



**HAL**  
open science

# Étude de l'accès à la transplantation rénale en Lorraine par méthodes biostatistiques conventionnelles et par fouille de données

S. Bayat-Makoei

► **To cite this version:**

S. Bayat-Makoei. Étude de l'accès à la transplantation rénale en Lorraine par méthodes biostatistiques conventionnelles et par fouille de données. Médecine humaine et pathologie. Université Henri Poincaré - Nancy 1, 2008. Français. NNT : 2008NAN10049 . tel-01777278

**HAL Id: tel-01777278**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01777278>**

Submitted on 24 Apr 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-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-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>

Université Henri Poincaré, Nancy 1

Faculté de Médecine de Nancy

Doctorat d'université  
**Epidémiologie et Santé Publique**

présenté et soutenu publiquement le 1<sup>er</sup> octobre 2008

par

**Sahar BAYAT MAKOEI**

Etude de l'accès à la transplantation rénale en Lorraine  
par méthodes biostatistiques conventionnelles  
et par fouille de données

Directeur de thèse : Professeur Luc FRIMAT

**Jury :**  
Mme le Pr Michèle Kessler, présidente du jury  
Mme le Pr Maryvonne Hourmant, rapporteur  
Mme le Pr Catherine Quantin, rapporteur  
M. le Pr Serge Briançon  
M. le Pr Luc Frimat  
M. le Pr Marc Hazzan  
M. le Dr Christian Jacquelinet

**Membre invité :** M. le Pr Pierre Le Beux

## **Remerciements :**

Je tiens à remercier Monsieur le Professeur Luc Frimat, mon directeur de thèse, de m'avoir fait confiance et d'avoir dirigé ce travail. Je le remercie aussi pour sa disponibilité, sa rigueur et ses encouragements ;

Je remercie Madame le Professeur Michèle Kessler de me faire l'honneur de participer à ce jury. Je la remercie pour ses précieux conseils et son soutien ;

Je tiens à remercier Madame le Professeur Catherine Quantin et Madame le Professeur Maryvonne Hourmant, qui ont accepté d'être les rapporteurs de cette thèse ;

Je remercie Monsieur le Professeur Serge Briançon, Monsieur le Professeur Marc Hazzan et Monsieur le Docteur Christian Jacquelinet d'avoir accepté de participer à ce jury ;

La rédaction de cette thèse s'est terminée à Rennes et je tiens à remercier Monsieur le Professeur Pierre Le Beux et Madame le Professeur Anita Burgun pour leur soutien et leurs encouragements ;

Je remercie également tous les professionnels du réseau NEPHROLOR et particulièrement Madame Catherine Scellier et Madame Françoise Dick pour l'aide qu'elles m'ont apportée tout au long de ce travail ;

Un très grand merci à Delphine Rossille pour l'aide précieuse qu'elle m'a apportée ;

Je remercie tendrement mes amis et mes proches qui m'ont toujours soutenu pendant cette période ;

Enfin, je remercie de tout mon cœur mon grand homme et mon petit homme pour leur patience, leurs sourires et leur amour.

# Valorisation Scientifique

## *Publications*

### Revue internationale à comité de lecture

- **Bayat S**, Cuggia M, Kessler M, Briançon S, Le Beux P, Frimat L. Modelling access to renal transplantation waiting list in a French healthcare network using Bayesian method. *Stud Health Technol Inform.* 2008;136:605-10.
- Thilly N, **Bayat S**, Alla F, Kessler M, Briançon S, Frimat L. Determinants and patterns of Renin-Angiotensin system inhibitors' prescription during the first year of kidney transplantation. *Clin Transplant* 2008 (sous presse)
- **Bayat S**, Frimat L, Thilly N, Loos C, Briançon S, Kessler M. Medical and non-medical determinants of access to renal transplant waiting list in a French community-based network of care. *Nephrol Dial Transplant.* 2006 Oct; 21(10):2900-7.

### Articles à soumettre

- **Bayat S**, Kessler M, Briançon S, Frimat L. Survival advantage of transplantation over dialysis in a French community-based network of care.
- **Bayat S**, Cuggia M, Rossille M, Kessler M, Briançon S, Frimat L. Bayesian network versus Classification And Regression Tree for modelling access to renal transplantation waiting list.

### Abstracts publiés

- **Bayat S**, Cuggia M, Kessler M, Briançon S, Le Beux P, Frimat L. Évaluation des pratiques professionnelles pour la sélection des candidats potentiels à la greffe rénale au sein du réseau de soins NEPHROLOR. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, Volume 56, Issue 1, Supplément 1, April 2008, Pages 17-18
- **Bayat S**, Frimat L, Thilly N, Kessler M, Briançon S. Contribution de la transplantation rénale à la survie des insuffisants rénaux chroniques terminaux traités. *Néphrologie & Thérapeutique*. Volume 3, N° 5, Septembre 2007, 201.
- Thilly N, **Bayat S**, Alla F, Kessler M, Briançon S, Frimat L. Pratiques et déterminants de la prescription d'un inhibiteur du système rénine angiotensine dans la première année suivant la transplantation rénale. *Néphrologie & Thérapeutique*. Volume 3, N° 5, Septembre 2007, 214-15.

## ***Prix de recherche***

- **Bayat S**, Thilly N, Kessler M, Briançon S, Frimat L. Etude des déterminants de l'accès à la liste d'attente de transplantation rénale en Lorraine. XIème Journée de l'association Est-Transplant. Reims. novembre 2005. Obtention du prix de recherche de 750 euros.

## ***Communications orales en congrès***

- **Bayat S**, Cuggia M, Kessler M, Briançon S, Le Beux P, Frimat L. Modelling access to renal transplantation waiting list in a French healthcare network using Bayesian method. MIE 2008. Suède, mai 2008.
- **Bayat S**, Cuggia M, Kessler M, Briançon S, Le Beux P, Frimat L. Évaluation des pratiques professionnelles pour la sélection des candidats potentiels à la greffe rénale au sein du réseau de soins NEPHROLOR. Colloque ADELFF-EMOIS. Saint-Malo, avril 2008.
- **Bayat S**, Frimat L, Thilly N, Kessler M, Briançon S. Contribution de la transplantation rénale à la survie des insuffisants rénaux chroniques terminaux traités. 9ème réunion commune de la Société Néphrologie et la Société Francophone de Dialyse. Lyon, septembre 2007.
- **Bayat S**, Frimat L, Loos C, Briançon S, Kessler M. Etude des déterminants de l'accès à la transplantation rénale dans le réseau NEPHROLOR. Congrès de la Société Francophone de Transplantation. Tunis, décembre 2006.
- **Bayat S**, Thilly N, Kessler M, Briançon S, Frimat L. Etude des déterminants de l'accès à la liste d'attente de transplantation rénale en Lorraine. XIème Journée de l'association Est-Transplant. Reims. novembre 2005.
- **Bayat S**, Frimat L, Thilly N, Loos C, Briançon S, Kessler M. Etude des déterminants médicaux et non médicaux de l'accès à la liste d'attente de transplantation rénale dans le réseau NEPHROLOR. 7ème réunion commune de la Société Néphrologie et la Société Francophone de Dialyse. Clermont-Ferrand, septembre 2005.

## ***Communications orales***

- **Bayat S**, Frimat L. Contribution de la transplantation rénale à la survie des insuffisants rénaux chroniques terminaux traités en Lorraine. Réunion réseau NEPHROLOR. Metz. Septembre 2007.
- **Bayat S**, Frimat L. Accès à la greffe dans NEPHROLOR. Réunion réseau NEPHROLOR. Metz. Septembre 2006.
- **Bayat S**, Frimat L. Accès à la transplantation rénale en Lorraine. Réunion du groupe transplantation rénale de l'Agence de la Biomédecine. Paris. Mai 2006.
- **Bayat S**, Frimat L. Accès à la transplantation rénale en Lorraine. Réunion du conseil scientifique et du groupe pilotage du Registre REIN. Paris. Mars 2006.



# Table des matières

Valorisation Scientifique.....	4
Publications .....	4
Prix de recherche.....	5
Communications orales en congrès.....	5
Communications orales .....	6
Table des matières .....	7
Liste des figures .....	11
Liste des tableaux .....	12
Glossaire.....	13
Chapitre I – Introduction .....	14
I.1 – Généralités .....	15
I.2 - Transplantation rénale .....	19
I.3 - Objectifs.....	26
Chapitre II – Matériels et Méthodes.....	27
II.1 – Réseau de soins NEPHROLOR.....	28
II.2 – Sources de Données.....	31
II.2.1 - Registre REIN .....	32
II.2.2 - Base de données DIVAT.....	33
II.2.3 - Système d'Information CRISTAL .....	34

II.3 – Population de l'étude .....	34
II.4 – Données recueillies .....	35
II.5 – Analyses statistiques conventionnelles .....	38
II.5.1 – Déterminants de l'accès à la transplantation rénale .....	38
II.5.1.1 – Déterminants de l'accès à la liste d'attente de transplantation rénale .....	38
II.5.1.2 – Déterminants de l'accès à la transplantation après l'inscription sur la liste .....	42
II.5.2 – Validation des déterminants de l'accès à la transplantation rénale .....	44
II.5.2.1 – Analyses de la survie .....	44
II.5.2.2 – Score de propension .....	45
II.6 – Méthodes de fouille de données .....	47
Chapitre III – Résultats .....	53
III.1 – Accès à la transplantation rénale .....	54
III.1.1 – Description de la population .....	54
III.1.2 – Accès à la liste d'attente de transplantation rénale .....	55
III.1.2.1 - Déterminants de l'inscription sur la liste .....	55
III.1.2.1 - Déterminants de l'inscription précoce sur la liste .....	59
III.1.3 – Accès à la transplantation après l'inscription sur la liste .....	62
III.2 – Validation des déterminants de l'accès à la transplantation rénale .....	67
III.2.1 – Description de la population .....	67
III.2.2 – Score de propension de l'inscription sur la liste d'attente .....	70
III.2.3 – Analyses de la survie de la totalité des patients .....	72
III.2.3 – Analyses de la survie par classe d'âge .....	74
III.3 – Méthodes de fouille de données .....	79
Chapitre IV – Discussion .....	86
IV.1 – Accès à la transplantation rénale .....	87

IV.1.1 – Accès à la liste d’attente de transplantation rénale .....	87
IV.1.2 – Accès à transplantation rénale après l’inscription sur la liste .....	91
IV.2 – Validation des déterminants de l’accès à la transplantation rénale.....	93
IV.2.1 – Analyse de la survie des patients .....	93
IV.2.2 – Comparaison des déterminants de l’accès à la transplantation rénale avec les facteurs liés à la survie .....	96
IV.3 – Apport des méthodes de fouille de données.....	97
 Chapitre V – Conclusion .....	 100
 Annexes .....	 117
 Publication 1:.....	 118
Medical and non-medical determinants of access to renal transplant waiting list in a French community-based network of care .....	118
 Publication 2:.....	 127
Determinants and patterns of Renin-Angiotensin system inhibitors’ prescription during the first year of kidney transplantation.....	127
 Publication 3:.....	 136
Modelling access to renal transplantation waiting list in a French healthcare network using Bayesian method .....	136
 Article 1 (à soumettre): .....	 143
Survival advantage of transplantation over dialysis in a French community-based network of care.....	143

Article 2 (à soumettre): ..... 170

A comparison of Bayesian network and decision tree approaches for predicting access to renal transplant waiting list ..... 170

## Liste des figures

Figure 1. Les structures du réseau NEPHROLOR.....	29
Figure 2. Parcours du patient atteint d'IRC et planification du traitement de suppléance au sein de NEPHROLOR.....	31
Figure 3. Courbes de survie de Kaplan-Meier .....	74
Figure 4. Réseau bayésien : découverte des associations.....	81
Figure 5. Réseau bayésien : caractérisation du nœud cible (inscription sur la liste).....	82
Figure 6. Réseau bayésien construit à partir du groupe apprentissage.....	84
Figure 7. Arbre de décision CART construit à partir du groupe apprentissage.....	85

## Liste des tableaux

Tableau 1. Classification de l'IRC en fonction de la sévérité selon l'ANAES.....	17
Tableau 2. Facteurs médicaux limitant l'accès à la liste d'attente de transplantation rénale (analyses bivariées, n = 1495 patients âgés de 80 ans et moins).....	56
Tableau 3. Relations entre les facteurs non médicaux et l'inscription sur la liste d'attente (analyses bivariées, n = 1495 patients âgés de 80 ans et moins).....	57
Tableau 4. Déterminants de l'inscription sur la liste d'attente de transplantation rénale (régression logistique multivariée, n= 1495 patients âgés de 80 ans et moins). ....	58
Tableau 5. Lien entre les caractéristiques des patients et l'inscription précoce sur liste (analyses bivariées, n = 369 patients).....	60
Tableau 6. Déterminants de l'inscription précoce sur la liste d'attente (régression logistique multivariée, n = 369 patients).....	61
Tableau 7. Lien entre les facteurs médicaux et l'accès à la greffe rénale (analyses bivariées, n = 353 patients). ....	64
Tableau 8. Lien entre les facteurs non médicaux et l'accès à la greffe rénale (analyses bivariées, n = 353 patients). ....	65
Tableau 9. Déterminants de l'accès à la greffe rénale après l'inscription sur la liste d'attente (analyse de Cox multivariée, n = 353 patients). ....	66
Tableau 10. Comparaison des caractéristiques de base des patients âgés de moins de 60 ans et ceux âgés de 60 ans et plus.....	69
Tableau 11. Caractéristiques des patients selon la probabilité d'être inscrit sur la liste d'attente (tercile du score de propension de l'inscription sur la liste).....	71
Tableau 12. Risque relatif du décès en analyse de Cox bivariée, mutivariée et multivariée stratifiée sur le tercile du score de propension (1495 patients). ....	73
Tableau 13. Risque relatif du décès chez les 501 patients âgés de moins de 60 ans (analyse de Cox bivariée et multivariée). ....	76
Tableau 14. Risque relatif du décès chez les 994 patients âgés de 60 ans et plus (analyse de Cox bivariée et multivariée). ....	78
Tableau 15. Déterminants de l'inscription sur la liste d'attente de transplantation rénale (régression logistique multivariée, n= 809 patients âgés de 80 ans et moins). ....	80
Tableau 16. Importance relative des variables en terme d'apport d'information sur la connaissance de l'inscription sur la liste d'attente. ....	83

## Glossaire

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CIT : Contre-Indication Temporaire

EPIREL : EPidémiologie de l'Insuffisance RENale chronique terminale en Lorraine

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

DIVAT : Données Informatisées, VALidées en Transplantation

DP : Dialyse Péritonéale

DPCA : Dialyse Péritonéale Continue Ambulatoire

DPA : Dialyse Péritonéale Automatisée

pmh : Par million d'habitants

HD : HémoDialyse

IC : Intervalle de Confiance

IMC : Indice de Masse Corporel

IRC : Insuffisance Rénale Chronique

IRCT : Insuffisance Rénale Chronique Terminale

MDRD : Modification of Diet in Renal Disease

REIN : Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie

RR : Risque Relatif

## **Chapitre I - Introduction**



## **I.1 – Généralités**

Les reins sont des organes vitaux dont la fonction principale est le maintien de l'homéostasie. Ils contribuent à l'élimination des déchets du métabolisme azoté, de l'eau et des électrolytes, afin de maintenir en équilibre le milieu intérieur. A ce titre, il joue un rôle central dans le contrôle de la pression artérielle. Ils ont aussi une activité endocrine importante, régulant l'hématopoïèse et le métabolisme minéral. Ils sont potentiellement exposés à de nombreuses agressions. Bien que le parenchyme rénal possède des capacités d'adaptation et de régénération extraordinaires, les maladies rénales chroniques sont capables de détruire progressivement les structures fonctionnelles du rein : les glomérules, les tubes et l'interstitium, ou les vaisseaux. Très diverses et multiples de par leurs mécanismes physiopathologiques, elles ont une conséquence fonctionnelle commune : l'insuffisance rénale chronique. Celle-ci risque d'évoluer inexorablement vers le stade terminal, correspondant à la « mort rénale ». Elle se traduit par de graves conséquences pour l'ensemble de l'organisme, liées à l'intoxication urémique d'une part, et aux défaillances des fonctions endocrines rénales, d'autre part.

### **Fonction rénale**

La fonction rénale est appréciée par l'évaluation du débit de filtration glomérulaire (DFG). Celui-ci peut être mesuré ou estimé. Les méthodes de mesure du DFG (clairance de l'inuline, méthode isotopique, Iohexol) sont de réalisation complexe et nécessitent une infrastructure spécifique. Leur utilisation en pratique clinique courante en est ainsi limitée, d'où la nécessité d'utiliser des méthodes d'estimation du DFG, s'appuyant sur le dosage de la créatininémie. Différentes équations ont été proposées pour estimer le DFG à partir de la créatininémie.

Actuellement, celle considérée comme la plus fiable est l'équation simplifiée du Modification of Diet in Renal Disease - MDRD(1).

$DFG (ml/min/1.73m^2) = 186,3 \times (P_{créat})^{-1,154} \times (\hat{age})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si femme}) \times (1,121 \text{ si sujet noir})$

où  $P_{créat}$  est la créatininémie.

La formule de Cockcroft et Gault (2) existe aussi mais sa performance est moins bonne que la MDRD, notamment chez les sujets âgés (1).

Formule de Cockcroft et Gault

Chez l'homme :  $DFG (ml/min) = [(140-\hat{age})] \times poids / 7,2 \times créatininémie \text{ en } mg/l$ ,

Chez la femme :  $DFG (ml/min) = [(140-\hat{age})] \times poids / 7,2 \times créatininémie \text{ en } mg/l \times 0,85$

Les données sur les valeurs normales du DFG dans la population générale sont peu nombreuses et essentiellement fondées sur des estimations et non des mesures du DFG. Le DFG peut être estimé pour un sujet de 40 ans aux environs de  $120 \pm 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$ .

### **Insuffisance rénale chronique**

L'insuffisance rénale se définit par une diminution du DFG. L'insuffisance rénale est dite chronique lorsque l'altération de la fonction rénale est irréversible, correspondant à la destruction de néphrons fonctionnels, à l'inverse de l'insuffisance rénale aiguë au cours de laquelle une récupération fonctionnelle est possible. Le degré de l'insuffisance rénale chronique (IRC) est corrélé à l'intensité des lésions rénales. L'Agence Nationale de l'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) a défini 4 stades de l'IRC en fonction du niveau du DFG (3) :

**Tableau 1. Classification de l'IRC en fonction de la sévérité selon l'ANAES**

<b>Stades</b>	<b>Définition</b>	<b>DFG (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)</b>
1	Maladie rénale chronique avec DFG $\geq 60$	$\geq 60$
2	Insuffisance rénale modérée	30-59
3	Insuffisance rénale sévère	15-29
4	Insuffisance rénale terminale	< 15

La progression de l'IRC s'étale sur une période de plusieurs mois ou années. L'expression clinique de la maladie est tardive, puisqu'elle apparaît au stade terminal, correspondant à la destruction totale de l'organe. Au stade terminal de l'IRC le recours au traitement de suppléance de la fonction rénale (hémodialyse, dialyse péritonéale et transplantation rénale) est nécessaire pour assurer la survie du patient.

### **Techniques de suppléance de la fonction rénale**

L'hémodialyse (HD) est une technique d'épuration extra-rénale du sang. Il est mis en contact avec un liquide de dialyse (le dialysat) au travers d'une membrane semi-perméable synthétique et épurée grâce à deux phénomènes physiques, la diffusion selon les lois de l'osmose et l'ultrafiltration selon un gradient de pression entre le compartiment sanguin et le dialysat. L'hémodialyse nécessite un circuit extracorporel, un dialyseur (la membrane de dialyse ou rein artificiel), un générateur d'hémodialyse, un système de traitement de l'eau servant à produire le dialysat par le générateur et un abord vasculaire (fistule artério-veineuse ou cathéter veineux central). Elle est habituellement réalisée 3 fois par semaine avec des séances de 4 à 5 heures, dans une structure spécifique (centre d'hémodialyse). C'est une technique d'épuration extra-rénale discontinue.

La dialyse péritonéale (DP) épure le sang au travers d'une membrane naturelle, le péritoine. Celui-ci assure les échanges entre le sang et le liquide de dialyse qui est introduit dans l'abdomen à l'aide d'un cathéter placé chirurgicalement. Cette méthode de traitement est en général réalisée à domicile. Il existe deux modalités de traitement : la Dialyse Péritonéale Continue Ambulatoire (DPCA, les échanges sont réalisés manuellement par le patient ou une infirmière) et la Dialyse Péritonéale Automatisée (DPA, les échanges sont réalisées la nuit par une machine dédiée, le cycleur). C'est une technique d'épuration extra-rénale continue.

La transplantation rénale est le seul traitement de suppléance restaurant l'ensemble des fonctions physiologiques rénales : épuration des toxines urémiques, régulation continue de l'homéostasie hydro-électrolytique, rôle endocrine (rénine, érythropoïétine, vitamine D). Elle consiste à greffer un rein en fosse iliaque, sur les vaisseaux iliaques du receveur, soit d'un donneur en état de mort encéphalique (plus de 90% des cas en France), soit d'un donneur vivant apparenté ou non-apparenté.

### **Incidence et prévalence de l'insuffisance rénale chronique terminale**

En France, comme dans l'ensemble des pays industrialisés, l'incidence et la prévalence de l'Insuffisance Rénale Chronique Terminale (IRCT) ainsi que l'âge moyen des cas incidents sont en augmentation (4). Parallèlement au vieillissement de la population, l'augmentation de la prévalence de l'IRCT porte essentiellement sur les tranches de populations les plus âgées.

En 2006, 6 509 nouveaux malades résidant dans 16 régions incluses dans le registre REIN (4) (Auvergne, Basse-Normandie, Bourgogne, Bretagne, Centre, Champagne-Ardenne, Corse, Haute-Normandie, Ile de France, Languedoc-Roussillon, Limousin, Lorraine, Midi-Pyrénées, Nord-Pas de Calais, Provence-Alpes Côte d'Azur et Rhône-Alpes) ont débuté un premier traitement de suppléance pour IRC.

L'incidence brute globale de l'IRCT dans ces 16 régions en 2006 était de 137 par million d'habitants (pmh). Il existait des différences significatives entre régions qui persistaient après standardisation sur le sexe et l'âge (de 101 à 179 pmh) (5).

Au 31/12/2006, 25 774 malades résidant dans les 16 régions considérées étaient en dialyse et 21 328 malades étaient porteurs d'un greffon rénal fonctionnel. La prévalence brute a été estimée pour les 15 régions ayant un enregistrement exhaustif à 536 par million d'habitants pour la dialyse et à 409 pour les malades porteurs d'un greffon rénal, soit une prévalence brute globale de 945 par million d'habitants, avec des différences entre régions persistant après standardisation (de 765 à 1 061 pmh) (5).

## **I.2 - Transplantation rénale**

Parmi les techniques de suppléance de la fonction rénale, la transplantation est la technique la plus avantageuse :

- Elle permet au patient de récupérer un état de santé proche de la normale avec une réinsertion sociale optimale.
- En terme de santé publique, à long terme le coût de la transplantation est moins élevé que celui de la dialyse (6).
- Elle a des avantages en termes de morbi-mortalité. Plusieurs études ont évalué l'avantage de la transplantation en terme de mortalité. Les premières études menées dans ce domaine n'ont pas mis en évidence de différence significative entre la survie de patients transplantés et ceux dialysés (7-11). Mais la plupart d'entre elles comportaient des biais méthodologiques et statistiques ; elles ne prenaient pas en compte le biais de sélection des patients transplantés et le délai d'attente sur la liste

avant la transplantation. En 1999, Wolfe et collaborateurs ont proposé une méthode pour réduire ces biais (12). Ils ont réalisé leur étude uniquement sur les patients inscrits sur la liste d'attente de transplantation rénale et ont comparé la survie des transplantés à ceux en attente de transplantation. Ils ont démontré qu'aux Etats-Unis, la survie à long terme des patients transplantés est supérieure à celle des dialysés. Toutefois, la transplantation comporte un surrisque initial de complication post-opératoire et de mortalité qui lui est spécifique. Depuis, plusieurs études ont été menées dans différents pays afin d'étudier l'impact de la transplantation sur la survie des patients. Elles ont toutes utilisé la méthodologie proposée par Wolfe.

Rabbat et collaborateurs ont reporté qu'au Canada le Risque Relatif (RR) de mortalité des transplantés par rapport aux dialysés, au-delà de la 1<sup>ère</sup> année post-greffe, est de 0,25 [IC à 95% : 0,14 - 0,42] (13).

En Australie, le surrisque de mortalité durant les trois premiers mois post-greffe est suivi par une réduction de risque de mortalité : le RR de mortalité des transplantés par rapport aux dialysés, à 6 mois et 1 an après la transplantation, est respectivement de 0,27 [IC à 95% : 0,16 - 0,47] et de 0,19 [IC à 95% : 0,15 - 0,24] (14).

En Ecosse, le RR de mortalité des patients transplantés *versus* ceux dialysés passe de 1,35 [IC à 95% : 0,63 – 2,86] 1 mois après la transplantation à 0,18 [IC à 95% : 0,08 - 0,42] 18 mois après l'opération (15).

Deux études monocentriques menées en Allemagne (16) et en Suède (17) ont souligné de meilleure survie pour les transplantés par rapport aux dialysés.

Etant donnée la pénurie des greffons et du vieillissement des cas incidents de l'IRCT, plusieurs équipes ont étudié plus particulièrement l'impact de la transplantation sur la survie des patients âgés. Quelques études ont comparé l'impact de la transplantation sur la survie à long terme des transplantés âgés avec ceux moins âgés. Leurs résultats

étaient contradictoires. Une étude monocentrique réalisée en Autriche a démontré que la survie à 5 ans des patients âgés de plus de 65 ans n'était pas inférieure à celle des patients âgés de 50 à 65 ans (18). Tandis qu'une autre étude monocentrique, menée en Floride, a montré que la survie à 10 ans des transplantés de plus de 60 ans était inférieure à celle des patients plus jeunes (19). Par ailleurs, plusieurs études menées en Ecosse, aux Etats-Unis, au Canada et en Australie ont démontré que la transplantation améliore la survie des patients âgés de plus de 60 ans (20-22) et même des plus de 70 ans (23, 24).

