1 to 1.2)	0.29	4.5 (-7.0 to 14.0)	0.43
Δ DFGe M3-M12	64.4	66.1	1.7 (-0.3 to 3.7)	0.093	2.0 (0.5 to 5.2)	0.002	11.9 (1.1 to 22.0)	0.038
Δ DFGe M3-M12 *	66.0	67.7	1.7 (-0.5 to 3.9)	0.13	2.7 (0.8 to 6.2)	0.002	13.8 (2.2 to 24.1)	0.034
Δ DFGe M6-M12	64.5	66.2	1.7 (-0.6 to 4.0)	0.14	3.1 (1.0 to 6.4)	<0.0001	22.0 (4.8 to 27.8)	0.006
Δ DFGe M6-M12 *	65.1	67.5	2.4 (-0.2 to 5.0)	0.075	3.7 (1.2 to 7.5)	<0.0001	10.7 (3.5 to 23.4)	0.014
Protéinurie M3	64.4	67.5	3.1 (0.5 to 5.6)	0.018	1.7 (0.2 to 5.1)	0.036	16.8 (2.2 to 26.7)	0.028
Protéinurie M6	65.0	69.9	4.9 (2.0 to 7.9)	0.001	5.0 (2.2 to 9.4)	<0.0001	28.8 (14.9 to 38.0)	<0.0001
Protéinurie M12	64.7	71.3	6.6 (3.3 to 10.0)	0.0001	6.5 (3.0 to 10.9)	<0.0001	29.2 (15.3 to 38.8)	<0.0001

C-index 0 : c-index du modèle clinique, C-index 1 : c-index du modèle clinique + variable d'exposition

**Figure 1** : Association entre DFGe et protéinurie à 3 mois et la survie rénale censurée ou non sur les décès dans le modèle ajusté (splines cubiques restreints à 3 nœuds).



Pour l'eGFR, le HR ajusté est à interpréter par rapport à la valeur de référence fixée à 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>.

Pour la protéinurie, le HR ajusté est à interpréter par rapport à la valeur de référence fixée à 0.5 g/j.

**Méthode d'évaluation de la valeur ajoutée d'un marqueur biologique (DFGe, delta DFG et protéinurie) au modèle de prédiction clinique du risque de retour en dialyse, de perte du greffon ou de décès des patients transplantés rénaux:**

Pour orienter leurs démarches diagnostiques et thérapeutiques, les médecins estiment la probabilité d'un diagnostic. On attend d'un facteur pronostique d'un événement qu'il permette une bonne prédiction de la survenue de cet événement et qu'il soit utile pour prendre une décision clinique. Il existe des modèles de prédiction cliniques spécifiques d'une pathologie ou d'un diagnostic. Ils donnent à chaque patient une probabilité en fonction de la valeur de différents marqueurs. Il est utile de pouvoir évaluer si l'ajout d'un autre marqueur augmente les performances de ces modèles de prédiction.

La méthode classique d'estimation des performances d'un modèle clinique consiste à tracer la courbe ROC qui lui est associée. Celle-ci correspond à la probabilité que le biomarqueur assigne une valeur plus élevée à un patient avec l'événement d'intérêt qu'à un patient sans celui-ci. L'estimation des performances du modèle clinique est alors donnée par l'aire sous la courbe (Area Under Curve ou AUC) ou C-index (C pour Concordance), qui est comprise entre 0,5 et 1. La valeur 0,5 correspond à l'aire associée au hasard et la valeur 1 à l'aire associée à un modèle parfait. Ainsi, si l'aire sous la courbe ROC du modèle avec le nouveau marqueur est plus grande que celle du modèle sans le marqueur, alors ce marqueur permet une amélioration du modèle de prédiction.

Le terme C-index englobe plusieurs déclinaisons, dans notre étude nous avons utilisé pour le modèle de prédiction de survie le C-index de Harrell qui est plutôt utilisé pour un marqueur continu tel que la prédiction par un modèle de survie. Le C-index mesure la capacité discriminante d'un marqueur. Il s'agit de la probabilité que 2 patients pris au hasard soient classés de la même manière sur l'outcome et sur le marqueur testé. Il s'interprète par rapport à un seuil de non informativité fixé à 0,5.

La méthode d'aire sous la courbe comporte néanmoins quelques limites. Tout d'abord, c'est une mesure relativement peu sensible de la valeur ajoutée d'un biomarqueur surtout lorsque l'aire sous la courbe ROC du modèle de prédiction clinique est déjà élevée. L'aire sous la courbe ROC est une statistique basée sur les rangs et qui est donc indépendante de l'unité de mesure du test évalué. Cela permet de comparer deux tests diagnostiques mesurant des marqueurs d'unités différentes. À contrario, lorsqu'on évalue la valeur ajoutée d'un marqueur biologique comparativement à un modèle de prédiction clinique, les deux modèles comparés prédisent la probabilité de l'événement d'intérêt, qui est exprimée sur la même échelle (comprise entre 0 et 1) et dont il est pertinent de connaître les valeurs. Enfin, l'aire sous la courbe ROC mesure la discrimination d'un modèle de prédiction clinique ou d'un biomarqueur, c'est-à-dire leur capacité à séparer les patients présentant

l'événement d'intérêt de ceux ne le présentant pas, mais elle ne rend pas compte de leur capacité à classer les patients dans des catégories de risque cliniquement pertinentes (66).