Par ailleurs, la survie après la transplantation est liée à l'âge (25), aux pathologies associées (25, 26), à l'Indice de Masse Corporel (IMC), à l'origine ethnique, aux modalités et la durée de dialyse avant la transplantation. Mais, le sexe n'influence pas la mortalité après la transplantation (27). Le risque de mortalité après la greffe est plus élevé chez les patients ayant l'IMC très bas ( $< 18$ ) ou très élevé ( $> 36$ ) (28). Cependant, l'impact positif de la transplantation sur la survie des patients obèses (IMC  $> 30$ ) a été démontré (29, 30). Le lien entre la survie après la transplantation et l'origine raciale a été souligné aux Etats-Unis (31) et en Australie (32). Cependant, l'étude monocentrique française menée sur les transplantés d'origines africaine et caucasienne n'a pas mis en évidence de lien entre la mortalité post transplantation et l'origine ethnique (33). Par rapport à l'hémodialyse, la dialyse péritonéale avant la transplantation est associée à une meilleure survie après la transplantation (34, 35). Enfin, la durée de dialyse avant la transplantation a un impact négatif sur la survie après la transplantation (36, 37). Ainsi, la survie du patient et du greffon est meilleure dans le cadre d'une greffe pré-emptive et les résultats de transplantation sont meilleurs si l'évaluation pré-greffe débute avant le stade terminal avec une inscription précoce sur liste d'attente (36, 38-40).

Cependant, il n'existe pas de publications françaises sur l'impact de la transplantation sur la survie. Et les résultats des études citées ci-dessus ne sont probablement pas généralisables à la population des dialysés et des transplantés français. La plupart de ces études ont été menées aux Etats-Unis, où le délai d'attente avant la transplantation et le taux de mortalité des patients dialysés en attente de transplantation est différent des autres pays (41, 42). A l'échelon européen, il existe deux études monocentriques en Allemagne et en Suède et une étude en Ecosse (15-17). De plus, par rapport aux premières études menées dans le domaine, les avancées techniques en dialyse et en transplantation ainsi que les nouveaux protocoles immunosuppresseurs ont considérablement modifié la morbidité et la mortalité des patients atteints d'IRCT traités.

La transplantation représente ainsi la stratégie thérapeutique la plus performante et la plus efficiente. Cependant, la réussite de la transplantation rénale nécessite une logistique complexe et l'enjeu est de pouvoir l'offrir au plus grand nombre de patients dans le contexte de pénurie des greffons. Avant de pouvoir bénéficier d'une transplantation rénale, il faut avoir été inscrit sur une liste d'attente. L'inscription sur la liste a des déterminants spécifiques. Une fois inscrit sur la liste, le patient attend plus ou moins longtemps la transplantation à laquelle il n'accédera pas forcément. D'autres déterminants expliquent l'accès à la transplantation rénale. Pour évaluer les facteurs qui conduisent à la transplantation d'un patient en IRCT, il faut analyser successivement les deux étapes. Actuellement, il existe des variations importantes des indications d'inscription sur liste d'attente et d'accès à la greffe rénale d'un pays à l'autre, voire d'une région à l'autre au sein d'un même pays (43-50). Une récente comparaison européenne a démontré que le RR d'accès à la transplantation rénale dans un délai de 4 ans après le début de l'IRCT (après l'ajustement sur l'âge, le sexe, l'année du début de traitement de suppléance et les pathologies associées) varie de 0,23 en Italie à 3,86 en



Norvège (44). Cette variation peut provenir du manque de référentiel consensuel pour le choix des candidats potentiels à la greffe rénale. Des recommandations européennes, canadiennes et américaines sur les critères d'inscription sur liste ont été publiées (51-53) ; mais elles ne sont pas appliquées (44, 54).

Plusieurs études ont été menées, pour la majorité d'entre elles, dans les pays anglo-saxons afin d'identifier les facteurs limitant de l'accès à liste d'attente et à la transplantation rénale. Elles ont identifié deux types de facteurs : ceux d'ordre strictement médical (l'âge élevé, le diabète, les maladies associées graves) et ceux non médicaux (le sexe féminin, la distance entre le domicile du patient et le centre de transplantation, etc.)

Aux Etats-Unis, les diabétiques, les patients âgés et ceux atteints des pathologies cardiovasculaires, les femmes, les noirs, les indiens et les patients ayant l'IMC < 21.3 ont moins de chance d'être inscrits sur la liste d'attente (55-60). L'orientation tardive vers un néphrologue, le niveau socio-économique bas et la prise en charge par les cliniques privées sont d'autres facteurs limitants de l'accès à la liste (60-64). Après l'inscription sur la liste, les noirs, les patients âgés et ceux ayant un recours tardif au néphrologue ont moins de chance d'être greffés (55, 64-66). Des variations géographiques d'accès à la liste et à la transplantation rénale ont aussi été soulignées (67). De plus, les minorités ethniques et les personnes ayant un faible revenu et un niveau d'éducation bas ont moins de chance d'être inscrits sur la liste avant la mise en dialyse (68).

Au Canada, les patients âgés, les femmes et les minorités ethniques ont moins de chance d'accéder à la liste d'attente. Les disparités raciales d'accès à la liste se sont même accentuées dans le temps (54, 69-71). Par ailleurs, les variations géographiques d'accès à la greffe rénale (greffon donneur cadavérique) ont été observées au Canada (45).

En Australie, en plus des variations géographiques d'accès à la greffe (46), l'origine raciale influence l'inscription sur la liste (72). La consultation tardive avec un néphrologue limite l'accès à la liste (73).

En Italie, l'âge élevé et le niveau d'étude bas (secondaire ou primaire *versus* baccalauréat et plus) sont des facteurs limitants de l'accès à la greffe rénale après l'inscription sur la liste (74).

En Angleterre, des variations géographiques et des disparités raciales d'accès à la transplantation rénale ont été observées (75, 76).

Oniscu et collaborateurs ont démontré qu'en Ecosse les diabétiques, les femmes, les patients âgés et ceux pris en charge par un service de néphrologie ne pratiquant pas la transplantation ont moins de chance d'être inscrit sur la liste d'attente de transplantation rénale. Après l'inscription sur la liste, l'âge élevé, la maladie rénale initiale et le centre de prise en charge influencent l'accès à la greffe rénale (77).

A l'échelle de la France métropolitaine, il n'y a pas de recommandations pour la sélection des candidats potentiels à la greffe rénale. Une étude française menée dans la région Rhône-Alpes a mis en évidence que les diabétiques et les personnes âgées de 60 ans et plus ont moins de chance d'être inscrits sur la liste que les autres patients (78). Cependant, ces résultats ne sont pas généralisables à la population des insuffisants rénaux chroniques terminaux français puisque l'étude a été réalisée sur 549 cas hospitalisés dans 3 centres hospitalo-universitaires (CHU). Cet échantillon n'est probablement pas représentatif de tous les patients atteints d'IRC terminale.

Le problème des variations d'accès à la transplantation rénale est d'autant plus important que le nombre de greffons sur le territoire français est limité, puisque, pour un greffon, il y a 3,4 candidats potentiels à la transplantation rénale (<http://www.agence-biomedecine.fr/fr/chiffres->

[principaux.asp](#)). Le défi est de répondre aux demandes et mieux encore aux besoins des patients avec cette offre limitée.

C'est dans ce contexte que nous avons réalisé notre étude, afin d'identifier les déterminants de l'accès à la liste puis à la transplantation rénale dans la région Lorraine. Afin de valider ces déterminants nous avons étudié les facteurs ayant un impact sur la survie des patients et les avons comparés avec les déterminants de l'accès à la transplantation rénale. Enfin, nous avons étudié la faisabilité et l'apport de l'application des méthodes de fouille de données (réseaux bayésiens et arbres de décision) pour la prédiction de l'accès à la transplantation rénale en Lorraine.

## **I.3 - Objectifs**

1. Identifier les déterminants de l'accès à la liste d'attente de transplantation rénale au sein du réseau de soins NEPHROLOR
2. Identifier les déterminants de l'inscription précoce (avant la mise en dialyse) sur la liste au sein de NEPHROLOR
3. Identifier les déterminants de l'accès à la transplantation rénale après l'inscription sur la liste au sein de NEPHROLOR
4. Valider les déterminants d'accès à la liste en les comparant aux facteurs ayant un impact sur la survie des patients dialysés et transplantés au sein de NEPHROLOR
5. Proposer une approche bayésienne ou un arbre de décision pour aider les néphrologues du réseau NEPHROLOR dans le processus de l'inscription sur la liste d'attente

## **Chapitre II – Matériels et Méthodes**

## II.1 – Réseau de soins NEPHROLOR

La région administrative Lorraine a une superficie moyenne avec une population de plus de 2.3 millions d'habitants. Elle s'articule autour d'un sillon urbain médian Nord-Sud de forte densité de population et des zones rurales (Sud Meusien, Est Mosellan) et montagneuses (Vosges) faiblement peuplées. Depuis ces vingt dernières années un vieillissement constant de la population de la région est relevé.

En Lorraine, la prévalence de l'IRCT est passée de 270 pmh en 1992 (79) à 961,8 pmh en 2006 (80). Au 31/12/2006, 2245 patients résidents lorrains étaient en IRCT traitée par l'un des traitements de suppléance. Parmi eux, 1209 patients étaient traités par dialyse et 1036 étaient porteurs d'un greffon fonctionnel. Le taux brut de prévalence de l'IRCT traitée par dialyse est passé de 444,2 pmh au 31/12/2001 à 517,9 pmh au 31/12/2006. On observe la même tendance pour les taux standardisés. Cette augmentation s'observe chez les personnes les plus âgées (75-95 ans).

L'incidence de l'IRCT traitée en Lorraine est passée de 58 pmh en 1992 (79), à 119 en 1998 (38) et à 149,5 pmh en 2006 (80). Cet accroissement rapide est lié au vieillissement de la population et à l'augmentation de la prévalence du diabète. Les patients incidents en 2006 étaient très âgés (l'âge moyen ou médian de 68 ans) (80).

En Lorraine, par rapport à d'autres régions françaises, la proportion de néphrologues est faible : 19 par million d'habitants (81). Ils exercent dans 13 structures distinctes, réparties dans 5 hôpitaux publics, 2 cliniques privées, 3 établissements du secteur participant au service public hospitalier et 2 associations (Figure 1). Le seul service de transplantation de la région est situé au CHU de Nancy.

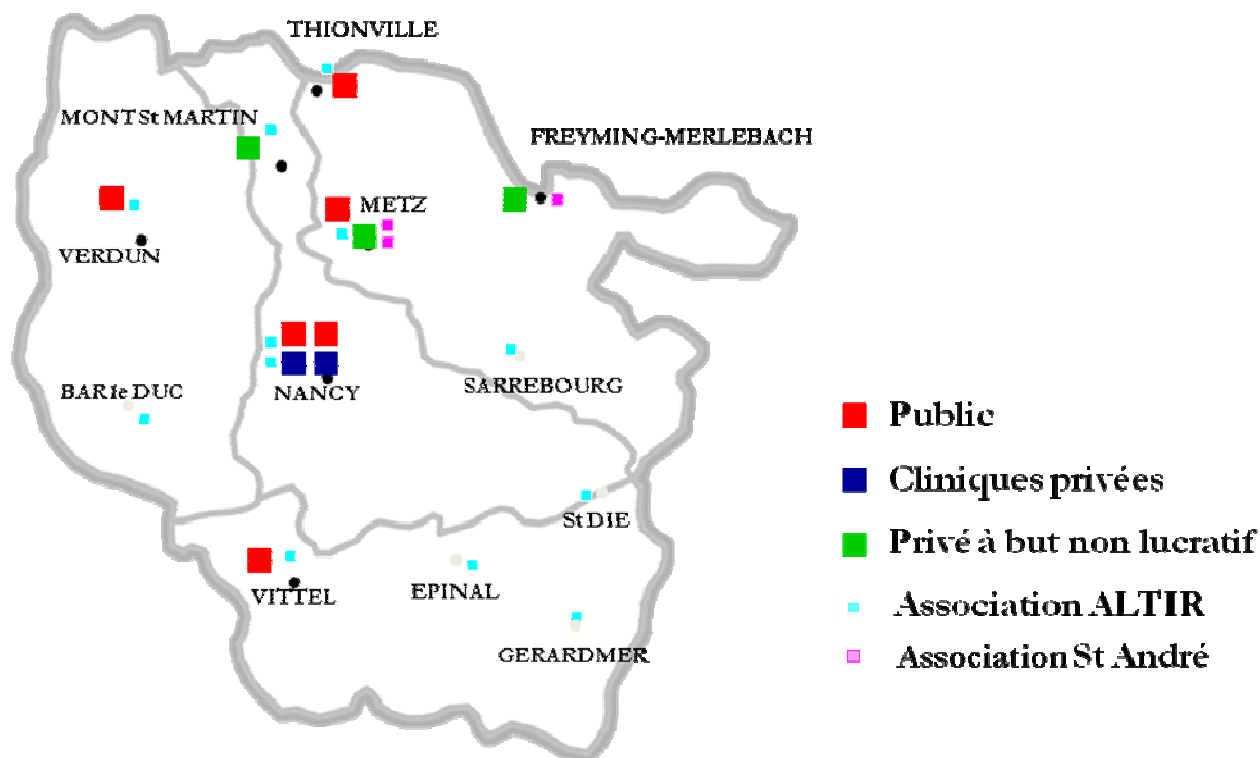


Figure 1. Les structures du réseau NEPHROLOR.

La collaboration des néphrologues de la région pour la prise en charge de l'insuffisance rénale chronique est ancienne et très importante. En partenariat avec l'Association des néphrologues de l'Est, créée en 1980, ils ont menés des actions régulières de formation continue, des travaux scientifiques, par exemple sur la néphropathie à IgA (82). Dans la lignée de l'étude EPIREL (EPidémiologie de l'Insuffisance RENale chronique terminale en Lorraine) initiée en 1997(38), puis du registre REIN (Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie) (4) en 2001, ils ont activement bâti un système d'information fiable. Fort de cette organisation existante, ils ont créé, en Juin 2002, le réseau de soins NEPHROLOR centré autour des besoins du patient insuffisant rénal chronique. Aux côtés des néphrologues, le réseau NEPHROLOR réunit les représentants des administrations des établissements de soins, de l'Agence Régionale d'Hospitalisation de Lorraine, de la Caisse Régionale d'Assurance

Maladie, des associations de patients, des médecins généralistes et des groupements d'infirmières libérales.

Le parcours type d'un patient atteint d'IRC au sein de NEPHROLOR est représenté en Figure 2. Le patient atteint d'IRC est adressé à un néphrologue par un médecin généraliste. Par la suite c'est le néphrologue qui décide ou non d'adresser le patient au centre de transplantation en vue des évaluations pré-greffe. Dans ce cas il commence les évaluations pré-greffe et adresse le patient au médecin référent transplantation du centre de transplantation qui prendra le relai pour compléter les évaluations. Ainsi, 30% des patients sont évalués pour pouvoir bénéficier d'une greffe et/ou de la dialyse, tandis que 70% d'entre eux sont préparés uniquement pour commencer l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale (83). Enfin, si les résultats des évaluations pré-greffe sont favorables le patient sera inscrit sur la liste d'attente nationale CRISTAL (84) de l'Agence de la Biomédecine par le médecin référent transplantation pour bénéficier de transplantation rénale. En fonction des pratiques du néphrologue, un candidat potentiel à la greffe rénale peut commencer les évaluations pré-greffe à 3 différentes étapes de son IRC : les patients adressés rapidement à un néphrologue et ensuite au centre de transplantation peuvent être évalués pour la greffe et inscrits sur la liste avant la mise en dialyse. Ils pourraient même bénéficier d'une greffe pré-emptive (flèche 1). Pour le deuxième groupe de patients l'évaluation pré-greffe et les préparations pour une dialyse programmée débutent simultanément (flèche 2), dans ce cas la transplantation sera réalisée après la mise en dialyse. Enfin, les patients du dernier groupe commencent la dialyse en urgence et ils seront éventuellement évalués pour la greffe par la suite (flèche 3).



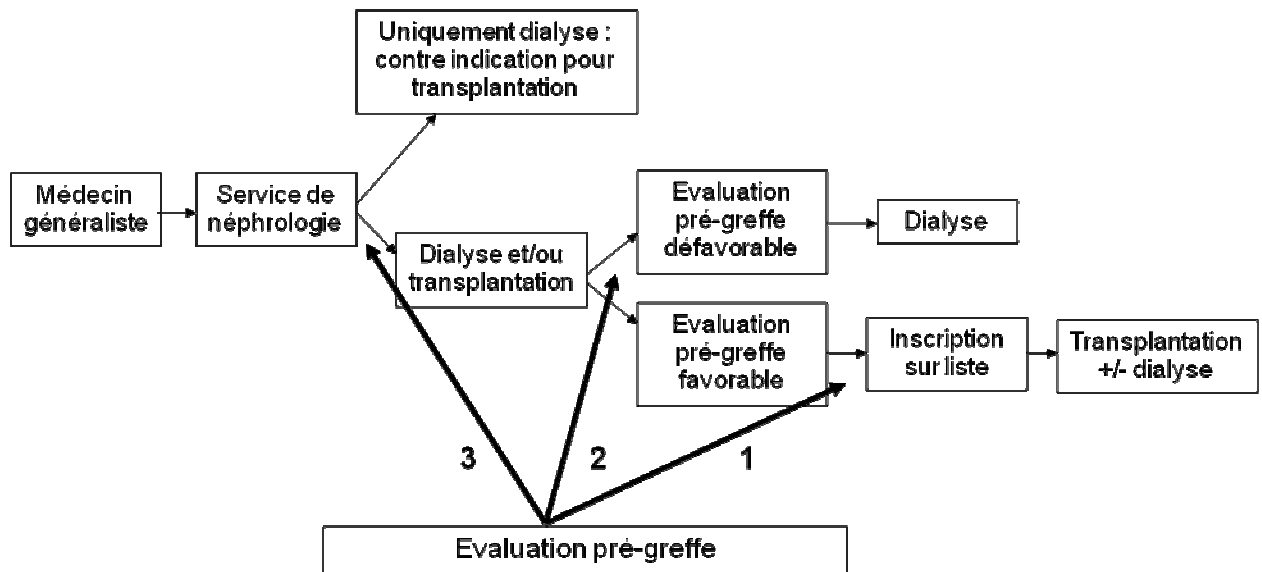


Figure 2. Parcours du patient atteint d'IRC et planification du traitement de suppléance au sein de NEPHROLOR. L'évaluation d'un candidat potentiel à la greffe rénale peut débuter à trois moments différents de l'évolution de l'IRC : consultation précoce avec un néphrologue et inscription sur la liste avant la mise en dialyse et la possibilité d'une greffe pré-emptive (flèche 1), évaluation simultanée pour la dialyse programmée et la transplantation (flèche 2), consultation tardive avec un néphrologue, début de dialyse de façon urgente et une possible évaluation pré-greffe dans un 2<sup>ème</sup> temps (flèche 3).

## II.2 – Sources de Données

Les données étudiées dans cette thèse sont issues des systèmes d'information du réseau NEPHROLOR et de l'Agence de la Biomédecine (CRISTAL) (84). Le réseau NEPHROLOR dispose de deux systèmes d'information complémentaires fonctionnant en permanence sur la région Lorraine : Registre REIN et DIVAT (Données Informatisées, Validées en Transplantation). Ces bases de données sont nominatives suite aux autorisations CNIL obtenues.

### ***II.2.1 - Registre REIN***

Le système d'information principal du réseau NEPHROLOG est le registre REIN qui a pris la suite de l'étude EPIREL. EPIREL était une étude prospective dont l'objectif était d'évaluer le traitement de l'insuffisance rénale chronique terminale en Lorraine. Tous les patients consécutifs présentant une IRCT et ayant commencé un traitement de suppléance de la fonction rénale, du 15 juin 1997 au 1<sup>er</sup> janvier 2001, ont été inclus dans l'étude EPIREL (38).

Le registre REIN est un registre national de l'IRC terminale traitée par dialyse ou par transplantation rénale préemptive. Initié en 2001, il s'étend progressivement sur les différentes régions françaises pour couvrir l'ensemble du territoire. REIN a pour finalité de contribuer à l'élaboration et à l'évaluation de stratégies sanitaires visant à améliorer la prévention et la prise en charge de l'insuffisance rénale chronique. Son objectif général est de décrire l'incidence et la prévalence des traitements de suppléance de l'insuffisance rénale chronique, les caractéristiques de la population traitée, la mortalité et les modalités de traitement au moyen d'un enregistrement exhaustif et continu d'informations sur les patients. Tous les nouveaux patients ayant atteint le stade terminal de l'insuffisance rénale chronique et nécessitant une prise en charge par un traitement de suppléance, par dialyse ou transplantation rénale, sont enregistrés dans le système d'information REIN.

Le dossier d'inclusion des patients dans REIN comporte des informations sur (4, 38):

- les caractéristiques socio-démographiques des patients
- la période relative à l'initiation du traitement: cause de l'insuffisance rénale (maladie initiale), données biologiques et activité du patient au début du traitement
- l'état du patient : données bio-cliniques, co-morbidités, handicaps, modalités de traitement, inscription sur la liste d'attente de transplantation.

Les patients sont également suivis, au moyen de l'enregistrement continu d'un certain nombre d'événements (changements de méthode ou de modalité de prise en charge en dialyse, transferts entre structure, sevrage, greffe rénale, décès) et d'un point annuel.

Grâce à la participation de l'ensemble des centres de dialyse lorrains et aux attachées de recherche clinique, REIN fonctionne en Lorraine depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2001. L'organisation du recueil de données est assurée par les attachées de recherche clinique en collaboration avec les médecins néphrologues de chaque centre : chaque médecin néphrologue déclare tout nouveau patient, et remplit les fiches de suivi en collaboration avec les attachées de recherche clinique. Ainsi depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2001, tout patient résidant en Lorraine, débutant pour la première fois une dialyse (hémodialyse ou dialyse péritonéale) ou bénéficiant d'une greffe préemptive, est enregistré dans REIN.

La jonction des bases de données EPIREL et REIN, permet à la région Lorraine de disposer d'un système d'information comportant un enregistrement exhaustif des patients atteints d'IRCT débutant un traitement de suppléance, ainsi que de leur évolution depuis juillet 1997 (85).

### ***II.2.2 - Base de données DIVAT***

La collaboration du centre de transplantation de Lorraine à DIVAT permet au réseau NEPHROLOR de disposer d'informations très détaillées sur les patients transplantés. La base de données DIVAT a été créée en 1990 à l'initiative du service de néphrologie du CHU de Nantes afin de regrouper les informations médicales des patients bénéficiaires de greffe rénale et/ou pancréatique. Actuellement, les CHU de Nantes, Nancy, Montpellier, Limoges, Toulouse et l'hôpital Necker sont reliés au système d'information DIVAT. DIVAT contient les informations sur le receveur, le donneur, les paramètres immunologiques, les traitements d'induction, les infections/complications post greffe ainsi que la survie du patient et du

greffon. De plus, les paramètres de suivi sont recueillis à 3 mois, 6 mois et 1 an après la greffe puis tous les ans.

### ***II.2.3 - Système d'Information CRISTAL***

CRISTAL est le système d'information de l'Agence de la Biomédecine portant sur l'activité de transplantation réalisée sur le territoire français. Le patient est enregistré dans CRISTAL dès son inscription sur la liste d'attente de transplantation rénale. CRISTAL contient les informations suivantes : bilan médical du receveur à l'inscription sur la liste, suivi annuel avant la greffe, rapport de greffe (compte rendu des événements péri-opératoires), suivi annuel post greffe ainsi que les informations sur le donneur et sur l'allocation des greffons (84). Ainsi, CRISTAL nous permet de disposer des données sur le décès, la mise en contre-indication temporaire et la sortie de liste des patients en attente de greffe.

En 2006, 2503 nouveaux patients ont été enregistrés sur la liste d'attente de transplantation rénale de CRISTAL. Parmi eux, 106 ont été inscrits par le réseau NEPHROLOR. Sur la même période 2144 greffes rénales ont été effectuées au niveau national dont 87 au sein de NEPHROLOR (5).

## **II.3 – Population de l'étude**

Il s'agit des patients:

- ayant débuté le traitement de suppléance de la fonction rénale entre le 1<sup>er</sup> juillet 1997 et le 30 juin 2003 (cas incidents) ;
- âgés de plus de 17 ans ;
- résidant dans la région Lorraine ;
- et ayant été pris en charge au sein de NEPHROLOR.

Ces patients ont été extraits du registre REIN.

## II.4 – Données recueillies

Les données étudiées sont extraites du registre REIN, du système d'information CRISTAL et de la base de données DIVAT.

Les variables issues de REIN sont :

### 1. Caractéristiques socio-démographiques :

- Sexe
- Date de naissance
- Activité professionnelle (actif, sans emploi, retraité)
- Lieu de résidence

### 2. Données bio-cliniques au 1<sup>er</sup> traitement de suppléance:

- Maladie rénale initiale
- Maladies associées :
  - Diabète
  - Maladies cardiovasculaires (insuffisance cardiaque, insuffisance coronarienne, infarctus du myocarde, artérite des membres inférieurs, accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire)
  - Antécédents de cancers
  - Cirrhose
  - Insuffisance respiratoire ou BPCO (bronchopneumopathie chronique obstructive)

- Handicaps
  - Handicaps physiques (amputations des membres inférieurs limitant la marche, paraplégie, hémiplégié, troubles sévères de la vue limitant les activités de la vie quotidienne et l'autonomie du patient)
  - Trouble sévère du comportement (démence, psychose, névrose grave limitant de façon importante l'autonomie ou la compliance au traitement du patient)
- Albuminémie (en g/l)
- Hémoglobine (en g/dl)
- IMC (en kg/m<sup>2</sup>)

3. Variables caractérisant la prise en charge par NEPHROLOR (au 1<sup>er</sup> traitement de suppléance):

- Centre néphrologique de prise en charge
- Structure de prise en charge (Publique, Privée, Association)
- Modalité du traitement de suppléance (HD, DP, Greffe préemptive)
- 1<sup>ère</sup> dialyse réalisée en urgence : La première séance de dialyse était considérée comme étant réalisée en urgence si elle est pratiquée immédiatement après une évaluation par un néphrologue en raison d'un risque vital, consécutif notamment à une hyper-hydratation menaçante, une hyperkaliémie, une acidose, une anémie mal tolérée, une péricardite ou une confusion d'origine urémique
- Date de début de traitement de suppléance

4. Date et cause de décès en cas de décès des patients dialysés

Les variables issues de CRISTAL concernent uniquement les patients inscrits sur la liste d'attente. Il s'agit des :

1. Données bio-cliniques :

- Groupe sanguin
- Anticorps anti-HLA

2. Caractéristiques de prise en charge :

- Date d'inscription sur la liste
- Date de transplantation
- Type de donneur pour les patients greffés (donneur cadavérique, donneur vivant)
- Mise en contre-indication temporaire (CIT) (date de début, date de fin, cause de CIT)
- Date et cause de décès

Les variables issues de DIVAT, uniquement pour les patients transplantés à Nancy, sont :

- Date d'inscription sur la liste
- Date de transplantation
- Date et cause de décès

## **II.5 – Analyses statistiques conventionnelles**

### ***II.5.1 – Déterminants de l'accès à la transplantation rénale***

#### **II.5.1.1 – Déterminants de l'accès à la liste d'attente de transplantation rénale**

Après une analyse descriptive de la population incluse, nous avons étudié les déterminants de l'accès à la liste d'attente de transplantation rénale.

Cette analyse consistait en la :

- Comparaison des patients inscrits sur la liste d'attente et des patients non inscrits :
- Comparaison des patients inscrits sur la liste d'attente avant la mise en dialyse et des patients inscrits après la mise en dialyse

#### **1. Comparaison des patients inscrits sur la liste d'attente et des patients non inscrits :**

Le critère d'évaluation (ou variable à expliquer) est « inscription sur la liste ». Nous avons inclus dans notre étude les patients ayant débuté le traitement de suppléance entre le 1er juillet 1997 et le 30 juin 2003. Pour identifier ceux d'entre eux inscrits sur la liste d'attente, avant ou après le début du traitement de suppléance, nous avons extrait de la base de données DIVAT et du système d'information CRISTAL, la totalité des résidents lorrains inscrits sur la liste entre le 1er janvier 1996 et le 31 décembre 2004. La jonction des 3 fichiers extraits des bases de données REIN, CRISTAL et DIVAT, nous a permis d'identifier les patients inscrits sur la liste. Cependant, puisqu'un patient donné n'avait pas le même identifiant dans les 3 bases de



données, une vérification manuelle des fichiers a été nécessaire, d'autant plus que pour les patients inclus dans l'étude EPIREL, on ne disposait que des 3 premières lettres du nom et du prénom.

Après avoir identifié les patients inscrits sur la liste, nous avons étudié le lien entre « inscription sur la liste » et trois catégories de variables explicatives :

- Caractéristiques sociodémographiques : sexe, âge au 1<sup>er</sup> traitement de suppléance, activité professionnelle, distance entre le lieu de résidence et le centre de transplantation en kilomètres. L'âge au 1<sup>er</sup> traitement de suppléance a été calculé à partir de la date de naissance et de la date du 1<sup>er</sup> traitement de suppléance enregistrées dans REIN. Le code postal du lieu de résidence est enregistré dans REIN. Les correspondances entre les codes postaux et les communes ainsi que les latitudes et les longitudes des communes sont fournies par l'INSEE. La jonction entre ces deux sources nous a permis de disposer des informations suivantes : la latitude et la longitude de la commune du lieu de résidence, la latitude et la longitude de la commune où se situe le centre de transplantation. La distance à vol d'oiseau entre le lieu de résidence et le centre de transplantation a été ensuite calculée.
- Données bio-cliniques au 1<sup>er</sup> traitement de suppléance : maladie rénale initiale, maladies associées (diabète, maladies cardiovasculaires, antécédents de cancers, cirrhose, insuffisance respiratoire), handicaps physiques, trouble sévère du comportement, albuminémie (en 3 classes :  $< 3$  ;  $3-3,49$  et  $\geq 3,5$ ), hémoglobine (en 2 classes :  $< 11$  et  $\geq 11$ ), IMC (en 3 classes :  $< 20$  ;  $20-24,99$  et  $\geq 25$ ).
- Caractéristiques de prise en charge au sein de NEPHROLOR : centre néphrologique de prise en charge, structure de prise en charge (publique, privée, association), modalité du traitement de suppléance (HD *versus* DP), condition de

réalisation de la 1<sup>ère</sup> dialyse (urgence *versus* programmée), année de début du traitement de suppléance, prise en charge par le centre de transplantation *versus* les autres centres.

Les analyses statistiques effectuées sont :

- Pour les analyses bivariées : test t de Student (ou test de Mann et Whitney) et test du  $\chi^2$  (ou test exact de Fisher) selon la nature qualitative ou quantitative de la variable explicative
- Pour l'analyse multivariée : régression logistique pas à pas ascendante. Les variables explicatives ayant un  $p < 0,10$  en analyse bivariée ont été testées dans le modèle multivarié.

En raison d'une forte corrélation entre l'âge et l'activité professionnelle (la totalité des patients âgés de plus 65 ans étaient retraités), l'activité professionnelle n'a pas été incluse dans le modèle multivarié.

## **2. Comparaison des patients inscrits sur la liste d'attente avant la mise en dialyse et des patients inscrits après la mise en dialyse**

Le critère d'évaluation (ou variable à expliquer) est « inscription sur la liste avant la mise en dialyse ». A ce niveau, il s'agit d'identifier plus particulièrement les déterminants d'une inscription précoce sur la liste d'attente.

Nous avons étudié le lien entre « inscription sur la liste » et les variables explicatives suivantes :

- Caractéristiques socio-démographiques : sexe, âge au 1<sup>er</sup> traitement de suppléance, activité professionnelle, distance entre le lieu de résidence et le centre de transplantation en kilomètres.

- Données bio-cliniques au 1<sup>er</sup> traitement de suppléance : maladie rénale initiale, maladies associées (diabète, maladies cardiovasculaires, antécédents de cancers, cirrhose, insuffisance respiratoire), handicaps physiques, trouble sévère du comportement, IMC (en 3 classes : < 20 ; 20-24,99 et  $\geq$  25) et le groupe sanguin. Pour les patients inscrits sur la liste avant la mise en dialyse on ne disposait pas de données biologiques au moment de l'inscription sur la liste, pour cette raison l'albuminémie et l'hémoglobine n'ont pas été inclus dans les analyses.
- Caractéristiques de prise en charge au sein de NEPHROLOR : centre néphrologique de prise en charge, structure de prise en charge (publique, privée), année du début de traitement de suppléance, prise en charge par le centre de transplantation *versus* les autres centres et type de donneur. Les associations du réseau NEPHROLOR ne prennent pas en charge les patients avant la mise en dialyse, par conséquent pour ces analyses nous avons classé les établissements en 2 groupes : public et privé.

Les analyses statistiques effectuées sont :

- Pour les analyses bivariées : test t de Student (ou test de Mann et Whitney) et test du  $\chi^2$  (ou test exact de Fisher) selon la nature qualitative ou quantitative de la variable explicative
- Pour l'analyse multivariée : régression logistique pas à pas ascendante. Les variables explicatives ayant un  $p < 0,10$  en analyse bivariée ont été testées dans le modèle multivarié.

### **II.5.1.2 – Déterminants de l'accès à la transplantation après l'inscription sur la liste**

Après une analyse descriptive des patients inscrits sur la liste nous avons étudié les déterminants de l'accès à la transplantation rénale après inscription sur la liste. Cette analyse consiste en la comparaison des patients greffés et de ceux non greffés. La variable à expliquer est « transplantation rénale ». Pour identifier les patients greffés, nous avons extrait la liste des patients transplantés du 1<sup>er</sup> janvier 1996 au 31 décembre 2005 de la base de données DIVAT et du système d'information CRISTAL. Ensuite les liens entre « transplantation rénale » et les variables explicatives ci-dessous ont été étudiés :

- Caractéristiques socio-démographiques : sexe, âge à l'inscription sur la liste, activité professionnelle, distance entre le lieu de résidence et le centre de transplantation en kilomètres. L'âge à l'inscription sur la liste a été calculé à partir de la date de naissance et de la date d'inscription enregistrées dans REIN et CRISTAL.
- Données bio-cliniques au 1<sup>er</sup> traitement de suppléance : maladie rénale initiale, maladies associées (diabète, maladies cardiovasculaires, antécédents de cancers, cirrhose, insuffisance respiratoire), handicaps physiques, trouble sévère du comportement, albuminémie (en 3 classes :  $< 3$  ; 3-3,49 et  $\geq 3,5$ ), hémoglobine (en 2 classes :  $< 11$  et  $\geq 11$ ), IMC (en 3 classes :  $< 20$  ; 20-24,99 et  $\geq 25$ ), groupe sanguin et degré d'immunisation.
- Caractéristiques de prise en charge : centre néphrologique de prise en charge, structure de prise en charge (publique, privée, association), modalité du 1<sup>er</sup> traitement de suppléance (HD, DP), 1<sup>ère</sup> dialyse réalisée en urgence, année d'inscription sur la liste, type de donneur (cadavérique, vivant) et les périodes de mise en CIT.

Les analyses statistiques effectuées sont :

- Pour l'analyse bivariée : modèle de Cox bivarié
- Pour l'analyse multivariée : modèle de Cox multivarié. Les variables explicatives ayant un  $p < 0,20$  en analyse bivariée ont été testées dans le modèle multivarié.

Pour les analyses de Cox, la date d'origine est la date d'inscription sur la liste et l'événement étudié est la greffe rénale. La date de point est la date de greffe, la date de décès, la date de sortie de liste, ou la date de fin de l'étude 31/12/2005. Les délais de mise en CIT durant lesquels le patient n'est pas susceptible de bénéficier de la greffe rénale ont été diminués de la durée totale d'attente entre la date d'origine et la date de point (77). Les dates de mise en CIT et de levée de CIT des patients ont été extraites de la base CRISTAL et nous avons calculé la durée totale de mise en CIT pour chaque patient. Cependant, après la comparaison des dates de transplantation avec les dates de levée de CIT, nous avons trouvé des erreurs dans le fichier extrait de CRISTAL. Nous avons donc comparé toutes les dates fournies par CRISTAL avec les dates enregistrées dans DIVAT. Cette étape de vérification manuelle a été longue mais nous a permis de trouver les erreurs suivantes dans la base CRISTAL :

- Deux patients décédés en 1999 et en 2000, étaient en CIT jusqu'au 4 août 2004
- La date de greffe d'un patient n'a pas été enregistrée dans CRISTAL et il est resté en CIT

## ***II.5.2 – Validation des déterminants de l'accès à la transplantation rénale***

Idéalement l'accès à la transplantation rénale doit être uniquement limité par les facteurs médicaux qui limitent par ailleurs la survie des patients. L'objectif de cette étape de notre étude était de valider les déterminants de l'accès à la transplantation rénale au sein de NEPHROLOR en les comparant aux facteurs qui influencent la survie des patients.

Pour atteindre cet objectif nous avons d'abord étudié les facteurs liés à la survie des patients. Ensuite nous les avons comparés avec les déterminants de l'accès à la greffe rénale.

Par ailleurs, nous avons étudié plus particulièrement la survie des patients âgés (âge  $\geq$  60 ans). Enfin nous avons essayé d'évaluer le bénéfice éventuel de la transplantation en terme de survie.

### **II.5.2.1 – Analyses de la survie**

Pour identifier les patients décédés et la cause des décès nous avons utilisé les bases de données suivantes : pour les patients dialysés (non inscrits, inscrits et dialysés, retours en dialyse après la greffe) le registre REIN, pour ceux décédés après la greffe (greffon fonctionnel ou retour en dialyse) la base DIVAT et CRISTAL et enfin pour ceux non dialysés et en attente de transplantation la base CRISTAL. Ensuite le lien entre « décès » et les variables explicatives ci-dessous a été étudié :

- Caractéristiques socio-démographiques : sexe, âge au 1<sup>er</sup> traitement de suppléance, distance entre le lieu de résidence et le centre de transplantation en kilomètres.
- Données bio-cliniques au 1<sup>er</sup> traitement de suppléance : maladie rénale initiale, maladies associées (diabète, maladies cardiovasculaires, antécédents de cancers, cirrhose, insuffisance respiratoire), handicaps physiques, trouble sévère du comportement, albuminémie (en 4 classes :  $< 3$  ; 3-3,49 ;  $\geq 3,5$  et le groupe des

données manquantes), IMC (en 4 classes :  $< 20$  ; 20-24,99 ;  $\geq 25$  et le groupe des données manquantes).

- Caractéristiques de prise en charge : 1<sup>ère</sup> dialyse réalisée en urgence *versus* 1<sup>ère</sup> dialyse programmée, structure de prise en charge (publique, privée), année du début de traitement de suppléance, prise en charge par le centre de transplantation *versus* les autres centres.

Les analyses statistiques effectuées sont :

- Pour les analyses bivariées : modèle de Cox univarié
- Pour l'analyse multivariée : modèle de Cox multivarié. Les variables explicatives ayant un  $p < 0,20$  en analyse bivariée ont été testées dans le modèle multivarié.

Pour ces analyses, le décès est l'événement. La date d'origine est la date de 1<sup>er</sup> traitement de suppléance. La date de point est la date de décès, la date de dernière nouvelle pour les patients perdus de vue ou la date de fin d'étude le 31 décembre 2005. La transplantation rénale a été prise en compte en tant que variable dépendante du temps (86, 87).

Nous avons réalisé une étude complémentaire concernant la survie des patients âgés, en appliquant les mêmes analyses chez 2 groupes de patients : ceux âgés de moins de 60 ans et ceux âgés de 60 ans et plus. Les courbes de survie ont été générées avec la méthode de Kaplan-Meier.

### **II.5.2.2 – Score de propension**

Nous voulions étudier le bénéfice de transplantation en terme de survie. Réaliser un essai clinique randomisé pour comparer la survie des patients transplantés à ceux dialysés n'est ni éthique ni faisable. Par ailleurs, nous savons que les candidats potentiels à la greffe rénale

sont plus jeunes et en meilleure santé que les patients dialysés non inscrits sur la liste. Cela peut expliquer la meilleure survie des transplantés par rapport aux patients dialysés (inscrits et non inscrits sur la liste). Pour réduire ce biais de sélection, Wolfe et collaborateurs ont proposé d'évaluer l'avantage de transplantation en terme de survie uniquement chez les patients inscrits sur la liste d'attente et de comparer la survie des transplantés avec la survie des patients dialysés et en attente d'une greffe (12). Depuis, les études menées dans ce domaine en Australie (14), au Canada (13), en Ecosse (15), en Allemagne (16) et en Suède (17) ont suivi la même méthodologie et ont démontré une meilleure survie pour les transplantés. Néanmoins les résultats de ces études montrent que cette méthodologie ne permet pas d'éliminer complètement le biais de sélection. En effet, le pourcentage des patients transplantés parmi ceux inscrits sur la liste était de 46% en Australie et Nouvelle Zélande (14), 50% aux Etats-Unis (12), 62% au Canada (13) et 63% en Ecosse (15). De plus, les patients transplantés étaient plus jeunes et avaient moins de pathologies associées que ceux en attente de greffe. Cela démontre que les transplantés constituaient en réalité une sous sélection des patients inscrits sur la liste.

En cours de réalisation de notre étude nous avons découvert que les pratiques professionnelles du réseau NEPHROLOR pour l'inscription des patients sur la liste sont très différentes de celles des autres pays (cf : chapitre discussion). Par exemple, 90% des patients inscrits sur la liste dans NEPHROLOR bénéficient d'une transplantation. Pour cette raison, nous n'avons pas pu suivre la méthodologie proposée par Wolfe et nous avons étudié la survie de la totalité des patients atteints d'IRCT. Toutefois, dans le cadre des études observationnelles comparant l'effet de deux stratégies thérapeutiques, comme la nôtre, il est possible d'utiliser le score de propension (88) pour réduire le biais de sélection des patients (89). Jaar et collaborateurs (90) et Winkelmayer et collaborateurs (91) ont déjà utilisé le score de propension pour comparer la survie des patients hémodialysés à la survie des bénéficiaires de la dialyse péritonéale. Nous



avons donc estimé le score de propension de l'inscription sur la liste d'attente et réalisé des analyses de survie stratifiées sur ce score. Ce score de propension représente, pour chaque patient, la probabilité d'inscription sur la liste d'attente en fonction des caractéristiques de base du patient (données socio-démographiques, bio-cliniques et des caractéristiques de prise en charge au sein de NEPHROLOR). Ainsi, deux patients ayant le même score de propension peuvent avoir des caractéristiques différentes mais ont la même probabilité d'être inscrit sur la liste. Le score de propension a été estimé à l'aide d'une régression logistique ayant comme variable à expliquer « inscription sur la liste » et comme variables explicatives les caractéristiques des patients. Les patients ont été ensuite classés en 3 groupes en fonction des terciles du score de propension. La comparabilité des patients inscrits et ceux non-inscrits a été vérifiée dans chaque tercile à l'aide des tests de  $\chi^2$  et de t (ou les tests non paramétriques si nécessaire). Ensuite l'analyse de Cox multivariée stratifiée sur les terciles du score de propension a été effectuée.

Suite aux analyses ci-dessus, nous avons comparé les facteurs liés à la survie aux déterminants de l'accès à la transplantation rénale.

Toutes les analyses statistiques de l'étude ont été effectuées avec le logiciel SAS (version 9.1; SAS Institute Inc, Cary, NC). Le seuil de significativité retenu ( $\alpha$ ) est de 5% pour toutes les analyses.

## **II.6 – Méthodes de fouille de données**

Depuis le 1<sup>er</sup> novembre 2007, j'exerce les fonctions d'assistante hospitalo-universitaire au Département d'Information Médicale du CHU de Rennes. Dans ce cadre j'effectue mes travaux de recherche au sein de l'Equipe d'Accueil 3888, dirigée par Madame le Professeur Anita Burgun, dont la thématique est la modélisation conceptuelle des connaissances

biomédicales. L'un des axes de recherche de l'équipe est l'extraction de connaissances à partir des systèmes d'information en santé, à l'aide des méthodes biostatistiques classiques, ainsi que des méthodes de fouille de données.

La fouille de données (ou data mining) recouvre un ensemble de techniques et de méthodes du domaine des statistiques, des mathématiques et de l'informatique permettant l'extraction, à partir d'un important volume de données brutes, de connaissances non reconnues par ailleurs. La fouille de données est un processus d'analyse dont l'approche est différente de celle utilisée en statistique. En règle générale, cette dernière présuppose que, dans un premier temps, l'on se fixe une hypothèse que, dans un second temps, les données vont nous permettre ou non de confirmer. Au contraire, la fouille de données adopte une démarche sans a priori et essaie de faire émerger, à partir des données brutes, des inférences que l'expérimentateur peut ne pas soupçonner, et dont il devra valider la pertinence.

La fouille de données se propose d'extraire les connaissances contenues dans de grands volumes de données qui peuvent être stockées diversement, dans des bases de données relationnelles, dans un ou plusieurs entrepôts de données, mais qui peuvent aussi être récupérées de sources abondantes plus ou moins structurées comme Internet. La fouille de données peut être utilisée autant pour la modélisation de connaissances que pour la prédiction des événements. Il existe un grand nombre de méthodes et d'algorithmes différents de fouille de données : réseaux bayésiens, réseaux de neurones, arbres de décision, ...

Parmi les applications des méthodes de fouille de données en médecine on peut citer l'approche bayésienne pour la prédiction de la survie après la transplantation hépatique (92) et pulmonaire (93) ou l'arbre de décision CART pour prédire les cas de récurrence du maltraitement (94).

Dans ce cadre de l'étude sur l'accès à la liste d'attente de transplantation rénale au sein de NEPHROLOR, nous avons développé 2 approches méthodologiques de fouille de données.

## **1. Etude de l'apport des réseaux bayésiens, par rapport aux méthodes biostatistiques classiques, pour l'identification des déterminants de l'accès à la liste d'attente de transplantation rénale en NEPHROLOR :**

Les patients ayant des données manquantes n'ont pas été inclus dans cette analyse. Les variables utilisées sont :

- les caractéristiques socio-démographiques : sexe, âge, distance entre le lieu de résidence et le centre de transplantation
- Les données bio-cliniques au 1<sup>er</sup> traitement de suppléance : pathologies associées (maladies cardiovasculaires, diabète, insuffisance respiratoire, cirrhose, antécédent de cancer, trouble sévère du comportement, handicap physique, IMC, albuminémie, hémoglobine
- Les caractéristiques de prise en charge au sein de NEPHROLOR : prise en charge par le centre pratiquant la transplantation *versus* les autres centres et l'organisation de la prise en charge (publique *versus* privée)

Nous avons d'abord réalisé une analyse biostatistique classique :

- Pour les analyses bivariées : test du  $\chi^2$  (ou test exact de Fisher)
- Pour l'analyse multivariée : régression logistique pas à pas ascendante. Les variables explicatives ayant un  $p < 0,10$  en analyse bivariée ont été testées dans le modèle multivarié.

Ensuite nous avons effectué une analyse avec les réseaux bayésiens (95). Les réseaux bayésiens sont à la fois des modèles de représentation des connaissances et des "machines à calculer" les probabilités conditionnelles. Le réseau bayésien décrit un groupe de variables et les relations entre ces variables par un graphe (96-98). Par exemple on peut

représenter les symptômes, les maladies et les associations entre eux à l'aide d'un réseau bayésien. Ce réseau peut calculer la probabilité de présence d'une maladie en fonction des symptômes existants. Ces probabilités sont calculées à l'aide du théorème de Bayes :

$$P(A|B) = \frac{P(B|A)P(A)}{P(B)}$$

Le théorème de Bayes énonce des probabilités conditionnelles : étant donné deux évènements A et B, le théorème de Bayes permet de déterminer la probabilité de A sachant B, si l'on connaît les probabilités :

- de A : P(A)
- de B : P(B)
- Et de B sachant A : P(B | A)

Dans le graphe du réseau bayésien les nœuds représentent les variables et les flèches entre les nœuds représentent les relations entre les variables. Cependant, les flèches ne signifient pas un lien de causalité entre les variables.

L'analyse du réseau bayésien a été réalisée en 3 étapes avec le logiciel BAYESIALAB Software (version 3.3; Bayesia SA) :

1. Découverte des associations entre les variables : Ensemble d'algorithmes permettant l'apprentissage de l'ensemble des relations probabilistes présentes au sein des données.
2. Analyse des associations afin de caractériser la variable d'intérêt : l'inscription sur la liste d'attente (le nœud cible)
3. Inférence pour étudier l'importance des nœuds en termes d'apport d'information sur la connaissance du nœud cible

## 2. Prédiction de l'inscription sur la liste d'attente au sein de NEPHROLOR à l'aide des réseaux bayésiens et des arbres de décision :

Les patients et les variables étudiées sont les mêmes que pour l'analyse précédente (comparant les réseaux bayésiens et la régression logistique). Il s'agit des patients n'ayant pas de données manquantes et des variables suivantes :

- les caractéristiques socio-démographiques : sexe, âge, distance entre le lieu de résidence et le centre de transplantation
- Les données bio-cliniques au 1<sup>er</sup> traitement de suppléance : pathologies associées (maladies cardiovasculaires, diabète, insuffisance respiratoire, cirrhose, antécédent de cancer, trouble sévère du comportement, handicap physique, IMC, albuminémie, hémoglobine
- Les caractéristiques de prise en charge au sein de NEPHROLOR : prise en charge par le centre pratiquant la transplantation *versus* les autres centres et l'organisation de la prise en charge (publique *versus* privée)

Les patients ont été repartis aléatoirement dans 2 groupes : 90% dans le groupe apprentissage (l'échantillon de travail servant à bâtir les modèles de prédiction) et 10% dans le groupe validation afin d'évaluer les performances des modèles de prédiction sur un échantillon indépendant. Nous avons effectué une analyse avec le test de  $\chi^2$  pour vérifier la comparabilité de ces deux groupes.

L'analyse du réseau bayésien a été réalisée sur le groupe d'apprentissage selon les principes utilisés pour la précédente étude (comparant les réseaux bayésiens et la régression logistique) (95-98). Le réseau obtenu a été ensuite utilisé pour prédire l'inscription sur la liste d'attente dans le groupe validation.

Un arbre de décision est un outil d'aide à la décision et à l'exploration de données. Il permet de modéliser graphiquement un phénomène mesuré plus ou moins complexe. La popularité de la méthode repose en grande partie sur sa simplicité. Il s'agit de réaliser une partition des individus que l'on représente sous la forme d'un arbre de décision. L'objectif est de répartir une population d'individus par groupe le plus homogène possible selon un ensemble de variables discriminantes et en fonction d'un objectif fixé et connu. Il s'agit de prédire avec le plus de précision possible les valeurs prises par la variable à prédire (variable cible) à partir d'un ensemble de descripteurs (variables prédictives).

Il existe plusieurs algorithmes de construction de l'arbre de décision : C4.5, CHAID, CART...

Nous avons choisi la méthode CART (Classification And Regression Tree) (99, 100). CART recherche la variable prédictive et le seuil qui séparent le mieux la population en deux groupes, par rapport à la variable cible. La séparation est appliquée à la population, ainsi le 1<sup>er</sup> nœud (la racine – le nœud père) est divisé en 2 nouveaux nœuds (nœuds fils). Ensuite l'algorithme recommence la recherche des variables discriminantes et s'arrête lorsque la qualité de l'arbre n'augmente plus sensiblement ou quand les conditions d'arrêt sont rencontrées. Dans cette étude la profondeur maximale de l'arbre (nombre maximum de niveau après le premier nœud) a été fixée à 5 et le critère de séparation était l'indice de Gini. L'analyse de CART a été réalisée avec le logiciel SPSS Clementine (version 10.1).

Les performances des modèles de prédiction sur le groupe de validation ont été mesurées en termes de sensibilité, de spécificité et de valeur prédictive positive. Nous avons effectué le test de McNemar pour étudier la concordance des 2 modèles de prédiction.

## **Chapitre III - Résultats**

## **III.1 – Accès à la transplantation rénale**

### ***III.1.1 – Description de la population***

Au total 1725 patients ont été inclus dans notre étude. Leur moyenne d'âge était de  $65,4 \pm 15,3$  ans. 998 (57.9%) patients étaient des hommes, 573 (33.2%) étaient atteints de diabète et 656 (38%) de maladies cardiovasculaires. 11,7% avaient un antécédent de cancer, 14,4% souffraient d'un handicap physique et 4.2% d'un trouble sévère du comportement. Par ailleurs dans plus de 4 cas sur 10 (41,4%) la 1<sup>ère</sup> dialyse a été réalisée en urgence. En raison du nombre important de données manquantes de la maladie rénale initiale, nous n'avons pas pu inclure cette variable dans nos analyses.

Le patient le plus âgé inscrit sur la liste avait 78 ans, pour cette raison nous avons limité nos analyses aux patients âgés de 80 ans et moins. Parmi les 1495 patients âgés de 80 ans et moins, 369 (24,7%) ont été inscrits sur la liste d'attente avant le 31 décembre 2004.

Chez les 369 patients inscrits sur la liste, 69 (18,7%) ont été inscrits avant la mise en dialyse. L'âge moyen de ces patients était de  $41,1 \pm 12,6$  ans et 40 patients (58%) étaient des hommes. Trois patients (4,3%) étaient atteints de diabète et 3 (4,3%) atteints de maladies cardiovasculaires. Trois patients (4,3%) avaient un antécédent de cancer et 2 (2,9%) un handicap physique. 33 (47,8%) des 69 patients ont bénéficié d'une greffe pré-emptive (7 greffes de donneur vivant). Leur délai moyen d'attente sur la liste avant la transplantation était de 5,4 mois. Les 36 autres patients ont débuté la dialyse en moyenne 5,1 mois après l'inscription sur la liste.



L'âge moyen des 300 patients inscrits sur la liste après la mise en dialyse était de  $47,7 \pm 13,5$  ans. Cent quatre-vingt patients (60%) étaient des hommes. Quarante-cinq patients (15%) étaient atteints de diabète et 38 (12,7%) de maladies cardiovasculaires. Seize patients (5,3%) avaient un antécédent de cancer et 26 (8,7%) un handicap physique. 250 patients ont bénéficié d'une transplantation (9 greffes de donneur vivant) durant la période de l'étude.

Le délai moyen d'attente sur la liste avant de recevoir une greffe était de  $10 \pm 10,1$  mois chez les patients inscrits sur la liste avant la mise en dialyse et de  $9,3 \pm 9,1$  mois chez ceux inscrits après la mise en dialyse. Cette différence n'était pas significative.

### ***III.1.2 – Accès à la liste d'attente de transplantation rénale***

#### **III.1.2.1 - Déterminants de l'inscription sur la liste**

Le tableau 2 représente les facteurs médicaux liés à l'inscription sur la liste d'attente en analyse bivariée. Les patients inscrits sur la liste étaient plus jeunes que les patients non inscrits ( $46,5 \pm 13,6$  ans *versus*  $67,8 \pm 10,0$  ans). Excepté la cirrhose, toutes les pathologies associées étaient plus fréquentes chez les patients non inscrits sur la liste. Par rapport aux patients non inscrits sur la liste, les patients inscrits avaient une albuminémie et un taux d'hémoglobine plus élevés mais un IMC plus bas.

**Tableau 2. Facteurs médicaux limitant l'accès à la liste d'attente de transplantation rénale (analyses bivariées, n = 1495 patients âgés de 80 ans et moins).**

<b>Caractéristiques des patients</b>	<b>Inscrits n=369</b>	<b>Non inscrits n =1126</b>	<b>p</b>
<b>Age (%)</b>			< 0,0001
18 - 44 ans	156 (42,3)	43 (3,8)	
45 - 54	100 (27,1)	78 (6,9)	
55 - 64	85 (23,0)	196 (17,4)	
≥ 65	28 (7,6)	809 (71,9)	
<b>Pathologies associées (%)‡</b>			
Maladies cardiovasculaires	41 (11,1)	505 (44,8)	< 0,0001
Diabète	48 (13,0)	462 (41,0)	< 0,0001
Antécédent de cancer	19 (5,1)	156 (13,8)	< 0,0001
Insuffisance respiratoire	7 (1,9)	127 (11,3)	< 0,0001
Handicap physique	28 (7,6)	193 (17,1)	< 0,0001
Trouble sévère du comportement	5 (1,4)	60 (5,3)	0,001
<b>IMC (%)*</b>			< 0,0001
< 20 kg/m <sup>2</sup>	40 (14,0)	72 (9,2)	
20 - 24,99	121 (42,5)	246 (31,3)	
≥ 25	124 (43,5)	467 (59,5)	
<b>Albuminémie (%)*</b>			< 0,0001
< 3 g/dl	30 (13,2)	204 (28,3)	
3 - 3,49	48 (21,0)	202 (28,0)	
≥ 3,5	150 (65,8)	315 (43,7)	
<b>Hémoglobine (%)*</b>			< 0,0001
≥ 11 g/dl	116 (40,3)	246 (27,9)	

\*La variable n'a pas été renseignée pour tous les patients

‡ Un patient peut être atteint de plusieurs pathologies associées

Les facteurs non médicaux associés à l'inscription sur la liste en analyse bivariée ont été représentés dans le tableau 3. Le sexe, la modalité de la 1<sup>ère</sup> dialyse (HD ou DP) et l'année de début du traitement de suppléance n'étaient pas associés à l'inscription sur la liste. Les patients inscrits sur la liste avaient plus de chance d'avoir un emploi. Par ailleurs, les patients pris en charge par le centre pratiquant la transplantation et ceux ayant une 1<sup>ère</sup> séance de dialyse programmée avaient plus de chance d'être inscrits sur la liste d'attente.

**Tableau 3. Relations entre les facteurs non médicaux et l'inscription sur la liste d'attente (analyses bivariées, n = 1495 patients âgés de 80 ans et moins).**

<b>Caractéristiques des patients</b>	<b>Inscrits n =369</b>	<b>Non inscrits n =1126</b>	<b>p</b>
<b>Sexe (%)</b>			0,67
Hommes	220 (59,6)	657 (58,3)	
Femmes	149 (40,4)	469 (41,7)	
<b>Activité professionnelle (%)</b>			< 0,0001
Retraité	74 (24,5)	955 (87,9)	
Actif	152 (50,3)	46 (4,2)	
Sans emploi	76 (25,2)	86 (7,9)	
<b>Distance entre le lieu de résidence et le centre de transplantation (%)</b>			0,17
0-50 km	108 (30,5)	287 (26,4)	
50-100 km	171 (48,3)	586 (53,9)	
> 100 km	75 (21,2)	215 (19,8)	
<b>Prise en charge par le centre pratiquant la transplantation (%)</b>	183 (49,6)	383 (34,0)	< 0,0001
<b>Structure de prise en charge (%)</b>			< 0,0001
Privée	23 (6,2)	84 (7,5)	
Association	48 (13,0)	55 (4,9)	
Publique	298 (80,8)	987 (87,7)	
<b>1<sup>ère</sup> dialyse réalisée en urgence* (%)</b>	99 (27,0)	500 (45,0)	< 0,0001
<b>Modalité de la 1<sup>ère</sup> dialyse* (%)</b>			0,57
Dialyse péritonéale	51 (15,2)	185 (16,5)	
Hémodialyse	284 (84,8)	935 (83,5)	

\* n= 1462, les greffes pré-emptives ont été exclus de ces analyses.

Le tableau 4 représente les facteurs associés à l'inscription sur la liste d'attente en régression logistique multivariée. Les patients jeunes avaient plus de chance d'être inscrits sur la liste que les patients âgés. Par exemple, un patient âgé de moins de 44 ans avait 54 fois plus de chance d'être inscrit sur la liste d'attente qu'un patient âgé de 65 ans et plus. L'absence des pathologies associées suivantes : le trouble sévère du comportement, les maladies cardiovasculaires, le diabète, l'antécédent de cancer et le handicap physique était

significativement associée à l'augmentation de chance de l'inscription sur la liste. Comparé aux patients ayant une albuminémie inférieure à 3 g/dl, ceux ayant une albuminémie supérieure à 3,5 avaient 2,7 fois plus de chance d'être inscrits sur la liste. Par ailleurs, les patients pris en charge par le centre pratiquant la transplantation avaient 67% plus de chance d'être inscrits sur la liste que ceux pris en charge par les autres structures du réseau.

**Tableau 4. Déterminants de l'inscription sur la liste d'attente de transplantation rénale (régression logistique multivariée, n= 1495 patients âgés de 80 ans et moins).**

<b>Caractéristiques</b>	<b>OR</b>	<b>IC à 95%</b>
<b>Classes d'âge</b>		
≥ 65 ans	1	
55 – 64	12,17	6,52 – 22,73
45 – 54	39,34	19,95 – 77,60
18 – 44	54,13	25,70 – 114,02
<b>Trouble sévère du comportement</b>		
Présent	1	
Absent	8,59	2,62 – 28,17
<b>Maladies cardiovasculaires</b>		
Présent	1	
Absent	2,74	1,61 – 4,68
<b>Albuminémie</b>		
< 3 g/dl	1	
3 – 3,49	1,45	0,75 - 2,98
≥ 3,5	2,70	1,45 – 5,04
<b>Diabète</b>		
Présent	1	
Absent	2,52	1,44 – 4,43
<b>Antécédent de cancer</b>		
Présent	1	
Absent	2,51	1,18 – 5,32
<b>Handicap physique</b>		
Présent	1	
Absent	1,99	1,05 – 3,77
<b>Prise en charge par le centre pratiquant la transplantation</b>		
Non	1	
Oui	1,67	1,05 – 2,67

### **III.1.2.1 - Déterminants de l'inscription précoce sur la liste**

L'association entre les facteurs médicaux et non médicaux et l'inscription précoce sur la liste d'attente est présentée dans le tableau 5. Par rapport aux patients inscrits sur la liste après la mise en dialyse, ceux inscrits avant la mise en dialyse étaient plus jeunes et avaient plus de probabilité d'être actifs. Le sexe et la distance entre le lieu de résidence et le centre de transplantation n'étaient pas associés à l'inscription précoce sur la liste. Parmi les pathologies associées, uniquement le diabète était lié à l'inscription précoce ; les patients diabétiques avaient moins de chance d'être inscrits précocement sur la liste que les non diabétiques. Aucun des patients pris en charge par les structures privées n'a été inscrit sur la liste avant la mise en dialyse. Par ailleurs, les patients pris en charge par le centre pratiquant la transplantation avaient plus de chance d'être inscrits sur la liste précocement. Le groupe sanguin et l'année du premier traitement de suppléance n'étaient pas associés à l'inscription précoce.

**Tableau 5. Lien entre les caractéristiques des patients et l'inscription précoce sur liste (analyses bivariées, n = 369 patients).**

<b>Caractéristiques des patients</b>	<b>Inscrit avant la mise en dialyse n =69</b>	<b>Inscrit après la mise en dialyse n =300</b>	<b>p</b>
<b>Classes d'âge (%)</b>			0,0005
18 - 44 ans	41 (59,4)	115 (38,3)	
45 - 54	21 (30,4)	79 (26,3)	
55 - 64	5 (7,3)	80 (26,7)	
≥ 65	2 (2,9)	26 (8,7)	
<b>Pathologies associées (%)</b>			
Maladies cardiovasculaires	3 (4,3)	38 (12,7)	0,05
Diabète	3 (4,3)	45 (15,0)	0,02
Antécédent de cancer	3 (4,3)	16 (5,3)	1,00
Insuffisance respiratoire	0 (0,0)	7 (2,3)	0,36
Handicap physique	2 (2,9)	26 (8,7)	0,10
Trouble sévère du comportement	0 (0,0)	5 (1,7)	0,59
Cirrhose	1 (1,4)	4 (1,3)	1,00
<b>Groupe sanguin (%)</b>			0,39
A	36 (52,9)	151 (50,3)	
AB	2 (2,9)	12 (4,0)	
B	9 (13,2)	23 (7,7)	
O	21 (30,9)	114 (38,0)	
<b>Sexe (%)</b>			0,76
Hommes	40 (58,0)	180 (60,0)	
<b>Activité professionnelle (%)</b>			0,0004
Retraité	5 (8,3)	69 (28,5)	
Actif	43 (71,7)	109 (45,0)	
Sans emploi	12 (20,0)	64 (26,5)	
<b>Distance entre le lieu de résidence et le centre de transplantation (%)</b>			0,61
0-50 km	22 (34,9)	86 (29,5)	
50-100 km	27 (42,9)	144 (49,5)	
> 100 km	14 (22,2)	61 (21,0)	
<b>Prise en charge par le centre pratiquant la transplantation (%)</b>			< 0,0001
	52 (75,4)	131 (43,7)	
<b>Structure de prise en charge (%)</b>			0,01
Privée	0 (0,0)	23 (7,7)	
Publique	69 (19,9)	277 (92,3)	

Les facteurs associés à l’inscription précoce sur la liste en régression logistique multivariée sont présentés dans le tableau 6. Uniquement la prise en charge par le centre de transplantation et l’âge restent significativement liés à l’inscription précoce sur la liste d’attente. En effet, un patient âgé de moins de 44 ans avait 3,8 fois plus de chance d’être inscrit sur la liste avant la mise en dialyse qu’un patient âgé de 65 ans et plus. Par ailleurs, les patients pris en charge par le centre pratiquant la transplantation avaient 3,6 fois plus de probabilité d’être inscrits précocement sur la liste par rapport aux autres patients.

**Tableau 6. Déterminants de l’inscription précoce sur la liste d’attente (régression logistique multivariée, n = 369 patients).**

<b>Caractéristiques</b>	<b>OR</b>	<b>IC à 95%</b>
<b>Prise en charge par le centre pratiquant la transplantation</b>		
Non	1	
Oui	3,56	1,98 – 6,67
<b>Classes d’âge</b>		
≥ 65 ans	1	
55 – 64	0,76	0,15 – 5,64
45 – 54	2,95	0,77 – 19,54
18 – 44	3,85	1,05 – 24,92

### ***III.1.3 – Accès à la transplantation après l'inscription sur la liste***

Au 31 décembre 2005, 16 (4.3%) des 369 patients inscrits sur la liste avaient bénéficié d'une greffe de donneur vivant. Leur moyenne d'âge était de  $35,1 \pm 13,6$  ans et 11 patients étaient des hommes. Excepté 3 cas d'antécédent de cancer, aucune pathologie associée n'a été observée chez ces patients. 12 entre eux ont été pris en charge par le centre de transplantation.

Parmi les 353 candidats à la greffe du donneur cadavérique 318 (90.1%) ont été transplantés, 10 (2.8%) sont décédés en attente d'une greffe et 9 (2.6%) sont sortis de liste. Les 16 patients bénéficiaires d'une greffe de donneur vivant n'ont pas été retenus pour l'étude des déterminants de l'accès à la greffe. Par ailleurs, la durée de mise en contre-indication temporaire a été prise en compte dans les analyses.

Le lien entre les caractéristiques médicales des patients et l'accès à la greffe rénale après l'inscription sur la liste est présenté dans le tableau 7. En analyse de Cox bivariée, parmi les pathologies associées uniquement le diabète limitait l'accès à la greffe rénale. Par ailleurs, l'accès à la transplantation était associé au groupe sanguin et à la présence des anticorps anti-HLA. L'albuminémie, l'hémoglobine et l'IMC n'influençaient pas l'accès à la greffe rénale. Nous avons refait les analyses après avoir créé une catégorie représentant des données manquantes pour l'IMC, l'albuminémie, et l'hémoglobine. Les résultats n'étaient pas différents.

L'association entre les facteurs non médicaux et l'accès à la greffe rénale est présentée dans le tableau 8. Le sexe, la distance entre le lieu de résidence et le centre de transplantation, l'année d'inscription sur la liste et l'inscription précoce n'étaient pas liés à l'accès à la greffe rénale. L'organisation de prise en charge dans les structures publiques ou privées n'avait pas d'impact sur l'accès à la greffe rénale. Cependant, les patients pris en charge par le centre pratiquant la transplantation avaient un meilleur accès à la greffe après inscription sur la liste. Par ailleurs, la modalité (*DP versus HD*) et les conditions médicales (*programmée versus*



réalisée en urgence) de la 1<sup>ère</sup> dialyse n'étaient pas associées à l'accès à la greffe rénale. Le 1<sup>er</sup> traitement de suppléance des greffes pré-emptives étant la transplantation rénale, ces patients ont été exclus de ces deux dernières analyses (l'association entre l'accès à la greffe rénale et la modalité/les conditions médicales de la 1<sup>ère</sup> dialyse).

Tableau 7. Lien entre les facteurs médicaux et l'accès à la greffe rénale (analyses bivariées, n = 353 patients).

Caractéristiques	Non greffés n=35	Greffés n=318	HR (IC à 95%)	p
<b>Classes d'âge</b>				
≥ 65 ans	5 (14,3)	30 (9,4)	1	
55 – 64	13 (37,1)	70 (22,0)	0,77 (0,5-1,2)	0,2284
45 – 54	9 (25,7)	86 (27,0)	0,87 (0,6-1,3)	0,4991
18 – 44	8 (22,9)	132 (41,5)	0,80 (0,5-1,2)	0,2657
<b>Pathologies associées</b>				
Maladies cardiovasculaires	7 (20,0)	34 (10,7)	0,91 (0,6-1,3)	0,6027
Diabète	15 (42,9)	33 (10,4)	0,55 (0,4-0,8)	0,0012
Antécédent de cancer	3 (8,6)	13 (4,1)	1,17 (0,7-2,0)	0,5761
Insuffisance respiratoire	1(2,9)	6 (1,9)	0,63 (0,3-1,4)	0,2657
Handicap physique	7 (20,0)	21 (6,6)	0,71 (0,6-1,1)	0,1301
Trouble du comportement	2 (5,7)	3 (0,9)	0,60 (0,2-1,9)	0,3853
<b>Groupe sanguin</b>				
A	10 (28,6)	169 (53,3)	1	
AB	1 (2,9)	11 (3,5)	1,57 (0,8-2,9)	0,1461
B	4 (11,4)	25 (7,9)	0,43 (0,3-0,7)	0,0001
O	20 (57,1)	112 (35,3)	0,51 (0,4-0,6)	< 0,0001
<b>Anticorps anti HLA</b>				
Non	15 (68,2)	293 (93,3)	1	
Oui	7 (31,8)	21 (6,7)	0,45 (0,3-0,7)	0,0005
<b>Hémoglobine</b>				
< 11 g/dl	22 (68,7)	142 (58,7)	1	
≥ 11	10 (31,3)	100 (41,3)	1,24 (0,9-1,6)	0,1091
<b>Albuminémie</b>				
< 3 g/dl	15 (62,5)	126 (65,3)	1	
3 – 3,49	4 (16,7)	43 (22,3)	0,91 (0,6-1,3)	0,6010
≥ 3,5	5 (20,8)	24 (12,4)	1,30 (0,8-2,0)	0,2460
<b>IMC</b>				
≥ 25 kg/m <sup>2</sup>	21 (63,6)	99 (41,6)	1	
20-24,99	9 (27,3)	106 (44,5)	1,15 (0,9-1,5)	0,3133
< 20	3 (9,1)	33 (13,9)	1,31 (0,9-1,9)	0,1859

**Tableau 8. Lien entre les facteurs non médicaux et l'accès à la greffe rénale (analyses bivariées, n = 353 patients).**

<b>Caractéristiques des patients</b>	<b>Non greffés n=35</b>	<b>Greffés n=318</b>	<b>HR (IC à 95%)</b>	<b>p</b>
<b>Sexe</b>				
Hommes	16 (45,7)	193 (60,7)	1	0,2604
Femmes	19 (54,3)	125 (39,3)	0,88 (0,7-1,1)	
<b>Distance entre le lieu de résidence et le centre de transplantation</b>				
0-50 km	5 (15,1)	96 (31,4)	1	0,1424
50-100	19 (57,6)	148 (48,4)	0,82 (0,6-1,1)	
> 100	9 (27,3)	62 (20,3)	0,86 (0,6-1,2)	
<b>Structure de prise en charge</b>				
Privée	2 (5,7)	19 (6,0)	1	0,8853
Publique	33 (94,3)	299 (94,0)	1,02 (0,8-1,3)	
<b>Prise en charge par le centre pratiquant la transplantation</b>				
Oui	10 (28,6)	161 (50,6)	1	0,0009
Non	25 (71,4)	157 (49,4)	0,68 (0,5-0,9)	
<b>Inscription sur la liste</b>				
Avant la mise en dialyse	0 (0,0)	62 (19,5)	1	0,2646
Après la mise en dialyse	35 (100,0)	256 (80,5)	0,85 (0,6-1,1)	
<b>Période d'inscription</b>				
1996-2000	9 (25,7)	131 (41,2)	1	0,5830
2001-2005	26 (74,3)	187 (58,8)	0,94 (0,7-1,2)	
<b>1<sup>ère</sup> dialyse*</b>				
Programmée	26 (74,3)	202 (69,7)	1	0,7137
Réalise en urgence	9 (25,7)	88 (30,3)	0,95 (0,7-1,2)	
<b>Modalité de la 1<sup>ère</sup> dialyse*</b>				
HD	31 (88,6)	245 (84,2)	1	0,6678
DP	4(11,4)	46 (15,8)	1,07 (0,8-1,5)	

\* n= 327, les greffes pré-emptives ont été exclus de ces analyses.

En analyse de Cox multivariée (tableau 9), l'accès à la transplantation rénale était significativement associé au groupe sanguin, à la présence des anticorps anti-HLA et à la prise en charge par le centre de transplantation. Comparés aux patients pris en charge par le centre de transplantation, les autres patients avaient 21% moins de chance d'être greffés. Les patients du groupe sanguin O et B avaient moins d'accès à la greffe rénale que ceux du groupe A. Enfin la présence des anticorps anti-HLA avait un impact important sur l'accès à la greffe rénale.

**Tableau 9. Déterminants de l'accès à la greffe rénale après l'inscription sur la liste d'attente (analyse de Cox multivariée, n = 353 patients).**

<b>Caractéristiques des patients</b>	<b>HR (IC à 95%)</b>	<b>p</b>
<b>Groupe sanguin</b>		
A	1	
AB	1,25 (0,7-2,3)	0,4846
O	0,39 (0,3-0,5)	<0,0001
B	0,34 (0,2-0,5)	<0,0001
<b>Anticorps anti HLA</b>		
Non	1	
Oui	0,38 (0,2-0,6)	<0,0001
<b>Prise en charge par le centre pratiquant la transplantation</b>		
Oui	1	
Non	0,79 (0,6-0,99)	0,0416

## **III.2 - Validation des déterminants de l'accès à la transplantation rénale**

### ***III.2.1 - Description de la population***

Au 31 décembre 2005, 834 (55,8%) des 1495 patients inclus dans notre étude étaient décédés. Aucun patient n'a été perdu de vue. 369 (24,7%) patients ont été inscrits sur la liste et 334 (22%) ont bénéficié d'une transplantation avant le 31 décembre 2005. La majorité des greffes (318) étaient d'un donneur cadavérique, et 16 greffes d'un donneur vivant. Le délai moyen d'attente entre l'inscription sur la liste et la transplantation était de 9 mois (médiane 6,6 mois). Sur 834 décès, 10 ont eu lieu parmi les patients en attente de transplantation et 22 après la transplantation.

Parmi les 1495 patients, 501 (33,5%) étaient âgés de moins de 60 ans. 306 (61,1%) d'entre eux ont été inscrits sur la liste d'attente et 280 (55,9%) ont bénéficié d'une transplantation (16 donneurs vivants). Le délai moyen d'attente entre l'inscription sur la liste et la transplantation était de 9,5 mois (médiane 7,2 mois). Cent vingt neuf (25,7%) patients âgés de moins de 60 ans sont décédés avant la fin de l'étude (31 décembre 2005). Neuf décès ont eu lieu parmi les patients en attente de greffe et 15 après la transplantation.

994 patients sur 1495 (66,5%) étaient âgés de 60 ans et plus. 63 (6,3%) d'entre eux ont été inscrits sur la liste d'attente et 54 (5,4) ont été transplantés. Le délai moyen d'attente avant d'être greffé était de 6,6 mois (médiane 4,4 mois). Parmi les patients âgés de 60 ans et plus, 705 (70,9%) sont décédés pendant la période de l'étude (1 décès chez les patients en attente de greffe et 7 décès après la greffe)

Parmi les patients transplantés, 3 décès ont eu lieu durant le 1<sup>er</sup> mois après la greffe, 7 entre le 1<sup>er</sup> mois et la 1<sup>ère</sup> année post greffe et 12 après la 1<sup>ère</sup> année. Concernant la cause des décès, 36,4 % des décès étaient dus aux infections, 27,3% aux cancers et 28,2% aux pathologies cardiaques.

Parmi les patients dialysés 27,9% des décès étaient dus aux pathologies cardiaques, 16,3% à des causes vasculaires, 11,8% aux infections, 10,6% aux cancers et 10,4% à la cachexie.

Le tableau 10 montre les caractéristiques de la population de l'étude au 1<sup>er</sup> traitement de suppléance. Les caractéristiques des patients jeunes (âgés de moins de 60 ans) et des patients âgés (âgés de 60 ans et plus) ont été comparées dans le même tableau.

A l'exception du handicap physique et du trouble sévère du comportement, toutes les pathologies associées étaient plus fréquentes chez les patients âgés de 60 ans et plus. L'albuminémie était plus élevée chez les patients jeunes et l'IMC plus élevée chez les patients âgés.

Les patients jeunes avaient plus de chance d'avoir une 1<sup>ère</sup> dialyse programmée. 45.7% des patients de moins de 60 ans ont été pris en charge par le centre pratiquant la transplantation contre 33,9 % des patients âgés de 60 ans et plus. Les autres caractéristiques non médicales ne différaient pas significativement entre les patients jeunes et âgés (sexe, distance entre le lieu de résidence et le centre de transplantation, année de début de traitement, structure publique ou privée de prise en charge).

**Tableau 10. Comparaison des caractéristiques de base des patients âgés de moins de 60 ans et ceux âgés de 60 ans et plus.**

<b>Caractéristiques des patients</b>	<b>Total n=1495</b>	<b>Age &lt; 60 ans n =501</b>	<b>Age ≥ 60 ans n =994</b>	<b>p</b>
<b>Pathologies associées (%)</b>				
Maladies cardiovasculaires	546 (36,5)	96 (19,2)	450 (45,3)	< 0,0001
Diabète	510 (34,1)	107 (21,4)	403 (40,5)	< 0,0001
Antécédent de cancer	175 (11,7)	36 (7,2)	139 (14,0)	0,0001
Insuffisance respiratoire	134 (9,0)	14 (2,8)	120 (12,1)	< 0,0001
Handicap physique	221 (14,8)	64 (12,8)	157 (15,8)	0,1204
Trouble du comportement	65 (4,3)	22 (4,4)	43 (4,3)	0,9534
<b>IMC (%)</b>				
< 20 kg/m <sup>2</sup>	112 (7,5)	55 (11,1)	57 (5,7)	< 0,0001
20 – 24,99	367 (24,5)	145 (28,9)	222 (22,3)	
≥ 25	591 (39,5)	177 (35,3)	414 (41,6)	
Manquant	425 (28,4)	124 (24,7)	301 (30,3)	
<b>Albuminémie (%)</b>				
< 3 g/dl	234 (15,6)	58 (11,6)	176 (17,7)	0,0005
3 – 3,49	250 (16,7)	73 (14,6)	177 (17,8)	
≥ 3,5	465 (31,1)	184 (36,7)	281 (28,3)	
Manquant	546 (36,5)	186 (37,1)	360 (36,2)	
<b>Sexe (%)</b>				
Hommes	877 (58,7)	308 (61,5)	569 (57,2)	0,1166
<b>Distance entre le lieu de résidence au centre de transplantation (%)</b>				
0-50 km	395 (27,4)	141 (29,1)	254 (26,5)	0,4839
50-100 km	757 (52,5)	252 (52,1)	505 (52,7)	
> 100 km	290 (20,1)	91 (18,8)	199 (20,8)	
<b>Structure de prise en charge (%)</b>				
Privée	107 (7,2)	31 (6,2)	76 (7,7)	0,3019
Publique	1388 (92,8)	470 (93,8)	918 (92,3)	
<b>Prise en charge par le centre pratiquant la transplantation (%)</b>				
Oui	566 (37,9)	229 (45,7)	337 (33,9)	<0,0001
Non	929 (62,1)	272 (54,3)	657 (66,1)	
<b>1<sup>ère</sup> dialyse (%)</b>				
Programmée	880 (59,5)	331(66,9)	549 (55,8)	<0,0001
Réalisée en urgence	599 (40,5)	164 (33,1)	435 (44,2)	

### ***III.2.2 – Score de propension de l’inscription sur la liste d’attente***

Le score de propension « être inscrit sur la liste d’attente » à été introduit dans les analyses pour contrôler l’effet de sélection des patients inscrits en fonction des variables observées, lorsque les variables observées ont un effet à la fois sur l’inscription sur la liste d’attente et sur la survie des patients. Le tableau 11 indique la répartition des patients selon le tercile de probabilité d’être inscrit sur la liste d’attente ainsi que leurs caractéristiques. Dans le 1<sup>er</sup> et le 2<sup>ème</sup> tercile du score de propension les caractéristiques de base des patients inscrits et des patients non inscrits étaient similaires. Dans le 3<sup>ème</sup> tercile du score de propension les patients inscrits étaient plus jeunes et avaient moins de pathologies cardiovasculaires et de diabète. L’albuminémie était plus élevée chez les inscrits tandis que l’IMC était plus élevée chez les non inscrits.



**Tableau 11. Caractéristiques des patients selon la probabilité d’être inscrit sur la liste d’attente (tercile du score de propension de l’inscription sur la liste).**

Caractéristiques des patients	1er tercile		2ème tercile		3ème tercile	
	Inscrits	Non inscrits	Inscrits	Non inscrits	Inscrits	Non inscrits
	n=7	n=483	n=41	n=460	n=321	n=183
<b>Hommes (%)</b>	71,4	60,2	68,3	55,9	58,3	59,6
<b>Age (moyenne ± Ecart-type)</b>	69,8 ± 3,6	72,3 ± 4,3	62,2 ± 7,3‡	69,2 ± 8,1‡	44,0 ± 12,4‡	52,3 ± 10,1‡
<b>Pathologies associées (%)</b>						
Maladies cardiovasculaires	28,6*	69,7*	34,1	30,2	7,8*	16,9*
Diabète	28,6	59,4	41,5	30,0	9,0*	20,2*
Antécédent de cancer	28,6	21,7	9,8	7,8	4,0	8,2
Insuffisance respiratoire	14,3	21,3	7,3	4,1	0,9	2,7
Handicap physique	14,3	27,3	9,8	9,8	7,2	8,7
Trouble du comportement	14,3	8,9	2,4	2,6	0,9	20,7
<b>IMC (moyenne±Ecart-type)</b>	27,4 ± 5,7	27,0 ± 5,7	26,4 ± 4,9	25,4 ± 5,9	24,9 ± 4,9*	27,4 ± 7,4*
<b>Albuminémie (moyenne±Ecart-type)</b>	28,0 ± 9,8	32,5 ± 6,4	35,4 ± 4,0	33,7 ± 6,3	36,7 ± 7,1‡	32,8 ± 7,6‡
<b>1<sup>ère</sup> dialyse réalisée en urgence (%)</b>	71,4	55,9	37,5	39,4	24,7	30,4

\*p value: 1<sup>er</sup> tercile et âge au premier traitement de suppléance, 0,0332; 3ème tercile et maladies cardiovasculaires, 0,0017; 3ème tercile et diabète 0,0003; 3ème tercile et IMC 0,0005

‡ p <0,0001

### ***III.2.3 – Analyses de la survie de la totalité des patients***

Les facteurs associés à la survie des patients en analyses bi et multivariées ont été représentés dans le tableau 12. En analyse bivariée la présence des pathologies associées, l'âge élevé, la 1<sup>ère</sup> dialyse réalisée en urgence et l'albuminémie < 3 étaient associés à un surrisque de décès. Le risque de mortalité était plus élevé chez les patients dialysés que les transplantés. Le sexe la distance entre le lieu de résidence et le centre de transplantation, le statut public/privé des structures de prise en charge et l'année de début du traitement de suppléance n'étaient pas associés à la mortalité. Toutefois, le risque de mortalité était 1,2 fois (IC à 95% : 1,1-1,4) plus élevé chez les patients pris en charge par d'autres structures que le centre pratiquant la transplantation.

En analyse de Cox multivarié, les pathologies associées (à l'exception de l'insuffisance respiratoire) étaient associées à un surrisque de mortalité. Les patients ayant un âge élevé, un taux d'albumine < 3 et une 1<sup>ère</sup> dialyse réalisée en urgence avaient plus de risque de décéder. La transplantation restait significativement liée à la mortalité. En effet après la prise en compte de l'âge, des pathologies associées, de l'IMC et de l'albuminémie les patients dialysés avaient 4,6 fois (IC à 95% : 2,9-7,2) plus de risque de décéder que les transplantés. La prise en charge par le centre pratiquant la transplantation n'était pas liée à la mortalité dans le modèle multivarié.

Le résultat de l'analyse de Cox multivariée stratifiée sur le tercile du score de propension était très similaire aux résultats précédents (Cox multivarié).

**Tableau 12. Risque relatif du décès en analyse de Cox bivariée, multivariée et multivariée stratifiée sur le tercile du score de propension (1495 patients).**

Caractéristiques des patients	Cox bivarié		Cox multivarié		Cox multivarié stratifié sur le tercile du score de propension	
	RR (IC à 95%)	p	RR (IC à 95%)	p	RR (IC à 95%)	p
<b>Sexe</b>						
Hommes	1					
Femmes	1,08 (0,9-1,2)	0,2416				
<b>Age</b>						
18 - 44	1		1		1	
45 - 54	2,19 (1,4 - 3,4)	0,0004	1,65 (1,1 - 2,6)	0,0276	1,59 (1,0 - 2,5)	0,0436
55 - 64	3,77 (2,6 - 5,5)	<0,0001	2,24 (1,5 - 3,3)	<0,0001	1,98 (1,3 - 3,1)	0,0023
≥ 65 an	8,15 (5,7 - 11,6)	<0,0001	4,00 (2,5 - 7,8)	<0,0001	3,29 (2,0 - 5,5)	<0,0001
<b>Pathologies associées</b>						
<b>Maladies cardiovasculaires</b>						
Non	1		1		1	
Oui	1,90 (1,6-2,2)	<0,0001	1,33 (1,1 - 1,5)	0,0004	1,29 (1,1 - 1,5)	0,0057
<b>Diabète</b>						
Non	1		1		1	
Oui	1,88 (1,6 - 2,1)	<0,0001	1,38 (1,2 - 1,6)	<0,0001	1,35 (1,1 - 1,6)	0,0005
<b>Antécédent de cancer</b>						
Non	1		1		1	
Oui	1,48 (1,2 - 1,8)	0,0001	1,26 (1,0 - 1,5)	0,0251	1,27 (1,0 - 1,6)	0,0371
<b>Insuffisance respiratoire</b>						
Non	1					
Oui	1,80 (1,5 - 2,2)	<0,0001				
<b>Handicap physique</b>						
Non	1		1		1	
Oui	1,63 (1,4 -1,9)	<0,0001	1,42 (1,2 - 1,7)	0,0002	1,40 (1,2 - 1,7)	0,0006
<b>Trouble du comportement</b>						
Non	1		1		1	
Oui	1,90 (1,4 - 2,5)	<0,0001	1,95 (1,5 -2,6)	<0,0001	1,89 (1,4 - 2,6)	<0,0001
<b>IMC</b>						
≥ 25 kg/m <sup>2</sup>	1		1		1	
20 - 24,99	0,90 (0,7 - 1,1)	0,2488	1,25 (1,0 - 1,5)	0,0203	1,24 (1,0 - 1,5)	0,0246
< 20	0,94 (0,7 - 1,2)	0,6856	1,29 (1,0 - 1,7)	0,0828	1,25 (0,9 - 1,7)	0,1368
Manquant	1,48 (1,3 - 1,7)	<0,0001	2,48 (2,0 -3,0)	<0,0001	2,43 (2,0 - 3,0)	<0,0001
<b>Albuminémie</b>						
≥ 3,5 g/dl	1		1		1	
3 - 3,49	1,63 (1,3 - 2,0)	<0,0001	1,38 (1,1 - 1,7)	0,0026	1,36 (1,1 - 1,7)	0,0040
< 3	2,05 (1,7 - 2,5)	<0,0001	1,35 (1,1 - 1,7)	0,0062	1,34 (1,1 - 1,7)	0,0071
Manquant	1,30 (1,1 - 1,5)	0,0032	0,88 (0,7 - 1,1)	0,2158	0,88 (0,7 - 1,1)	0,2131
<b>Transplantation</b>						
Oui	1		1		1	
Non	11,67 (7,6-17,9)	<0,0001	4,59 (2,9 -7,2)	<0,0001	4,68 (2,9 - 7,5)	<0,0001
<b>1<sup>ère</sup> dialyse</b>						
Programmée	1		1		1	
En urgence	1,85 (1,6 - 2,1)	<0,0001	1,42 (1,2 - 1,6)	<0,0001	1,42 (1,2 - 1,6)	<0,0001

### III.2.3 – Analyses de la survie par classe d'âge

Les courbes de survie des patients transplantés et dialysés ont été représentées dans la figure 3. La survie à 3 ans des patients dialysés et transplantés de moins de 60 ans était respectivement 63% et 98%. Chez les patients âgés de 60 ans et plus la survie à 3 ans des dialysés et des transplantés était respectivement de 42% et 94%.

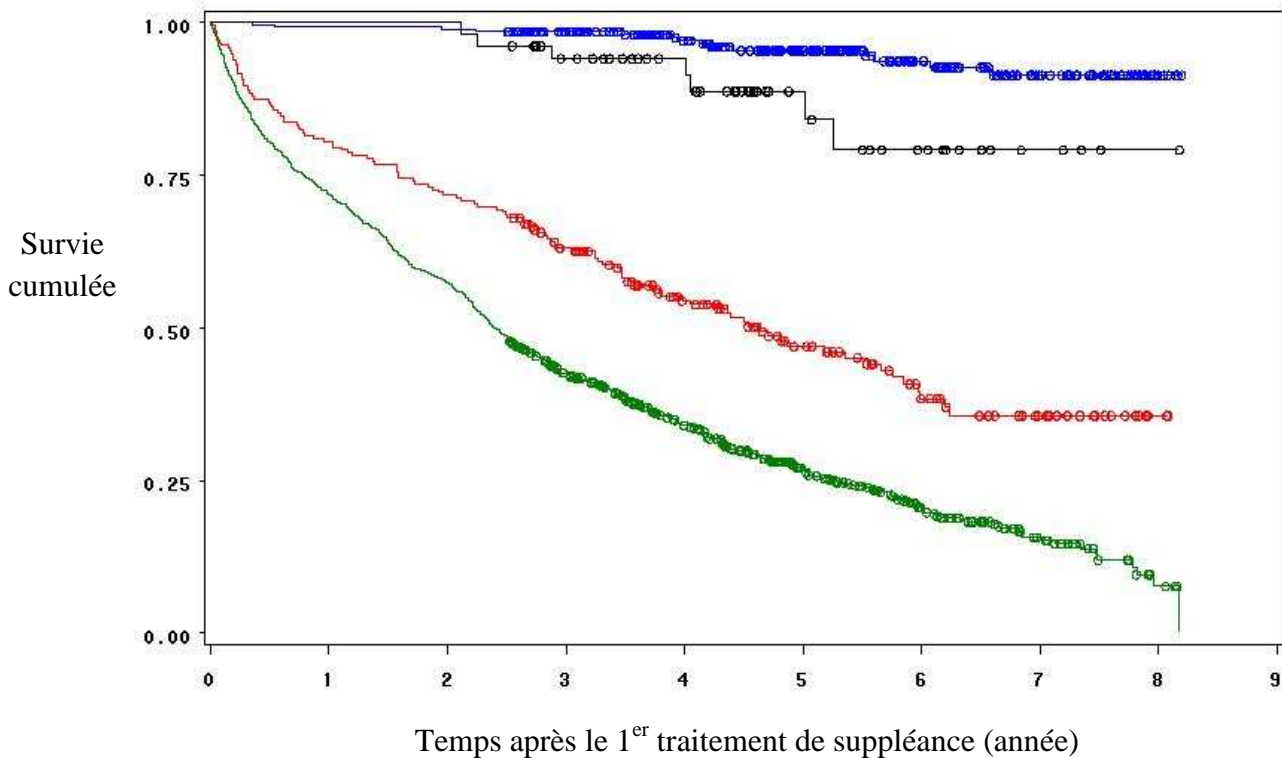


Figure 3. Courbes de survie de Kaplan-Meier : patients transplantés de moins de 60 ans (courbe bleue), transplantés  $\geq 60$  ans (courbe noire), dialysés de moins de 60 ans (courbe rouge), dialysés  $\geq 60$  ans (courbe verte).

Le tableau 13 montre les facteurs associés à la mortalité chez les patients âgés de moins de 60 ans. En analyse bivariée, les pathologies associées, l'albuminémie < 3 et la 1<sup>ère</sup> dialyse réalisée en urgence étaient associées à un surrisque de mortalité. Le risque relatif du décès était plus élevé chez les patients dialysés par rapport aux transplantés. En analyse de Cox multivariée le diabète, l'antécédent de cancer, l'insuffisance respiratoire, le handicap physique et le trouble sévère du comportement étaient significativement liés à la mortalité, tandis que les maladies cardiovasculaires et la 1<sup>ère</sup> dialyse réalisée en urgence n'y étaient plus liées. Le risque du décès chez les patients dialysés était 4,5 fois plus important que chez ceux greffés (IC à 95% : 2,5-8,1).

**Tableau 13. Risque relatif du décès chez les 501 patients âgés de moins de 60 ans (analyse de Cox bivariée et multivariée).**

Caractéristiques des patients	Cox bivarié		Cox multivarié	
	RR (IC à 95%)	p	RR (IC à 95%)	p
<b>Sexe</b>				
Hommes	1			
Femmes	1,04 (0,7 - 1,5)	0,8244		
<b>Pathologies associées</b>				
Maladies cardiovasculaires				
Non	1			
Oui	2,20 (1,6 - 3,2)	<0,0001		
Diabète				
Non	1		1	
Oui	3,04 (2,1 - 4,3)	<0,0001	2,08 (1,4 - 3,1)	0,0003
Antécédent de cancer				
Non	1		1	
Oui	2,40 (1,4 - 4,1)	0,0016	3,50 (1,9 - 6,4)	<0,0001
Insuffisance respiratoire				
Non	1			
Oui	3,76 (2,0 - 7,2)	<0,0001	4,11 (2,1 - 8,2)	<0,0001
Handicap physique				
Non	1		1	
Oui	2,11 (1,4 - 3,2)	0,0004	1,86 (1,2 - 2,9)	0,0071
Trouble du comportement				
Non	1		1	
Oui	2,95 (1,7 - 5,2)	0,0002	2,51 (1,3 - 4,7)	0,0037
<b>IMC</b>				
≥ 25 kg/m <sup>2</sup>	1		1	
20 - 24,99	0,66 (0,4 - 1,1)	0,0864	1,05 (0,6 - 1,7)	0,8561
< 20	1,04 (0,6 - 1,8)	0,9016	1,13 (0,6 - 2,1)	0,6967
Manquant	1,10 (0,7 - 1,7)	0,6504	2,69 (1,4 - 5,0)	0,0021
<b>Albuminémie</b>				
≥ 3,5 g/dl	1		1	
3 - 3,49	1,83 (1,1 - 3,1)	0,0243	1,50 (0,9 - 2,6)	0,1415
< 3	2,83 (1,7 - 4,7)	<0,0001	1,71 (1,0 - 2,9)	0,0500
Manquant	1,26 (0,8 - 2,0)	0,3065	0,78 (0,4 - 1,4)	0,4282
<b>Transplantation</b>				
Oui	1		1	
Non	7,35 (4,2 - 12,9)	<0,0001	4,47 (2,5 - 8,1)	<0,0001
<b>1<sup>ère</sup> dialyse</b>				
Programmée	1			
Réalisée en urgence	1,97 (1,4 - 2,8)	0,0002		

Le tableau 14 représente les facteurs associés à la mortalité chez les patients âgés de 60 ans et plus. En analyse bivariée, toutes les pathologies associées à l'exception de l'antécédent de cancer étaient associées à une surmortalité. Les patients ayant une 1<sup>ère</sup> dialyse réalisée en urgence et un taux d'albumine bas avaient plus de risque de décéder. Le risque de mortalité était plus élevé chez les patients dialysés que chez les transplantés. En analyse de Cox multivariée les maladies cardiovasculaires, le diabète, le handicap physique et le trouble sévère du comportement, l'albuminémie inférieure à 3,5 et la 1<sup>ère</sup> dialyse réalisée en urgence étaient significativement liés à la surmortalité. Le risque de décès des patients dialysés était 4,6 fois plus important que celui des transplantés (IC à 95% : 2,2-9,7).

Quel que soit l'âge des patients, le sexe, l'année de début du traitement de suppléance, la prise en charge par le centre pratiquant la transplantation, la distance entre le lieu de résidence et le centre de transplantation et le statut public/prive de structure de prise en charge n'étaient pas liés à la mortalité.

**Tableau 14. Risque relatif du décès chez les 994 patients âgés de 60 ans et plus (analyse de Cox bivariée et multivariée).**

Caractéristiques des patients	Cox bivarié		Cox multivarié	
	RR (IC à 95%)	p value	RR (IC à 95%)	p value
<b>Sexe</b>				
Hommes	1			
Femmes	1,06 (0,9-1,2)	0,4218		
<b>Pathologies associées</b>				
<b>Maladies cardiovasculaires</b>				
Non	1		1	
Oui	1,33 (1,1 - 1,5)	0,0002	1,38 (1,2 – 1,6)	0,0002
<b>Diabète</b>				
Non	1		1	
Oui	1,35 (1,2 – 1,6)	<0,0001	1,32 (1,1 – 1,5)	0,0006
<b>Antécédent de cancer</b>				
Non	1			
Oui	1,09 (0,9 - 1,3)	0,4273		
<b>Insuffisance respiratoire</b>				
Non	1			
Oui	1,22 (1,0 – 1,5)	0,0764		
<b>Handicap physique</b>				
Non	1		1	
Oui	1,47 (1,2 - 1,8)	<0,0001	1,34 (1,1 – 1,6)	0,0065
<b>Trouble du comportement</b>				
Non	1		1	
Oui	1,84 (1,3 - 2,5)	0,0002	1,79 (1,3 - 2,5)	0,0005
<b>IMC</b>				
≥ 25 kg/m <sup>2</sup>	1		1	
20 – 24,99	1,12 (0,9 - 1,4)	0,2803	1,36 (1,1 – 1,7)	0,0031
< 20	1,22 (0,9 – 1,7)	0,2443	1,20 (0,9 – 1,7)	0,2791
Manquant	1,67 (1,4 – 2,0)	<0,0001	2,55 (2,0 - 3,2)	<0,0001
<b>Albuminémie</b>				
≥ 3,5 g/dl	1		1	
3 – 3,49	1,40 (1,1 – 1,8)	0,0031	1,31 (1,0 – 1,6)	0,0210
< 3	1,65 (1,3 – 2,1)	<0,0001	1,27 (1,0 – 1,6)	0,0451
Manquant	1,22 (1,0 - 1,5)	0,0399	0,85 (0,7 – 1,1)	0,1551
<b>Transplantation</b>				
Oui	1		1	
Non	5,99 (2,8 - 12,6)	<0,0001	4,58 (2,2 - 9,7)	<0,0001
<b>1<sup>ère</sup> dialyse</b>				
Programmée	1		1	
Réalisée en urgence	1,72 (1,5 – 2,0)	<0,0001	1,49 (1,3 – 1,7)	<0,0001



### **III.3 –Méthodes de fouille de données**

#### **1. Etude de l'apport des réseaux bayésiens, par rapport aux méthodes biostatistiques classiques, pour l'identification des déterminants de l'accès à la liste d'attente de transplantation rénale au sein de NEPHROLOR**

Les patients ayant des données manquantes n'ont pas été inclus dans cette analyse. Nous avons donc réalisé cette étude sur 809 des 1495 patients inclus dans l'étude principale. Cependant, les caractéristiques des 686 patients ayant des données manquantes et les autres patients ont été comparées. Il n'y avait pas de différence significative entre les caractéristiques sociodémographiques (sexe, âge, distance entre le lieu de résidence et le centre de transplantation) et les modalités de prise en charge au sein de NEPHROLOR (prise en charge par le centre pratiquant la transplantation, le statut public/privé de structure de prise en charge, 1<sup>ère</sup> dialyse réalisée en urgence) des deux groupes. Toutefois, excepté le diabète toutes les pathologies associées étaient plus fréquentes chez les patients n'ayant pas de données manquantes. Enfin les taux d'inscription et d'inscription précoce sur la liste étaient similaires dans les deux groupes. Il faut signaler que la majorité des patients ayant des données manquantes avaient commencé leur traitement de suppléance durant l'étude EPIREL et avant la mise en place du registre REIN en 2001. Depuis l'exhaustivité des enregistrements s'est améliorée d'année en année.

Le tableau 15 montre les déterminants de l'inscription sur la liste d'attente en régression logistique multivariée. L'âge élevé, la présence des pathologies associées (trouble sévère du comportement, maladies cardiovasculaires, diabète, antécédent de cancer, insuffisance respiratoire) limitaient l'accès à la liste d'attente. Les patients pris en charge par le centre pratiquant la transplantation et ceux ayant l'albumine sérique supérieure à 3,5 avaient plus de chance d'être inscrits sur la liste.

**Tableau 15. Déterminants de l'inscription sur la liste d'attente de transplantation rénale (régression logistique multivariée, n= 809 patients âgés de 80 ans et moins).**

<b>Caractéristiques des patients</b>	<b>OR</b>	<b>IC à 95%</b>
Classes d'âge		
≥ 65 ans	1	
55 – 64	11,50	6,10 – 21,68
45 – 54	33,00	16,62 – 65,53
18 – 44	38,99	18,57 – 81,89
Trouble du comportement	7,37	2,23 – 24,37
Maladies cardiovasculaires	3,26	1,89 – 5,61
Albuminémie		
< 3 g/dl	1	
3 – 3,49	1,54	0,76 – 3,11
≥ 3,5	2,74	1,46 – 5,16
Diabète	2,97	1,67 – 5,28
Antécédent de cancer	2,73	1,29 – 5,79
Insuffisance respiratoire	3,50	1,16 – 10,56
Prise en charge par le centre pratiquant la transplantation		
Non	1	
Oui	1,85	1,15 – 2,98

La figure 4 montre les résultats de l'étape de découverte d'associations entre les variables. L'épaisseur de l'arc est proportionnelle à l'importance de la relation probabiliste qu'il représente dans l'ensemble des relations probabilistes présentes au sein des données (la structure complète du réseau bayésien). L'inscription sur la liste d'attente est associée directement avec le diabète, les maladies cardiovasculaires, l'antécédent de cancer, l'âge, l'albuminémie et la prise en charge par le centre pratiquant la transplantation. L'âge élevé et la présence des pathologies associées diminuent la probabilité d'inscription sur la liste.

Par ailleurs, on peut observer les associations entre la prise en charge par le centre de transplantation, la structure publique ou privée de prise en charge et la distance entre le lieu de résidence et le centre de transplantation. Ceci peut être expliqué par le fait que la majorité des patients habitant près du centre de transplantation sont pris en charge par ce centre qui est par

ailleurs une structure publique. De plus, le réseau bayésien visualise d'autres associations entre l'IMC et le diabète ou entre le diabète, les maladies cardiovasculaires et le handicap physique.

La figure 5 présente le graphe de caractérisation du nœud cible (inscription sur la liste d'attente). Cette analyse permet la visualisation de la quantité d'information apportée par chaque variable pour la connaissance du nœud cible. La clarté des carrés figurant à l'intérieur des nœuds est proportionnelle à cette quantité d'information.

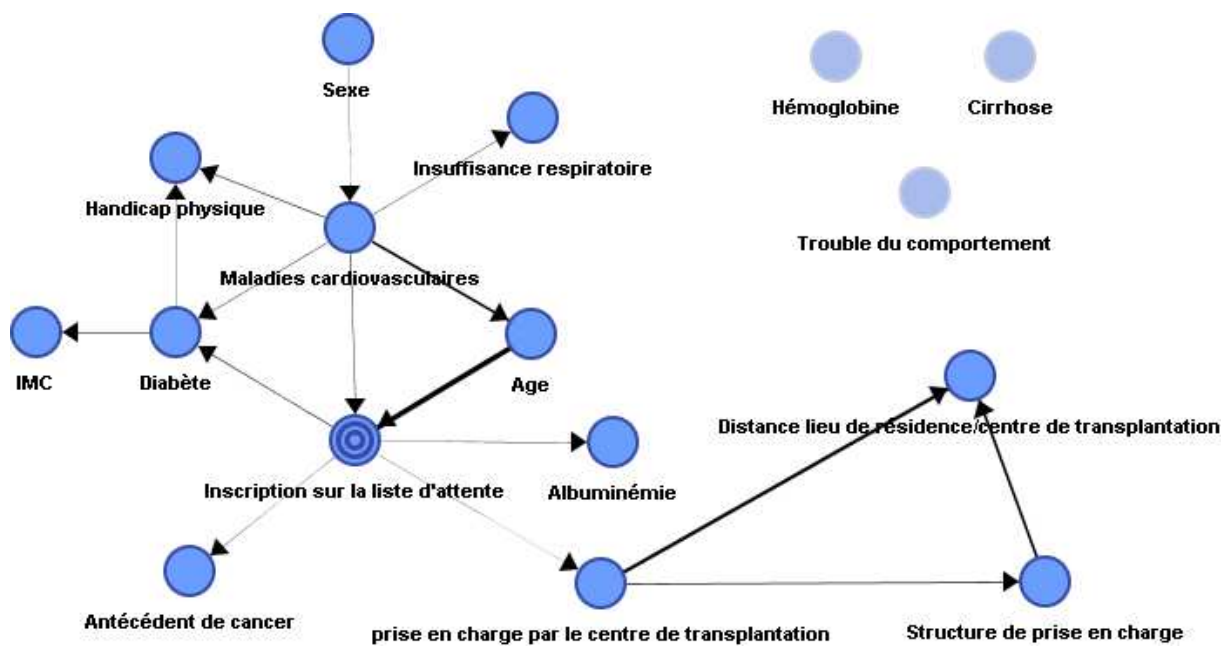


Figure 4. Réseau bayésien : découverte des associations.

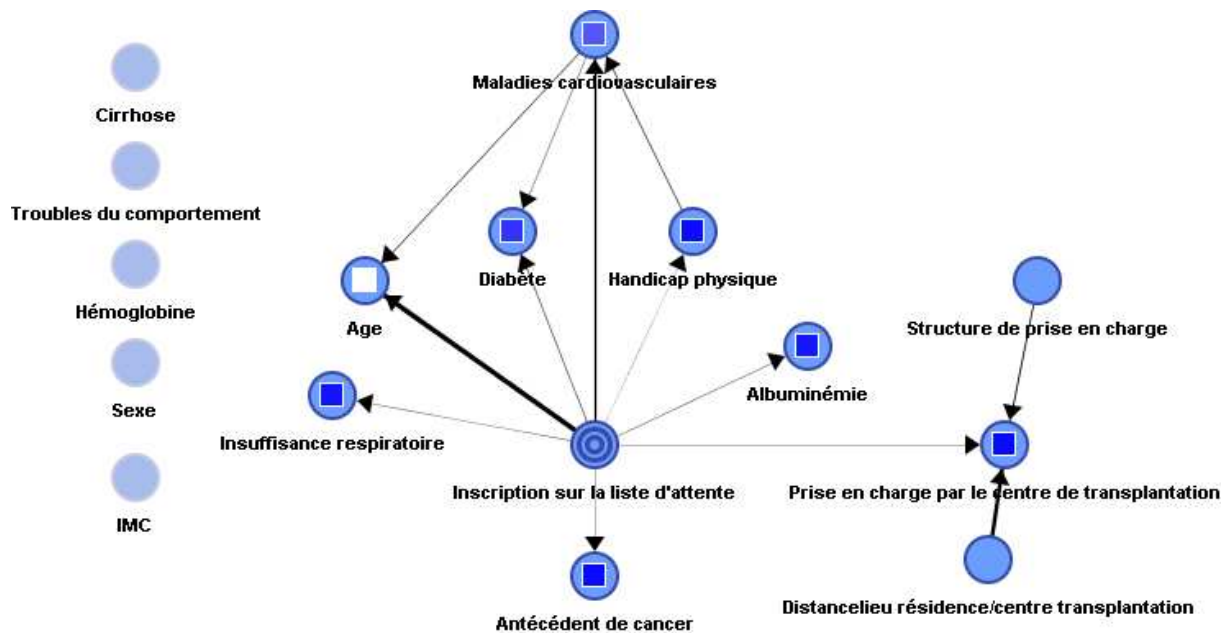


Figure 5. Réseau bayésien : caractérisation du nœud cible (inscription sur la liste)

On peut constater que la variable Age est très informative pour la connaissance du nœud cible. Par ailleurs, le diabète, le handicap physique, l'albuminémie, la prise en charge par le centre pratiquant la transplantation, l'antécédent de cancer et l'insuffisance respiratoire apportent de l'information sur la connaissance de l'inscription sur la liste d'attente.

Enfin, nous avons édité le rapport d'analyse du nœud cible et étudié l'importance relative des nœuds en terme d'apport d'information sur la connaissance de la variable cible dans le tableau 16. Comme on a pu constater dans la figure 5 l'âge est la variable la plus importante en terme d'apport d'information sur la connaissance du nœud cible.

**Tableau 16. Importance relative des variables en terme d'apport d'information sur la connaissance de l'inscription sur la liste d'attente.**

<b>Variable</b>	<b>Importance relative</b>
Age	1,0000
Maladies cardiovasculaires	0,3387
Diabète	0,2016
Albuminémie	0,0837
Insuffisance respiratoire	0,0762
Handicap physique	0,0504
Prise en charge par le centre de transplantation	0,0423
Antécédent de cancer	0,0395

## **2. Prédiction de l'inscription sur la liste d'attente au sein de NEPHROLOR à l'aide des réseaux bayésiens et des arbres de décision**

Les 809 patients inclus ont été repartis aléatoirement dans 2 groupes : 90% (729 patients) dans le groupe apprentissage et 10% (80 patients) dans le groupe validation. Il n'y avait pas de différence significative entre les caractéristiques de base des patients de 2 groupes.

La figure 6 montre le réseau bayésien construit à partir du groupe apprentissage. L'inscription sur la liste d'attente est associée directement avec le diabète, les maladies cardiovasculaires, l'insuffisance respiratoire, l'âge, l'albuminémie et la prise en charge par le centre pratiquant la transplantation. L'importance relative des variables en terme d'apport d'information sur la connaissance de « Inscription sur la liste d'attente » est la suivante : Age : 1,000 ; Maladies cardiovasculaires : 0,3582 ; Diabète : 0,2287 ; Albuminémie : 0,1221 ; Insuffisance respiratoire : 0,0815 ; Prise en charge par le centre pratiquant la transplantation : 0,0749 ; Handicap physique : 0,0413 ; IMC : 0,0138 ; Distance entre le lieu de résidence et le centre de transplantation : 0,0108 ; Structure de prise en charge (publique/privée) : 0,0037.

Le réseau a été évalué sur le groupe validation. La sensibilité, la spécificité et la valeur prédictive positive du modèle pour la prédiction de l'inscription sur la liste étaient respectivement de : 90,0% (IC à 95% : 76,8-100), 96,7% (IC à 95% : 92,2-100) et 90,0% (IC à 95% : 76,8-100).

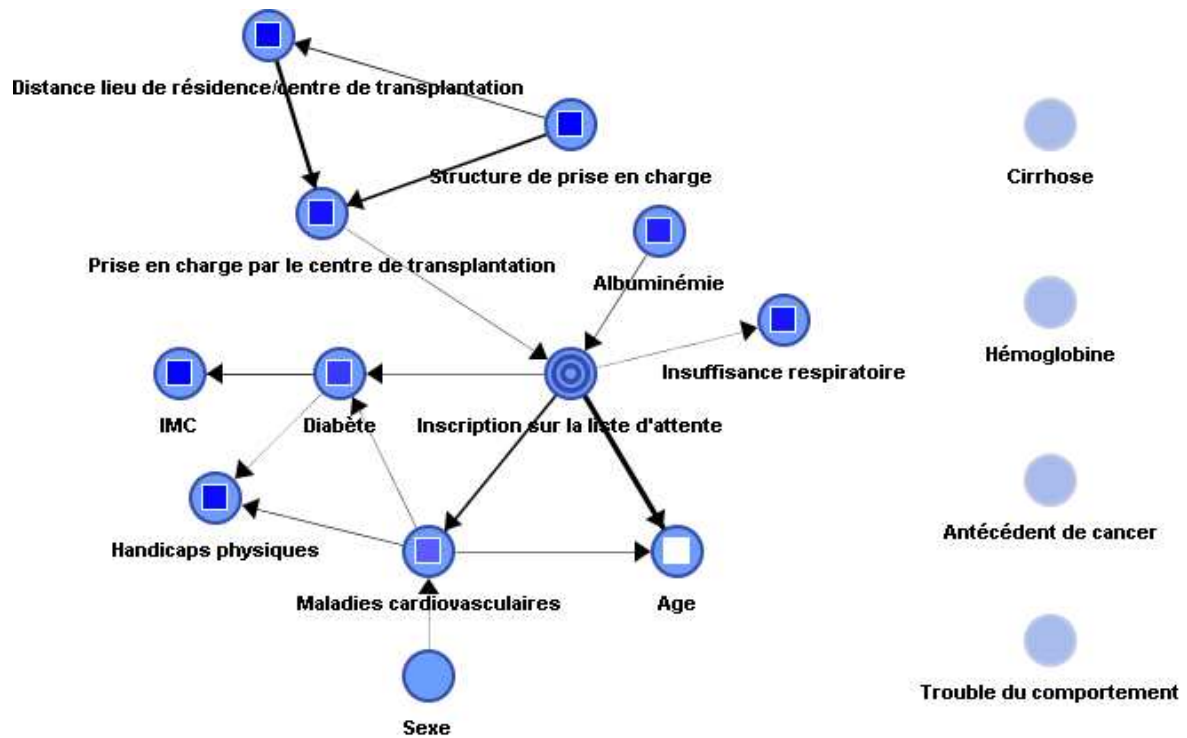


Figure 6. Réseau bayésien construit à partir du groupe apprentissage.

La figure 7 montre l'arbre de décision CART généré à partir du groupe apprentissage. L'âge était la variable la plus discriminante pour la prédiction de l'inscription sur la liste d'attente. Les performances de l'arbre de décision ont été évaluées sur le groupe validation. La sensibilité, la spécificité et la valeur prédictive positive du modèle pour la prédiction de l'inscription sur la liste d'attente étaient respectivement de : 90,0% (IC à 95% : 76,8-100), 96,7% (IC à 95% : 92,2-100) et 90,0% (IC à 95% : 76,8-100). Le test de McNemar n'a pas mis en évidence de différence significative entre les prédictions du réseau bayésien et de l'algorithme CART. L'indice Kappa de concordance entre les prédictions du réseau bayésien et de l'arbre de décision CART était de 0,93.

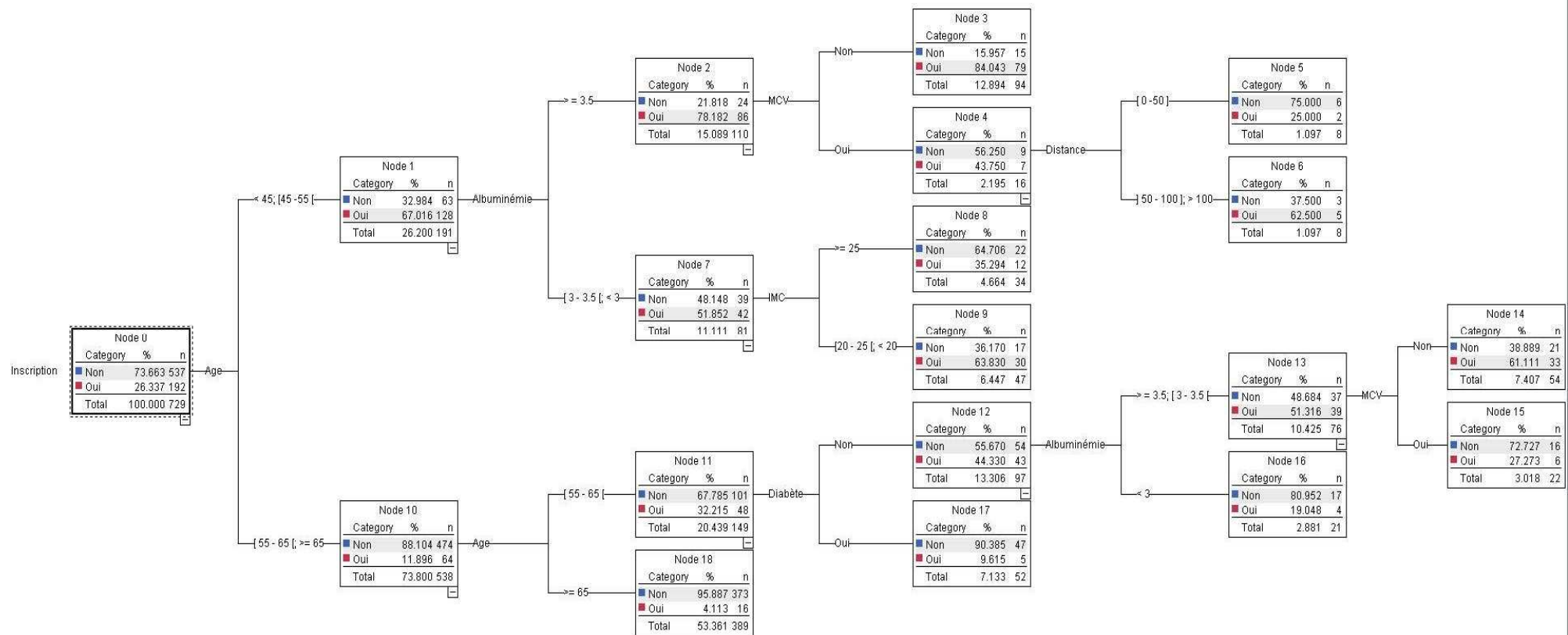


Figure 7. Arbre de décision CART construit à partir du groupe apprentissage (MCV : Maladies cardiovasculaires)

## **Chapitre IV - Discussion**



## **IV.1 – Accès à la transplantation rénale**

### ***IV.1.1 – Accès à la liste d’attente de transplantation rénale***

Cette étude a démontré que les déterminants de l’accès à la liste du réseau NEPHROLOR étaient essentiellement médicaux : âge, trouble sévère du comportement, maladies cardiovasculaires, albuminémie, diabète, antécédent de cancer et handicap physique. Comparés aux Etats-Unis (55, 60, 62, 63), au Canada (70) et à l’Ecosse (77) , les facteurs non médicaux tels que le sexe, la distance entre le lieu de résidence et le centre de transplantation et l’organisation de prise en charge dans les structures privées n’avaient pas d’impact sur l’inscription sur la liste. Toutefois, les patients pris en charge par le service de néphrologie du CHU de Nancy (centre pratiquant la transplantation) avaient plus de chance d’être inscrits sur la liste d’attente.

Les données étudiées proviennent du système d’information du réseau NEPHROLOR contenant la totalité des cas incidents de l’IRCT débutant un traitement de suppléance dans la région Lorraine. De plus, nous avons utilisé 2 sources d’information différentes afin d’identifier les patients inscrits sur la liste d’attente et ceux transplantés. Par ailleurs, nous n’avons pas eu de patient perdu de vue. Pour toutes ces raisons nos données peuvent être considérées fiables.

Comme dans d’autres pays, l’âge élevé limitait l’accès à la liste d’attente du réseau NEPHROLOR, (48, 55, 63, 77, 78). Dans les situations médicales similaires (pathologies associées et albuminémie), un patient âgé de moins de 44 ans avait 54 fois plus de chance d’être inscrit sur la liste d’attente qu’un patient âgé de plus de 65 ans. Cela signifie que les patients âgés, même ceux en bonne santé, avaient moins de chance d’être évalués en vue

d'une greffe rénale. De plus, les patients âgés avaient moins de chance d'être inscrits sur la liste avant la mise en dialyse. Le même phénomène a été reporté aux Etats-Unis, où les patients jeunes, blancs et travaillant à temps plein avaient plus de chance d'être inscrits sur la liste (68).

Par rapport à la plupart des études menées sur l'accès à la liste d'attente (en Ecosse (77), au Canada (70) et aux Etats-Unis (55, 60, 62)) nous avons pu tenir compte des pathologies associées et des greffes pré-emptives dans nos analyses. Les pathologies associées limitent fortement l'accès à la liste d'attente de transplantation rénale. Dans notre étude, la présence du trouble sévère du comportement limitait l'inscription sur la liste. Ceci peut être expliqué par le problème de non adhésion au traitement de ces patients. Les patients atteints des pathologies cardiovasculaires ou du diabète avaient moins de chance d'être inscrits sur la liste. Une étude française menée dans la région Rhône-Alpes a mis en évidence que les patients diabétiques ne sont même pas évalués pour une transplantation (78).

Le problème d'accès à la liste des patients âgés et des diabétiques est d'autant plus important que la transplantation est la seule technique de suppléance qui réduit considérablement la mortalité de ces patients. Par ailleurs, étant donnée le vieillissement des patients atteints d'IRCT et des donneurs cadavériques, les patients âgés en bonne santé pourraient bénéficier davantage de la transplantation rénale. Cependant, l'amélioration de l'accès des patients âgés à la transplantation rénale pourrait pénaliser les patients plus jeunes.

Contrairement aux Etats-Unis (55, 60, 63), au Canada (70) et en Ecosse (77), le sexe n'était pas lié à l'inscription sur la liste au sein de NEPHROLOR.

Une étude menée aux Etats-Unis a démontré que les patients ayant un IMC bas ont moins de chance d'être inscrits sur la liste (59). Dans notre étude, l'IMC des patients inscrits sur la liste

était inférieur à l'IMC des non inscrits (tableau 2). Cependant, en analyse multivariée l'IMC n'était pas lié à l'inscription sur la liste.

Les études menées aux Etats-Unis (101) et en Ecosse (77) ont rapporté que comparée à l'hémodialyse, la dialyse péritonéale améliore l'accès à la liste d'attente. Dans NEPHROLOR la modalité de dialyse n'était pas liée à l'accès à la liste d'attente. Ceci confirme les résultats d'une étude française menée à l'échelon national sur l'accès à la transplantation rénale en fonction des modalités de dialyse (102).

Nous n'avons pas observé de variations géographiques d'accès à la liste d'attente en Lorraine. Contrairement à l'Ecosse (77), la distance entre le lieu de résidence et le centre de transplantation n'était pas un déterminant de l'accès à la liste.

Contrairement aux Etats-Unis, l'organisation de prise en charge dans les structures privées n'avait pas d'impact sur l'inscription sur la liste (62). Néanmoins, l'analyse bivariée a mis en évidence qu'aucun des patients pris en charge par les structures privées n'a été évalué pour la transplantation avant la mise en dialyse (tableau 5). Cette association n'a pas été retrouvée en analyse multivariée. La moyenne d'âge des patients pris en charge par les structures privées étant élevée (65,56 ans), nous en avons conclu que les pratiques des néphrologues de ces structures ne diffèrent pas des praticiens des structures publiques.

Nous n'avons pas pu étudier le lien entre le recours à un néphrologue et l'accès à la liste d'attente puisqu'on ne disposait pas d'information sur la première consultation des patients avec un néphrologue. Toutefois, les patients adressés tardivement à un néphrologue ont plus de risque d'avoir une 1<sup>ère</sup> séance de dialyse réalisée en urgence. Cette variable pourrait donc être un indicateur du recours tardif à un néphrologue ou de prise en charge non optimale de l'IRC. La réalisation en urgence de la 1<sup>ère</sup> dialyse limitait l'accès à la liste d'attente en analyse bivariée. Cependant, cette association n'a pas été retrouvée en analyse multivariée. Le lien

observé en analyse bivariée pourrait s'expliquer par l'association entre une 1<sup>ère</sup> dialyse réalisée en urgence et d'autres variables limitant l'accès à la liste telles que les pathologies cardiovasculaires, le diabète et l'albuminémie.

Comme en Ecosse (77), les patients pris en charge par le centre pratiquant la transplantation avaient 67% plus de chance d'être inscrits sur la liste d'attente que les autres patients. Cela pourrait signifier que les indications et les contre-indications d'inscription sur la liste d'attente sont mieux suivies et évaluées par les néphrologues qui prennent en charge les patients transplantés. Par ailleurs, une comparaison européenne réalisée par Stel et collaborateurs a démontré que le RR d'accès à la transplantation rénale (après l'ajustement sur l'âge, le sexe, l'année du début de traitement de suppléance et les pathologies associées) varie de 0,23 en Italie à 3,86 en Norvège (44). La pénurie des greffons ne peut pas être la seule explication de cette situation. Cette différence est certainement due aux variations des indications d'inscription sur la liste d'attente d'un pays à l'autre. Des recommandations européennes (51) existent, mais elles ne sont pas appliquées (44, 54). Ceci s'explique à la fois par leur imprécision, par la faiblesse des preuves scientifiques ayant conduit à leur élaboration, mais surtout par les différences importantes dans l'organisation des soins des différents pays. Enfin, le moment de début des évaluations pré-greffe n'est pas précisé dans ces recommandations.

Les patients adressés précocement à un néphrologue et/ou informés simultanément sur la dialyse et sur la transplantation pourraient bénéficier d'une évaluation pré-greffe précoce et d'une inscription sur la liste avant la mise en dialyse, en fonction de leurs préférences. Cela est particulièrement important pour les patients actifs chez lesquels les contraintes liées à la dialyse pourraient conduire à une perte d'emploi.

Cette étude a plusieurs limites. Nos données ont été collectées de façon prospective cependant nos analyses ont été menées rétrospectivement. L'inscription sur la liste d'attente est une variable dépendante du temps puisque les patients sont inscrits aux différents moments de l'évolution de l'IRC. Et certains risquent de décéder avant d'être inscrits. Une analyse de Cox serait donc plus appropriée qu'une régression logistique. Toutefois, dans cette étude la date de la 1<sup>ère</sup> consultation avec le néphrologue n'était pas enregistrée. On ne disposait donc pas d'une date de départ de suivi homogène pour tous les patients. Par ailleurs, nous avons inclus dans nos analyses les patients inscrits avant la mise en dialyse et même greffés de façon pré-emptive. Par conséquent nous avons utilisé la régression logistique. Néanmoins, nous avons réalisé une analyse de Cox ayant comme date d'origine la date du 1<sup>er</sup> traitement de suppléance. Les patients inscrits sur la liste avant la mise en dialyse étaient donc exclus de cette analyse. Les résultats étaient similaires à ceux de la régression logistique.

#### ***IV.1.2 – Accès à transplantation rénale après l'inscription sur la liste***

Au sein de NEPHROLOR, l'accès à la transplantation rénale après l'inscription sur la liste dépendait essentiellement du groupe sanguin, du degré d'immunisation des patients et d'un déterminant non médical : la prise en charge par le centre pratiquant la transplantation.

Par rapport aux patients du groupe sanguin A, le délai d'attente des patients des groupes O et B était plus long. Ceci peut être expliqué par le fait que les greffons des groupes O et B sont moins disponibles que les greffons du groupe A (103). Par ailleurs, du fait des exigences immunologiques en terme de compatibilité entre donneur et receveur, les patients ayant des anticorps anti-HLA attendaient plus longtemps que ceux non immunisés (103). Des résultats similaires ont été reportés aux Etats-Unis (55).

En Lorraine, contrairement aux Etats-Unis (55) et à l'Ecosse (77), l'âge n'avait pas d'impact sur l'accès à la greffe après l'inscription sur la liste. De plus, les pathologies associées, l'IMC, l'hémoglobine et l'albuminémie n'influençaient pas l'accès à la greffe.

Les études menées aux Etats-Unis ont montré que les femmes (60) et les habitants du milieu rural (104) avaient moins d'accès à la greffe après l'inscription sur la liste. En Lorraine, les facteurs non médicaux tels que le sexe, les critères géographiques et l'organisation de prise en charge dans les structures privées n'avaient pas d'impact sur l'accès à la greffe. Par ailleurs, la modalité du 1<sup>er</sup> traitement de suppléance (HD *versus* DP), la condition de mise en dialyse (urgence *versus* programmée), la période d'inscription sur la liste d'attente et l'inscription précoce sur la liste n'étaient pas associées à l'accès à la greffe après l'inscription sur liste. Cependant, les patients pris en charge par le centre pratiquant la transplantation attendaient moins longtemps que les autres patients avant d'être greffés. Depuis 2006, l'Agence de la Biomédecine a mis en place un score pour attribuer des greffons disponibles aux patients inscrits sur la liste. Ce score tient compte de plusieurs facteurs : l'ancienneté d'inscription sur la liste, le différentiel d'âge entre le donneur et le receveur, les compatibilités HLA, la proximité géographique et la facilité d'accès à la greffe. Après la mise en place de ce score en Lorraine, la prise en charge par le centre pratiquant la transplantation ne devrait plus avoir d'impact sur l'accès à la greffe. Il reste le groupe sanguin et le degré d'immunisation des patients, des facteurs non modifiables, qui influencent l'accès à la greffe rénale dans le réseau NEPHROLOR.

## **IV.2 – Validation des déterminants de l'accès à la transplantation rénale**

### ***IV.2.1 – Analyse de la survie des patients***

Au sein de NEPHROLOR, l'âge élevé, les pathologies associées (maladies cardiovasculaires, diabète, antécédent de cancer, handicap physique, trouble sévère du comportement), la réalisation en urgence de la 1<sup>ère</sup> dialyse et le taux bas d'albumine étaient associés à une surmortalité. Par ailleurs, à âge identique et aux pathologies associées similaires les transplantés avaient une meilleure survie que les patients dialysés. L'analyse stratifiée sur le tercile du score de propension d'inscription sur la liste a confirmé ces résultats. Chez les patients âgés de 60 ans et plus, la survie des transplantés était supérieure à la survie des dialysés.

Ces résultats confirment ceux des études précédentes. Dans le réseau NEPHROLOR les bénéficiaires de transplantation avaient 78% moins de risque de décéder que les dialysés. Les études menées aux Etats-Unis (12, 63), au Canada (13), en Australie (14), en Ecosse (15), en Allemagne (16) et en Suède (17) ont rapporté une réduction de 64% à 75% du risque de décès chez les transplantés. Toutefois, les études ci-dessus comparent les transplantés avec les patients inscrits sur la liste et en attente d'une greffe. Dans notre étude, nous avons comparé les transplantés avec la totalité des patients dialysés (inscrits et non-inscrits sur la liste d'attente). La mortalité des patients dialysés et inscrits sur la liste d'attente de greffe rénale est inférieure à la mortalité de la totalité des patients dialysés (inscrits et non-inscrits confondus). Pour cette raison des comparaisons internationales ne sont pas très appropriées. Néanmoins, contrairement aux études réalisées aux Etats-Unis (12, 63), au Canada (13) et en Australie (14), nous avons pu prendre en compte l'effet des pathologies associées, de l'IMC et de l'albuminémie sur la survie.

Les méthodes employées et les analyses statistiques utilisées dans les premières études comparant les survies des transplantés et des patients dialysés n'étaient pas appropriées. Par exemple, le biais de sélection des patients inscrits sur la liste n'avait pas été pris en compte (10). La date d'origine pour l'étude de la survie des transplantés était la date de transplantation et pour les dialysés la date de début de la dialyse. Enfin la transplantation n'a pas été prise en compte en tant que variable dépendante du temps (15). Wolfe et collaborateurs ont proposé une méthodologie pour réduire ces biais (12). Ils ont réalisé leur étude sur les patients inscrits sur la liste d'attente et ont comparé les transplantés avec les patients en attente de greffe. Ils ont observé une meilleure survie chez les patients greffés. Depuis, plusieurs études utilisant la même méthodologie ont démontré l'avantage de la transplantation en terme de survie. Cependant, cette méthodologie ne peut pas éliminer complètement le biais de sélection des patients. Les mêmes études ont montré que le pourcentage des bénéficiaires de transplantation parmi les patients inscrits sur la liste est de 46% en Australie (14), 50% aux Etats-Unis (12), 62% au Canada (13) et 63% en Ecosse (15). Dans les deux études monocentriques européennes ce pourcentage était de 47% (16) et de 70% (17). De plus, les transplantés étaient plus jeunes et avaient moins de pathologies associées que les patients en attente de greffe. Cela confirme que même si le groupe des candidats à la greffe rénale est plus homogène que la totalité des patients atteints d'IRCT, les bénéficiaires de transplantation sont sélectionnés une seconde fois parmi les patients inscrits sur la liste.

Notre étude montre que les pratiques des professionnels du réseau NEPHROLOR pour l'inscription des patients sur la liste d'attente de transplantation rénale sont différentes des autres pays. En Lorraine, 24,7% des patients atteints d'IRCT ont été inscrits sur la liste d'attente, contre 38% en Ecosse (15) et 50% en Australie (14). Mais 90% des patients inscrits sur la liste ont été transplantés contre 63% en Ecosse (15) et 46% en Australie (14). Cela



signifie que les critères de sélection des candidats potentiels à la greffe rénale sont plus restrictifs en Lorraine que dans d'autres pays. En revanche, après l'inscription sur la liste, les facteurs médicaux tels que l'âge ou les pathologies associées n'avaient pas d'impact sur l'accès à la greffe rénale. De plus, comparé aux autres pays, le délai moyen d'attente sur la liste avant d'être greffé était plus court : 9,3 mois en Lorraine contre 19,5 mois en Australie (14) et plusieurs années aux Etats-Unis (105). Enfin le taux de mortalité des patients dialysés aux Etats-Unis est supérieur à celui des autres pays (41, 42). Pour toutes ces raisons nous n'avons pas pu appliquer la méthodologie proposée par Wolfe et collaborateurs afin de comparer la survie des transplantés et des patients dialysés en attente de transplantation en Lorraine.

Nous avons étudié la survie de la totalité des patients atteints d'IRCT et débutant un traitement de suppléance. Néanmoins, pour réduire le biais de sélection des candidats à la greffe rénale, nous avons estimé le score de propension d'inscription sur la liste d'attente et réalisé des analyses de la survie stratifiées sur le tercile de ce score. Les résultats de ces analyses n'étaient pas différents de ceux du modèle de Cox multivarié conventionnel, comme constaté par d'autres auteurs (106, 107).

En Lorraine, 86% des patients âgés de 60 ans et plus ont bénéficié d'une transplantation après l'inscription sur la liste, contre 39% en Australie (21) et en Ecosse (20). Chez ces patients, aux pathologies associées et aux conditions médicales (IMC, albuminémie) similaires, les transplantés avaient 74% moins de risque de décéder par rapport à ceux dialysés. Johnson et collaborateurs ont observé 74% de réduction de risque de mortalité chez les transplantés âgés de 60 ans en Australie (21). Toutefois, ils ont comparé ces patients avec ceux inscrits sur la liste et en attente de greffe. Rao et collaborateurs ont démontré que chez les patients âgés de plus de 70 ans, les transplantés avaient 41% moins de risque de décéder que les patients inscrits sur la liste (23). La différence entre les résultats observés est probablement liée au

design de ces études. Ces résultats sont particulièrement importants étant donné l'augmentation du nombre de personnes âgées atteintes d'IRCT. Le délai moyen entre l'inscription sur la liste et la greffe était plus long chez les patients âgés de moins de 60 ans que chez ceux plus âgés (9,8 mois et 6,6 mois respectivement,  $p=0,0044$ ). Ceci est probablement lié au fait que l'extension des critères de prélèvement vers les donneurs limites a conduit à attribuer les greffons limites aux patients âgés.

Cette étude a plusieurs limites. Le score de propension a été estimé en utilisant les variables mesurées et enregistrées. Il ne peut pas prendre en compte l'effet des variables non enregistrées ou mal enregistrées. Par conséquent, un biais résiduel de sélection n'est pas exclu (88). Par ailleurs, nous avons réalisé une analyse en intention de traiter. Les bénéficiaires d'une transplantation sont restés dans le groupe des transplantés même si suite à la perte du greffon ils étaient retournés en dialyse. Ces éléments doivent être pris en compte avant la généralisation des résultats.

#### ***IV.2.2 - Comparaison des déterminants de l'accès à la transplantation rénale avec les facteurs liés à la survie***

Nous avons démontré qu'au sein de NEPHROLOR les déterminants limitant l'inscription sur la liste d'attente étaient exactement ceux qui diminuaient la survie des patients : âge élevé, présence des pathologies associées et albumine sérique basse. Ceci nous permet de dire que les professionnels du réseau NEPHROLOR sélectionnent les patients ayant une meilleure survie pour l'inscription sur la liste. Cependant, les patients pris en charge par le centre de transplantation avaient plus de chance d'être inscrits sur la liste d'attente. Ce qui met en évidence l'hétérogénéité des pratiques des professionnels du réseau pour l'inscription des patients sur la liste.

Par ailleurs, l'accès à la greffe rénale après l'inscription sur la liste était limité par le groupe sanguin et par les anticorps anti-HLA. Et plus de 90% des inscrits ont bénéficié d'une transplantation.

L'ensemble de ces éléments valide le processus de sélection des candidats potentiels à la greffe rénale au sein de NEPHROLOR et nous a amené à utiliser les méthodes de fouille de données pour prédire l'inscription sur la liste d'attente dans le réseau NEPHROLOR. Ceci pourrait être utilisé afin d'optimiser le processus d'accès à la greffe rénale dans le réseau NEPHROLOR.

### **IV.3 – Apport des méthodes de fouille de données**

#### **1. Etude de l'apport des réseaux bayésiens, par rapport aux méthodes biostatistiques classiques, pour l'identification des déterminants de l'accès à la liste d'attente de transplantation rénale dans le réseau NEPHROLOR**

Les résultats du réseau bayésien et des méthodes biostatistiques classiques étaient similaires. Cependant, le réseau bayésien nous a offert instantanément une vue globale de toutes les associations entre les variables sans hypothèse a priori. Or, les méthodes biostatistiques conventionnelles nous permettent de tester les hypothèses fixées a priori et le temps nécessaire pour la réalisation des tests est plus long que l'étape de découverte des associations du réseau bayésien. Toutefois, les résultats fournis par les tests contiennent des notions de signification statistique et clinique, alors que les réseaux bayésiens permettent d'étudier l'importance relative des variables pour la caractérisation du nœud cible. Enfin, le réseau bayésien est un outil puissant de visualisation des associations entre les variables. Les

nouvelles associations visualisées par le réseau bayésien, pourraient générer de nouvelles hypothèses qui peuvent être vérifiées dans des études ultérieures.

Il est à noter que les méthodes de fouille de données ont été appliquées à un groupe de patients n'ayant pas de données manquantes. Ces patients ne constituent bien sûr pas un échantillon représentatif de toute la population de l'étude, les résultats pourraient donc ne pas être généralisables.

Cette étude a été présentée au congrès « Medical Informatics Europe » en Suède en mai 2008 et a été publiée dans *Stud Health Technol Inform* en 2008.

## **2. Prédiction de l'inscription sur la liste d'attente au sein de NEPHROLOR à l'aide des réseaux bayésiens et des arbres de décisions.**

Cette analyse montre que le réseau bayésien et l'arbre de décision CART sont deux approches intéressantes et performantes pour prédire l'accès à la liste d'attente de transplantation rénale au sein de NEPHROLOR. Les prédictions faites par les deux modèles étaient très concordantes. L'âge était la variable la plus importante pour la prédiction de l'inscription sur la liste d'attente dans les deux modèles. Toutefois, dans le réseau bayésien les maladies cardiovasculaires, le diabète, l'insuffisance respiratoire, l'albuminémie et la prise en charge par le centre pratiquant la transplantation étaient directement associés à l'inscription sur la liste d'attente. Et les variables discriminantes utilisées dans l'arbre de décision CART étaient : l'albuminémie, les maladies cardiovasculaires, l'IMC, le diabète et la distance entre le lieu de résidence et le centre de transplantation.

Janssens et collaborateurs ont démontré qu'en comparaison avec les arbres de décision, le réseau bayésien est plus performant et plus adapté aux situations complexes d'aide à la décision (108). Les réseaux bayésiens peuvent notamment prendre en compte toutes les relations entre les variables. Dans cette étude, les performances du réseau bayésien et de

l'arbre de décision CART étaient similaires. Cependant, le réseau bayésien a visualisé de nouvelles associations entre les variables, par exemple les associations entre la distance entre le lieu de résidence et le centre de transplantation, la structure publique/privée de prise en charge et la prise en charge par le centre pratiquant la transplantation. Ceci peut être expliqué par le fait que la majorité des patients habitant près du centre de transplantation sont pris en charge par ce centre qui est par ailleurs une structure publique. Néanmoins, le réseau bayésien peut associer plusieurs variables, directement et indirectement, d'une façon complexe, ce qui rendrait l'interprétation très compliquée. Par exemple dans notre étude le diabète et les maladies cardiovasculaires sont associées ensemble, avec l'inscription sur la liste d'attente et avec deux autres variables qui influencent indirectement l'inscription sur la liste : le handicap physique et l'IMC. En revanche, les règles d'un arbre de décision sont simples et facilement interprétables par les cliniciens.

Le réseau bayésien et l'arbre de décision sont des approches complémentaires : le réseau bayésien produit une vue globale des associations entre les variables étudiées et les règles de décision fournies par l'arbre de décision sont simples et facilement interprétables. Les résultats des deux modèles peuvent être utilisés pour optimiser le processus d'inscription sur la liste d'attente au sein de NEPHROLOR. L'intégration de ces algorithmes dans le système d'information REIN, permet de calculer la probabilité d'inscription sur la liste d'attente de chaque nouveau patient au moment de son enregistrement. Ceci pourrait inciter les néphrologues à informer les patients sur la transplantation et de commencer les évaluations pré-greffe plus tôt.

## **Chapitre V – Conclusion**

Les travaux que nous avons menés ont d'abord mis en évidence la prédominance des facteurs médicaux dans l'accès à la liste et à la greffe au sein de NEPHROLOR. Ils ont permis de dégager les principaux critères guidant la décision médicale. Dans la période de l'étude (1997-2004), les facteurs non médicaux tels que le sexe et les critères géographiques n'étaient pas des limitations à l'accès à la liste d'attente de transplantation rénale. Par contre, après avoir pris en compte l'effet de l'âge et des pathologies associées, les patients pris en charge par le centre où les transplantations étaient réalisées avaient plus de chance d'être inscrit sur la liste d'attente. Egalement, ils avaient plus de chance d'être inscrits avant la mise en dialyse. Après l'inscription sur la liste, l'accès à la greffe était associé au groupe sanguin, à la présence d'anticorps anti-HLA et à la prise en charge par le centre de transplantation. Suite à la mise en place d'un score interrégional d'attribution des greffons en 2006, cette dernière variable ne devrait plus avoir d'impact.

Dans un deuxième temps, notre étude a montré une survie supérieure des transplantés par rapport aux dialysés au sein de NEPHROLOR. Le bénéfice de transplantation rénale en terme de survie a été observé après la prise en compte des pathologies associées et des caractéristiques cliniques des patients, y compris chez les patients âgés de plus de 60 ans. L'âge en soi ne semble pas être une barrière pour l'inscription sur la liste d'attente. Cependant, compte tenu de la pénurie des greffons, il est parfois difficile de justifier l'utilisation d'un greffon pour une personne âgée. La stratégie de transplantation « old-for-old » pourrait être un moyen d'augmenter le nombre de donneurs et la survie des greffons chez les patients âgés (109, 110).

Notre étude a démontré que la survie des patients bénéficiant de la dialyse et/ou de la transplantation rénale au sein de NEPHROLOR était significativement associée aux variables utilisées par les néphrologues pour l'accès à la liste à l'exception de la variable correspondant à la prise en charge par le centre pratiquant la transplantation. Comme la proportion de

patients inscrits sur la liste de transplantation rénale bénéficiant de la transplantation est supérieure à 90 %, tout ceci valide le processus de sélection des candidats potentiels à la greffe rénale au sein de NEPHROLOR. Finalement, il existe un potentiel d'amélioration de l'accès à la liste d'attente de transplantation rénale dans le réseau NEPHROLOR, puisque les néphrologues des centres ne pratiquant pas la transplantation pourraient élargir leur sélection de candidats potentiels à la greffe rénale, en commençant, si cela est possible, l'évaluation pré-greffe avant la mise en dialyse.

En mettant en exergue des critères solides de sélection des patients pour la greffe, notre étude renforce la pertinence du concept de recommandations pour l'accès à la transplantation rénale. Toutefois, il s'agit d'une analyse régionale qu'il faudra valider à l'échelon national pour définir des recommandations applicables à cet échelon, notamment en tenant compte des spécificités régionales : pénurie de greffons, activité de greffe donneur vivant, règles d'échange des greffons....

Dans un troisième et dernier temps, nous avons développé une analyse par fouille de données qui a permis de dégager un algorithme décisionnel représentant la probabilité d'inscription sur la liste d'attente, en fonction des caractéristiques de base du patient. Son utilisation au moment de l'enregistrement initial du patient dans le système d'information de l'insuffisance rénale chronique terminale traitée, i.e. le registre REIN, pourrait dynamiser et optimiser le processus d'inscription sur la liste d'attente et améliorer l'accès à la greffe rénale. Cependant, les patients ayant des données manquantes ne pouvant pas être inclus dans les analyses par fouille de données, les résultats ne seraient potentiellement pas généralisables à la totalité des patients.



## Références

1. Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P: Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:763-773.
2. Cockcroft D, Gault M: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
3. Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte. ANAES. 2002.
4. Couchoud C, Stengel B, Landais P, Aldigier JC, de Cornelissen F, Dabot C, Maheut H, Joyeux V, Kessler M, Labeeuw M, Isnard H, Jacquelinet C: The renal epidemiology and information network (REIN): a new registry for end-stage renal disease in France. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:411-418.
5. Agence de la Biomédecine, Rapport annuel REIN. 2006.
6. Winkelmayr WC, Weinstein MC, Mittleman MA, Glynn RJ, Pliskin JS: Health economic evaluations: the special case of end-stage renal disease treatment. *Med Decis Making* 2002;22:417-430.
7. Vollmer WM, Wahl PW, Blagg CR: Survival with dialysis and transplantation in patients with end-stage renal disease. *N Engl J Med* 1983;308:1553-1558.
8. Burton PR, Walls J: Selection-adjusted comparison of life-expectancy of patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis, haemodialysis, and renal transplantation. *Lancet* 1987;1:1115-1119.
9. Mazzuchi N, Gonzalez-Martinez F, Carbonell E, Curi L, Fernandez-Cean J, Orihuela S: Comparison of survival for haemodialysis patients vs renal transplant recipients treated in Uruguay. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2849-2854.

10. Hutchinson TA, Thomas DC, Lemieux JC, Harvey CE: Prognostically controlled comparison of dialysis and renal transplantation. *Kidney Int* 1984;26:44-51.
11. Bonal J, Cleries M, Vela E: Transplantation versus haemodialysis in elderly patients. Renal Registry Committee. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:261-264.
12. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, Held PJ, Port FK: Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999;341:1725-1730.
13. Rabbat CG, Thorpe KE, Russell JD, Churchill DN: Comparison of mortality risk for dialysis patients and cadaveric first renal transplant recipients in Ontario, Canada. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:917-922.
14. McDonald SP, Russ GR: Survival of recipients of cadaveric kidney transplants compared with those receiving dialysis treatment in Australia and New Zealand, 1991-2001. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:2212-2219.
15. Oniscu GC, Brown H, Forsythe JL: Impact of cadaveric renal transplantation on survival in patients listed for transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1859-1865.
16. Schnuelle P, Lorenz D, Trede M, Van Der Woude FJ: Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:2135-2141.
17. Medin C, Elinder CG, Hylander B, Blom B, Wilczek H: Survival of patients who have been on a waiting list for renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:701-704.

18. Fabrizii V, Winkelmayr WC, Klauser R, Kletzmayer J, Saemann MD, Steininger R, Kramar R, Horl WH, Kovarik J: Patient and graft survival in older kidney transplant recipients: does age matter? *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1052-1060.
19. Foley DP, Patton PR, Meier-Kriesche HU, Li Q, Shenkman B, Fujita S, Reed A, Hemming AW, Kim RD, Howard RJ: Long-term outcomes of kidney transplantation in recipients 60 years of age and older at the University of Florida. *Clin Transpl* 2005:101-109.
20. Oniscu GC, Brown H, Forsythe JL: How great is the survival advantage of transplantation over dialysis in elderly patients? *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:945-951.
21. Johnson DW, Herzig K, Purdie D, Brown AM, Rigby RJ, Nicol DL, Hawley CM: A comparison of the effects of dialysis and renal transplantation on the survival of older uremic patients. *Transplantation* 2000;69:794-799.
22. Schaubel D, Desmeules M, Mao Y, Jeffery J, Fenton S: Survival experience among elderly end-stage renal disease patients. A controlled comparison of transplantation and dialysis. *Transplantation* 1995;60:1389-1394.
23. Rao PS, Merion RM, Ashby VB, Port FK, Wolfe RA, Kayler LK: Renal transplantation in elderly patients older than 70 years of age: results from the Scientific Registry of Transplant Recipients. *Transplantation* 2007;83:1069-1074.
24. Macrae J, Friedman AL, Friedman EA, Eggers P: Live and deceased donor kidney transplantation in patients aged 75 years and older in the United States. *Int Urol Nephrol* 2005;37:641-648.
25. Cosio FG, Alamir A, Yim S, Pesavento TE, Falkenhain ME, Henry ML, Elkhammas EA, Davies EA, Bumgardner GL, Ferguson RM: Patient survival after renal transplantation: I. The impact of dialysis pre-transplant. *Kidney Int* 1998;53:767-772.

26. Wu C, Evans I, Joseph R, Shapiro R, Tan H, Basu A, Smetanka C, Khan A, McCauley J, Unruh M: Comorbid conditions in kidney transplantation: association with graft and patient survival. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3437-3444.
27. Oien CM, Reisaeter AV, Os I, Jardine A, Fellstrom B, Holdaas H: Gender-associated risk factors for cardiac end points and total mortality after renal transplantation: post hoc analysis of the ALERT study. *Clin Transplant* 2006;20:374-382.
28. Meier-Kriesche HU, Arndorfer JA, Kaplan B: The impact of body mass index on renal transplant outcomes: a significant independent risk factor for graft failure and patient death. *Transplantation* 2002;73:70-74.
29. Glanton CW, Kao TC, Cruess D, Agodoa LY, Abbott KC: Impact of renal transplantation on survival in end-stage renal disease patients with elevated body mass index. *Kidney Int* 2003;63:647-653.
30. Pelletier SJ, Maraschio MA, Schaubel DE, Dykstra DM, Punch JD, Wolfe RA, Port FK, Merion RM: Survival benefit of kidney and liver transplantation for obese patients on the waiting list. *Clin Transpl* 2003:77-88.
31. Chakkerla HA, O'Hare AM, Johansen KL, Hynes D, Stroupe K, Colin PM, Chertow GM: Influence of race on kidney transplant outcomes within and outside the Department of Veterans Affairs. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:269-277.
32. Rogers NM, Lawton PD, Jose MD: Kidney transplant outcomes in the indigenous population in the Northern Territory of Australia. *Transplantation* 2006;82:882-886.
33. Pallet N, Thervet E, Alberti C, Emal-Aglæ V, Bedrossian J, Martinez F, Roy C, Legendre C: Kidney transplant in black recipients: are African Europeans different from African Americans? *Am J Transplant* 2005;5:2682-2687.

34. Goldfarb-Rumyantzev AS, Hurdle JF, Scandling JD, Baird BC, Cheung AK: The role of pretransplantation renal replacement therapy modality in kidney allograft and recipient survival. *Am J Kidney Dis* 2005;46:537-549.
35. Van Biesen W, Veys N, Vanholder R, Lameire N: The impact of the pre-transplant renal replacement modality on outcome after cadaveric kidney transplantation: the ghent experience. *Contrib Nephrol* 2006;150:254-258.
36. Meier-Kriesche HU, Schold JD: The impact of pretransplant dialysis on outcomes in renal transplantation. *Semin Dial* 2005;18:499-504.
37. Meier-Kriesche HU, Kaplan B: Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes: a paired donor kidney analysis. *Transplantation* 2002;74:1377-1381.
38. Kessler M, Frimat L, Panescu V, Briancon S: Impact of nephrology referral on early and midterm outcomes in ESRD: EPidemiologie de l'Insuffisance RENale chronique terminale en Lorraine (EPIREL): results of a 2-year, prospective, community-based study. *Am J Kidney Dis* 2003;42:474-485.
39. 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;58:1311-1317.
40. Mange KC, Joffe MM, Feldman HI: Effect of the use or nonuse of long-term dialysis on the subsequent survival of renal transplants from living donors. *N Engl J Med* 2001;344:726-731.
41. Held PJ, Brunner F, Odaka M, Garcia JR, Port FK, Gaylin DS: Five-year survival for end-stage renal disease patients in the United States, Europe, and Japan, 1982 to 1987. *Am J Kidney Dis* 1990;15:451-457.

42. Marcelli D, Stannard D, Conte F, Held PJ, Locatelli F, Port FK: ESRD patient mortality with adjustment for comorbid conditions in Lombardy (Italy) versus the United States. *Kidney Int* 1996;50:1013-1018.
43. Fritsche L, Vanrenterghem Y, Nordal KP, Grinyo JM, Moreso F, Budde K, Kunz R, Meyerrose B, Neumayer HH: Practice variations in the evaluation of adult candidates for cadaveric kidney transplantation: a survey of the European Transplant Centers. *Transplantation* 2000;70:1492-1497.
44. Stel VS, van Dijk PC, van Manen JG, Dekker FW, Ansell D, Conte F, Kramar R, Leivestad T, Vela E, Briggs JD, Jager KJ: Prevalence of co-morbidity in different European RRT populations and its effect on access to renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:2803-2811.
45. Tonelli M, Klarenbach S, Manns B, Culleton B, Hemmelgarn B, Bertazzon S, Wiebe N, Gill JS: Residence location and likelihood of kidney transplantation. *Cmaj* 2006;175:478-482.
46. Chapman J, Russ G: Geographic variance in access to renal transplantation in Australia. *Transplantation* 2003;76:1403-1406.
47. Ramos EL, Kasiske BL, Alexander SR, Danovitch GM, Harmon WE, Kahana L, Kiresuk TJ, Neylan JF: The evaluation of candidates for renal transplantation. The current practice of U.S. transplant centers. *Transplantation* 1994;57:490-497.
48. Satayathum S, Pisoni RL, McCullough KP, Merion RM, Wikstrom B, Levin N, Chen K, Wolfe RA, Goodkin DA, Piera L, Asano Y, Kurokawa K, Fukuhara S, Held PJ, Port FK: Kidney transplantation and wait-listing rates from the international Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Kidney Int* 2005;68:330-337.

49. Jeffrey RF, Akbani H, Scally AJ, Peel R: Comparison of transplant listing strategy in two renal dialysis centers within a regional transplant alliance. *Clin Nephrol* 2005;64:438-443.
50. McMillan MA, Briggs JD: Survey of patient selection for cadaveric renal transplantation in the United Kingdom. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:855-858.
51. The EBPG expert group on renal transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation (part 1). *Nephrology Dialysis Transplantation* 2000;15 (Supplement 7).
52. Knoll G, Cockfield S, Blydt-Hansen T, Baran D, Kiberd B, Landsberg D, Rush D, Cole E: Canadian Society of Transplantation: consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation. *Cmaj* 2005;173:S1-25.
53. Kasiske BL, Cangro CB, Hariharan S, Hricik DE, Kerman RH, Roth D, Rush DN, Vazquez MA, Weir MR: The evaluation of renal transplantation candidates: clinical practice guidelines. *Am J Transplant* 2001;1 Suppl 2:3-95.
54. Kiberd B, Boudreault J, Bhan V, Panek R: Access to the kidney transplant wait list. *Am J Transplant* 2006;6:2714-2720.
55. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Bloembergen WE, Agodoa LY, Held PJ, Port FK: Differences in access to cadaveric renal transplantation in the United States. *Am J Kidney Dis* 2000;36:1025-1033.
56. Alexander GC, Sehgal AR: Variation in access to kidney transplantation across dialysis facilities: using process of care measures for quality improvement. *Am J Kidney Dis* 2002;40:824-831.
57. Sequist TD, Narva AS, Stiles SK, Karp SK, Cass A, Ayanian JZ: Access to renal transplantation among American Indians and Hispanics. *Am J Kidney Dis* 2004;44:344-352.

58. Garg PP, Furth SL, Fivush BA, Powe NR: Impact of gender on access to the renal transplant waiting list for pediatric and adult patients. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:958-964.
59. Abbott KC, Glanton CW, Agodoa LY: Body mass index and enrollment on the renal transplant waiting list in the United States. *J Nephrol* 2003;16:40-48.
60. Alexander GC, Sehgal AR: Barriers to cadaveric renal transplantation among blacks, women, and the poor. *Jama* 1998;280:1148-1152.
61. Winkelmayer WC, Glynn RJ, Levin R, Mittleman MA, Pliskin JS, Avorn J: Late nephrologist referral and access to renal transplantation. *Transplantation* 2002;73:1918-1923.
62. Garg PP, Frick KD, Diener-West M, Powe NR: Effect of the ownership of dialysis facilities on patients' survival and referral for transplantation. *N Engl J Med* 1999;341:1653-1660.
63. Gaylin DS, Held PJ, Port FK, Hunsicker LG, Wolfe RA, Kahan BD, Jones CA, Agodoa LY: The impact of comorbid and sociodemographic factors on access to renal transplantation. *Jama* 1993;269:603-608.
64. Winkelmayer WC, Mehta J, Chandraker A, Owen WF, Jr., Avorn J: Predialysis nephrologist care and access to kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2007;7:872-879.
65. Hall YN, Sugihara JG, Go AS, Chertow GM: Differential mortality and transplantation rates among Asians and Pacific Islanders with ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3711-3720.
66. Epstein AM, Ayanian JZ, Keogh JH, Noonan SJ, Armistead N, Cleary PD, Weissman JS, David-Kasdan JA, Carlson D, Fuller J, Marsh D, Conti RM: Racial disparities in



- access to renal transplantation--clinically appropriate or due to underuse or overuse? *N Engl J Med* 2000;343:1537-1544, 1532 p preceding 1537.
67. Ashby VB, Kalbfleisch JD, Wolfe RA, Lin MJ, Port FK, Leichtman AB: Geographic variability in access to primary kidney transplantation in the United States, 1996-2005. *Am J Transplant* 2007;7:1412-1423.
  68. Kasiske BL, London W, Ellison MD: Race and socioeconomic factors influencing early placement on the kidney transplant waiting list. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:2142-2147.
  69. Yeates KE, Schaubel DE, Cass A, Sequist TD, Ayanian JZ: Access to renal transplantation for minority patients with ESRD in Canada. *Am J Kidney Dis* 2004;44:1083-1089.
  70. Schaubel DE, Stewart DE, Morrison HI, Zimmerman DL, Cameron JI, Jeffery JJ, Fenton SS: Sex inequality in kidney transplantation rates. *Arch Intern Med* 2000;160:2349-2354.
  71. Tonelli M, Chou S, Gourishankar S, Jhangri GS, Bradley J, Hemmelgarn B: Wait-listing for kidney transplantation among Aboriginal hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;46:1117-1123.
  72. Cass A, Devitt J, Preece C, Cunningham J, Anderson K, Snelling P, Eris J, Ayanian J: Barriers to access by Indigenous Australians to kidney transplantation: the IMPAKT study. *Nephrology (Carlton)* 2004;9 Suppl 4:S144-146.
  73. Cass A, Cunningham J, Snelling P, Ayanian JZ: Late referral to a nephrologist reduces access to renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2003;42:1043-1049.
  74. Miceli M, Di Lallo D, Perucci CA: Absence of economic barriers does not reduce disparities in the access to renal transplantation: a population based study in a region

- of central Italy. Dialysis Register of Lazio Region. *J Epidemiol Community Health* 2000;54:157-158.
75. Rudge C, Johnson RJ, Fuggle SV, Forsythe JL: Renal transplantation in the United Kingdom for patients from ethnic minorities. *Transplantation* 2007;83:1169-1173.
  76. Rudge CJ, Fuggle SV, Burbidge KM: Geographic disparities in access to organ transplantation in the United Kingdom. *Transplantation* 2003;76:1395-1398.
  77. Oniscu GC, Schalkwijk AA, Johnson RJ, Brown H, Forsythe JL: Equity of access to renal transplant waiting list and renal transplantation in Scotland: cohort study. *Bmj* 2003;327:1261.
  78. Villar E, Rabilloud M, Berthoux F, Vialtel P, Labeeuw M, Pouteil-Noble C: A multicentre study of registration on renal transplantation waiting list of the elderly and patients with type 2 diabetes. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:207-214.
  79. Landais P, Stengel B, Fumeron C, Jacquelinet C: L'insuffisance rénale terminale traitée en France : épidémiologie et système d'information. *Med Ther* 1998;4:533-542.
  80. Réseau NEPHROLOR: Rapport REIN Lorraine 2006.
  81. Société de Néphrologie. Démographie des néphrologues en France en décembre 2002. <http://www.soc-nephrologie.org/membres/PDF/demographie.pdf> 2002.
  82. Frimat L, Philippe C, Maghakian MN, Jonveaux P, Hurault de Ligny B, Guillemin F, Kessler M: Polymorphism of angiotensin converting enzyme, angiotensinogen, and angiotensin II type 1 receptor genes and end-stage renal failure in IgA nephropathy: IGARAS--a study of 274 Men. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:2062-2067.
  83. Frimat L, Durand PY, Loos-Ayav C, Villar E, Panescu V, Briancon S, Kessler M: Impact of first dialysis modality on outcome of patients contraindicated for kidney transplant. *Perit Dial Int* 2006;26:231-239.

84. Strang WN, Tuppin P, Atinault A, Jacquelinet C: The French organ transplant data system. *Stud Health Technol Inform* 2005;116:77-82.
85. Frimat L, Kessler M: Prise en charge des transplantés rénaux au sein d'un réseau de soins - l'exemple de NEPHROLOR (Lorraine). *Le courrier de la transplantation* 2004;4.
86. Desquilbet L, Meyer L: [Time-dependent covariates in the Cox proportional hazards model. Theory and practice]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2005;53:51-68.
87. Quantin C, Asselain B, Moreau T: [The Cox model: limitations and extensions]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1990;38:341-356.
88. Rosenbaum PR RD: The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika* 1983;70:41-55.
89. Stukel TA, Fisher ES, Wennberg DE, Alter DA, Gottlieb DJ, Vermeulen MJ: Analysis of observational studies in the presence of treatment selection bias: effects of invasive cardiac management on AMI survival using propensity score and instrumental variable methods. *Jama* 2007;297:278-285.
90. Jaar BG, Coresh J, Plantinga LC, Fink NE, Klag MJ, Levey AS, Levin NW, Sadler JH, Kliger A, Powe NR: Comparing the risk for death with peritoneal dialysis and hemodialysis in a national cohort of patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2005;143:174-183.
91. Winkelmayer WC, Glynn RJ, Mittleman MA, Levin R, Pliskin JS, Avorn J: Comparing mortality of elderly patients on hemodialysis versus peritoneal dialysis: a propensity score approach. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2353-2362.
92. Hoot N, Aronsky D: Using Bayesian networks to predict survival of liver transplant patients. *AMIA Annu Symp Proc* 2005:345-349.

93. Smits JM, Mertens BJ, Van Houwelingen HC, Haverich A, Persijn GG, Laufer G: Predictors of lung transplant survival in eurotransplant. *Am J Transplant* 2003;3:1400-1406.
94. Sledjeski EM, Dierker LC, Brigham R, Breslin E: The Use of Risk Assessment to Predict Recurrent Maltreatment: A Classification and Regression Tree Analysis (CART). *Prev Sci* 2008.
95. Goldszmidt M, Friedman N: Learning Bayesian Network from Data. SRI International 1998.
96. Jouffe L: Nouvelle classe de méthodes d'apprentissage de réseaux bayésiens. Journées francophones d'Extraction et de Gestion des Connaissances (EGC) 2002.
97. Jouffe L, Munteanu P: New Search Strategies for Learning Bayesian Networks. Proceedings of Tenth International Symposium on Applied Stochastic Models, Data Analysis 2001.
98. Munteanu P, Bendou M: The EQ Framework for Learning Equivalence Classes of Bayesian Networks. First IEEE International Conference on Data Mining (IEEE ICDM) 2001.
99. Breiman L, Friedman JH, Ohlsen RA, Stone CJ: Classification and regression trees. Belmont: Wadsworth International Group 1984.
100. Lewis RJ: An introduction to classification and regression tree (CART) analysis. Annual Meeting of the Society for Academic Emergency Medicine, San Francisco, CA 2000.
101. Snyder JJ, Kasiske BL, Gilbertson DT, Collins AJ: A comparison of transplant outcomes in peritoneal and hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;62:1423-1430.

102. Chalem Y, Ryckelynck JP, Tuppin P, Verger C, Chauve S, Glotz D: Access to, and outcome of, renal transplantation according to treatment modality of end-stage renal disease in France. *Kidney Int* 2005;67:2448-2453.
103. Guide de bonnes pratiques pour le suivi immunologique des patients greffés ou en attente des greffes d'organ. Etablissement Français des Greffes 2004.
104. Axelrod DA, Guidinger MK, Finlayson S, Schaubel DE, Goodman DC, Chobanian M, Merion RM: Rates of solid-organ wait-listing, transplantation, and survival among residents of rural and urban areas. *Jama* 2008;299:202-207.
105. Danovitch GM, Hariharan S, Pirsch JD, Rush D, Roth D, Ramos E, Starling RC, Cangro C, Weir MR: Management of the waiting list for cadaveric kidney transplants: report of a survey and recommendations by the Clinical Practice Guidelines Committee of the American Society of Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:528-535.
106. Shah BR, Laupacis A, Hux JE, Austin PC: Propensity score methods gave similar results to traditional regression modeling in observational studies: a systematic review. *J Clin Epidemiol* 2005;58:550-559.
107. Sturmer T, Joshi M, Glynn RJ, Avorn J, Rothman KJ, Schneeweiss S: A review of the application of propensity score methods yielded increasing use, advantages in specific settings, but not substantially different estimates compared with conventional multivariable methods. *J Clin Epidemiol* 2006;59:437-447.
108. Janssens D, Wets G, Brijs T, Vanhoof K, Timmermans HJP, Arentze TA: Improving the performance of a multi-agent rule-based model for activity pattern decisions using Bayesian networks. In: *Electronic Conference Proceedings of the 83rd Annual Meeting of the Transportation Research Board Journal of the Transportation Research* 2004.

109. Heldal K, Leivestad T, Hartmann A, Svendsen MV, Lien BH, Midtvedt K: Kidney transplantation in the elderly--the Norwegian experience. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1026-1031.
110. Arns W, Citterio F, Campistol JM: 'Old-for-old'--new strategies for renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:336-341.

## **Annexes**

**Publication 1:**

*Medical and non-medical determinants of access to renal transplant waiting list in a French community-based network of care*





















**Publication 2:**

*Determinants and patterns of Renin-Angiotensin system inhibitors' prescription during the first year of kidney transplantation*



















### **Publication 3:**

*Modelling access to renal transplantation waiting list in a French healthcare network using Bayesian method*















**Article 1 à soumettre:**

**Survival advantage of transplantation over dialysis in a French  
community-based network of care**

**Title<sup>1</sup>**

Survival advantage of transplantation over dialysis in a French community-based network of care

**Authors**

Sahar Bayat (1), Michèle Kessler (2), Serge Briançon (1), Luc Frimat (1, 2)

**Institution**

<sup>1</sup> Department of Clinical Epidemiology and Evaluation, Nancy University, University hospital of Nancy, 54035 Nancy, France

<sup>2</sup> Department of Nephrology, Hôpitaux de Brabois, University hospital of Nancy, 54500 Vandoeuvre-lès-Nancy, France

**Keywords:** kidney transplant, dialysis, survival, propensity score

**Word count of abstract:** 240

**Word count of text:** 3266

**Tables and Figures:** 5 tables, 1 figure

## **Abbreviations**

End-stage renal disease: ESRD

Propensity score: PS

Renal replacement therapy: RRT

Relative risk: RR

## **Abstract**

### **Background**

Several studies have compared the survival of transplant recipients with patients on dialysis. Some of them assessed the survival benefit of transplantation in elderly patients but their results were contradictory. We studied the survival of patients starting renal replacement therapy in a French community-based network of care.

### **Methods**

From July 1997 to June 2003, 1495 adults living in Lorraine and starting renal replacement therapy in the network were included. A propensity score (PS) of registration on the renal transplant waiting list was estimated. Patient survival was studied using conventional Cox multivariate regression and a Cox model stratified by PS tertiles. Survival of older patients ( $\geq 60$  years) was determined.

### **Results**

Survival was associated with age, medical factors and transplantation. The relative risk (RR) of death for patients on dialysis compared to transplant recipients was 4.6 (95% CI 2.9-7.2). There was not a notable difference between the results of survival analysis stratified by PS tertiles and the results of the multivariate Cox model. The survival benefit of transplantation over dialysis persisted among elderly patients [RR: 4.6 (95% CI: 2.2-9.7)].

### **Conclusions**

In a French community-based network, after taking into account comorbidities, transplantation was associated with longer survival even among elderly patients. Age per se should not therefore be considered as a contraindication to renal transplantation. However,

elderly patients should be evaluated carefully before registration on the list. Medical guidelines should put forward a standard set of criteria for access to renal transplantation.

## **Introduction**

Incidence and prevalence of end-stage renal disease (ESRD) requiring renal replacement therapy (RRT), i.e. hemodialysis, peritoneal dialysis or kidney transplantation, are steadily increasing (1). In addition, the proportion of older patients in need of RRT and requesting transplantation has increased substantially over the past decade. Several studies have compared the survival of transplant recipients with patients on dialysis. Early studies were unable to identify any survival advantage for transplantation over dialysis (2, 3). But more recently, it was shown that kidney transplantation, especially pre-emptive transplantation, was associated with longer survival (3-11). Several reports assessed the survival benefit of transplantation in elderly patients, but their results have been contradictory (12-18).

However, for several reasons these findings may not be extrapolated to the French population. First of all, compared with early studies, continued improvement, in immunosuppressive protocols as well as surgical and dialysis techniques, has considerably modified patient morbidity and mortality.

Secondly, most of the above findings come from studies conducted in the U.S., where waiting time before receiving kidney transplantation and mortality of wait-listed on-dialysis patients are largely different from other countries (19, 20). Only a few reports have studied the survival of ESRD patients in Europe; one population-based study in Scotland (10, 12) and two single-center studies in Sweden (9) and Germany (8).

Finally, selection criteria for potential transplant recipients diverge from one country to another and even from one center to another. A recent European comparison of access to waiting lists showed that, adjusted for age, gender, year of starting RRT, and co-morbid conditions, the relative risk of receiving a transplant ranged from 0.23 for Lombardy to 3.86 for Norway (21). This difference is certainly a sign of considerable geographic variation in

transplant indications. In contrast to U.S., Scotland and other countries (22-28), access to renal transplantation in NEPHROLOR is exclusively associated with age, and medical factors, except for one variable: medical follow-up in the department performing transplantation (29).

For all of the above reasons, even the methods used by other studies may not be applicable to French data.

This population-based study conducted within the NEPHROLOR network was designed to ascertain: *i*) whether survival of transplant recipients exceeds that of patients on dialysis; and *ii*) whether transplantation offers a survival advantage over dialysis in older patients (age  $\geq$  60 years).

## **Materials and Methods**

### Organization of care for chronic kidney disease in Lorraine region

The NEPHROLOR network of care was set up in 2002, combining the 9 public, 2 private not-for-profit and 2 private for-profit facilities operating dialysis units in Lorraine. In Lorraine, as in most French regions, renal transplantation is performed within the University nephrology department which is the only transplant center of the region. In France, the rules regarding organ allocation are established by the *Agence de la Biomédecine* (30).

### Study population

The crude incidence of ESRD in Lorraine was 149.5 per million inhabitants in 2006, 68.2% of the patients were older than 65 years old. For the present study, we included all adult patients living in Lorraine and starting RRT (dialysis or pre-emptive transplantation) between July 1, 1997 and June 30, 2003. Patients older than 80 years on their first day of RRT were not included in the study. Using these criteria, 1495 patients were included and followed to death or last visit or December 31, 2005.

In order to identify all patients placed on the waiting list and transplanted, the list of patients registered on the French national waiting list was extracted from the CRISTAL database of the *Agence de la Biomédecine*; the list of transplanted patients was extracted from the database of the kidney transplantation unit.

### Data collection

For each inclusion of a new patient in the NEPHROLOR database, a standardized form is prospectively filled out when starting RRT (1, 23). Three categories of variables possibly related to registration on the waiting list and to survival were studied.

The first included social and demographic data: age and gender. In France, legal regulations prohibit considering ethnic differences in the French ESRD registry and descriptions about income or education were not available (1).

The second category comprised clinical and biological data at first RRT: existence of diabetes, cardiovascular disease (coronary artery disease, peripheral vascular disease, congestive heart failure and cerebrovascular disease), respiratory disease, hepatic disease, psychiatric disorder (severe depression or other psychiatric disorder) and past history of malignancy. Patients who were confined to a wheelchair or were bedridden were considered to have physical impairment of ambulation. Body Mass Index (BMI) was calculated according to the formula weight (kg) / square of height (m) and categorized in <20, 20-24.99,  $\geq 25$  and serum albumin in <3 g/dl, 3-3.49,  $\geq 3.5$ .

The third category included data related to medical follow up in the NEPHROLOR network: date of first RRT, urgent versus planned first dialysis session, date of registration on the waiting list for registered patients and date of transplantation for transplanted patients. We also took into account the effect of a medical follow-up in the unit performing transplantation versus 12 other facilities without transplantation activity.



### Statistical analyses

Death was the clinical endpoint. Patient survival was assessed from the date of first RRT until death, end of study (December 2005), or last follow-up available. Univariate Cox survival analyses were performed to search for correlations between survival and initial demographic, clinical and biological variables, and follow-up data. Kidney transplantation was modelled as a time-dependent covariate. Subsequently, multivariate Cox proportional hazards models were constructed using variables with a p-value less than 0.2 in the univariate analyses. Results are reported as hazard ratios with 95% CI and p-values. Statistical significance was identified by a p-value less than 0.05.

As patients registered on the waiting list are younger and healthier than non-registered on-dialysis patients, a propensity score (PS) (29) was estimated to limit selection bias. This score was defined as the conditional probability of being registered on the kidney transplant waiting list, based on the subject's characteristics (demographic, clinical, biological and follow-up data). Two patients with the same PS could have different values for specific covariates but they had the same chance to be wait-listed. The PS was estimated using a multivariate logistic regression, modeling registration on the list as the dependent variable and the patient's characteristics as the independent covariates. The patients were then classified to subgroups by PS Tertile and the balance of covariates between registered and non-registered patients of these subgroups was verified. Multivariate Cox analyses stratified by PS tertiles were then performed.

Finally, survival advantage of transplantation in two groups of subjects, younger patients (<60 years) and older patients ( $\geq 60$  years), was studied by using univariate and multivariate Cox analyses.

Survival curves were generated using the Kaplan-Meier method. The differences in proportions and means were tested by  $\chi^2$  and t test respectively (or non-parametric tests when necessary). Statistical analyses were performed with SAS software (version 9.1; SAS Institute Inc, Cary, NC).

## **Results**

### *Patients' characteristics*

During the study period, 1495 adult patients aged 80 years or younger started RRT in the NEPHROLOR network. Their mean age was  $62.5 \pm 14.3$  years. By the end of December 2005, 834 of them (55.8%) have died. No patient was lost to follow-up. Among 1495 patients, 369 (24.7%) were listed for a first transplant and 334 (22.3%) underwent renal transplantation, mostly with deceased donors (16 living donors). The mean delay between registration on the waiting list and transplantation was 9.0 months (median 6.6 months). Ten wait-listed patients and 22 transplanted patients died during the study period.

Among the 1495 patients, 501 (33.5%) were younger than 60 years old. Three hundred and six of them (61.1%) were registered on the waiting list and 280 (55.9%) underwent transplantation (16 living donors) with a mean delay of 9.5 months between registration on the waiting list and transplantation (median 7.2). One hundred and twenty-nine of them (25.7%) died during the study period (9 on the waiting list, 15 after transplantation).

Nine hundred and ninety-four patients (66.5%) were aged 60 years or older. Among them, 63 (6.3%) were put on the waiting list and 54 (5.4%) received a transplant. The mean delay between registration on the list and transplantation was 6.6 months (median 4.4). Of the 994 elderly patients, 705 (70.9%) died during the study period (1 on the waiting list, 7 after transplantation).

Among transplant recipients, 3 patients died during the first month following transplantation, 7 patients between 31 and 365 days after grafting and 12 others beyond 365 days. In the transplant group 36.4% of deaths were due to infection, 27.3% to malignancy and 28.2% to cardiac disease, while in the dialysis group 27.9% of deaths were due to cardiac disease, 16.3% to vascular disease, 11.8% to infection, 10.6% to malignancy and 10.4% to cachexia.

Table 1 presents the characteristics of the whole population at first RRT and a comparison of younger patients (< 60 years) with older ones ( $\geq$  60 years). Except for physical impairment and psychiatric disorder, all co-morbidities were more frequently observed in patients  $\geq$  60 years. Serum albumin level was higher in patients < 60 years while BMI was lower.

Except for medical follow-up in the nephrology department performing transplantation, non-medical characteristics of patients < 60 years were not significantly different from those  $\geq$  60 years. We also looked at the calendar period of the first RRT, which was not significantly different between age subgroups. Patients younger than 60 years were more likely to have a planned first dialysis session.

Table 2 shows the baseline characteristics of registered and non-registered patients, within tertile of PS for registration on the list. Except for the highest tertile of PS, patients registered on the list differed little from non-registered ones within each tertile of PS. Within the highest tertile, the registered patients were younger than non-registered ones and were less likely to have cardiovascular disease and diabetes. The blood albumin level was higher while BMI was lower among registered patients.

### Overall survival analysis

Table 3 shows the factors associated with mortality. In univariate analyses, all co-morbidities, older age, low serum albumin level and urgent first dialysis session were significantly associated with higher risk of death. Compared with transplant recipients, patients on dialysis had an increased risk of death. Gender and calendar period of the first RRT were not significantly associated with mortality.

In multivariate Cox analysis, except for respiratory disease, all co-morbidities were associated with higher death risk. Patients having old age, low serum albumin level and urgent first dialysis session were more likely to die. Transplantation was also independently associated with mortality. In other words, after adjusting for age, co-morbidities, BMI and serum albumin level, the relative risk of death for patients on dialysis compared to transplant recipients was 4.6 (95% CI 2.9-7.2). Likelihood of death was higher for patients with missing BMI data than those with BMI  $