Afin de remédier à ces différentes limites, Pensina *et al.* (67) ont proposé une nouvelle approche basée sur la reclassification des patients pour quantifier la valeur ajoutée d'un biomarqueur comparativement à un modèle de prédiction clinique. La reclassification consiste à stratifier les patients à l'aide d'un modèle de prédiction clinique dans des catégories de risques prédéfinies puis, dans un second temps, à examiner les changements dans la stratification des patients induits par l'ajout du biomarqueur. On peut visualiser ces changements sous la forme d'un tableau de reclassification pour les patients avec et sans l'événement d'intérêt (tableau de contingence dans lequel les patients sont agencés en fonction des catégories de risque prédit par le modèle de prédiction clinique seul en lignes, et par le modèle de prédiction clinique avec le biomarqueur en colonnes).

Pencina *et al.* (67) a proposé, en 2008, un nouvel indice, le NRI, qui peut être traduit par « gain net en reclassification » pour évaluer la reclassification correcte des sujets en utilisant un marqueur en complément d'un modèle de prédiction clinique. Une valeur nulle du NRI équivaut à l'absence d'amélioration de la classification des sujets. Une valeur positive du NRI correspond à une amélioration de la classification des sujets et une valeur négative du NRI correspond à une détérioration de la classification des patients. L'une des principales limites du NRI est que sa valeur est influencée par le nombre de catégories de risques et par le choix des bornes de ces catégories. En effet, cette méthode nécessite que les patients soient déjà classés dans des groupes (faible, moyen, fort) selon leur probabilité de présenter l'événement calculée à l'aide du modèle clinique sans le nouveau marqueur testé. On teste ensuite le nouveau modèle de prédiction qui va intégrer le nouveau marqueur et va modifier le classement des patients dans chaque groupe, on calcule combien de patients sont passés dans la catégorie supérieure ou inférieure à bon ou mauvais escent.

D'où l'intérêt de la version continue du NRI dans les situations où des catégories de risque prédéfinies ne sont pas admises de manière consensuelle. Le NRI continue quantifie de manière objective le gain net en reclassification et ne dépend plus du nombre ni des valeurs des bornes des catégories de risques. Une autre limite du NRI est liée à la pondération implicite des changements de catégorie, liée à la différence des effectifs de patients avec et sans l'événement.

Nous disposons d'un autre index continu, « l'Integrated Discrimination Improvement » (IDI), qui intègre toute augmentation ou diminution du risque prédit, indépendamment des catégories de risque prédéfinies. Contrairement au NRI continu, cet index prend en compte l'amplitude de la modification du risque prédit pour chaque patient suite à l'ajout du

biomarqueur au modèle de prédiction clinique. L'IDI correspond à la différence moyenne entre le risque prédit par le modèle de prédiction clinique avec et sans le biomarqueur, chez les patients avec et sans l'événement d'intérêt respectivement.

Nous avons utilisé dans cette étude ces 3 méthodes d'évaluation de la valeur ajoutée d'un marqueurs (DFGe, Delta DFG et protéinurie à différents moments de la première année de greffe).

VU

NANCY, le **15 septembre 2016**  
Le Président de Thèse

**Professeur Luc FRIMAT**

NANCY, le **26 septembre 2016**  
Pour le Doyen de la Faculté de Médecine  
Le Vice-Doyen,

**Professeur Marc DEBOUVERIE**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 9316

NANCY, le **11 octobre 2016**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

**Pierre MUTZENHARDT**

---

## RÉSUMÉ

**OBJECTIF :** Évaluer la valeur prédictive du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) et de la protéinurie à 3 mois de la greffe sur la survie à long terme des greffons rénaux.

**MATÉRIELS ET MÉTHODES :** 754 patients ayant reçu une première greffe rénale entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2000 et le 31 Décembre 2010 au CHRU de Nancy ont été étudiés. Les valeurs de créatininémie et de protéinurie à 3, 6 et 12 mois de la greffe ont été recueillies. Les critères d'évaluation principaux étaient la perte du greffon censurée ou non sur les décès ainsi que le décès avant retour en dialyse. L'association entre la fonction rénale à 3 mois et ces variables a été analysée de manière multivariée en utilisant des modèles de Cox. La capacité de prédiction des marqueurs à 3 mois pour la survie des greffons et des patients a été comparée aux marqueurs classiquement utilisés (6 et 12 mois) par l'utilisation des méthodes de C-index et NRI.

**RÉSULTATS :** Le suivi moyen est de 8,3 ans. Un DFG estimé à 3 mois selon la formule MDRD  $< 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$  est associé à un risque augmenté de retour en dialyse (HR en analyse multivariée = 3,65 [2,0-6,65],  $p < 0,0001$ ), de même qu'un taux de protéinurie à 3 mois entre 0,5-1 g/jour (HR= 1,78 [1,06-2,98],  $p = 0,028$ ). Il n'y a pas d'association significative entre ces deux critères et la survie globale des patients. La fonction rénale à 12 mois était un meilleur facteur prédictif de la survie du greffon (C-index à 12 mois = 72,1 vs C-index à 3 mois = 67,1).

**CONCLUSION :** Le DFG estimé selon MDRD et la protéinurie à 3 mois de la transplantation sont associés à la survie des greffons à long terme.

---

**TITRE EN ANGLAIS:** PRONOSTIC VALUE OF EARLY MARKERS OF THE RENAL FUNCTION ON THE GRAFT SURVIVAL: RETROSPECTIVE STUDY ON 754 RENAL GRAFT PATIENTS BETWEEN 2000 AND 2010 IN THE NANCY HOSPITAL

---

THÈSE: MÉDECINE SPÉCIALISÉE NÉPHROLOGIE-ANNÉE 2016

---

**MOTS CLÉS:** Transplantation rénale, Débit de filtration glomérulaire, Survie greffon, Facteurs pronostiques

**INTITULÉ ET ADRESSE:**  
UNIVERSITÉ DE LORRAINE  
Faculté de Médecine de Nancy  
9, avenue de la Forêt de Haye  
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex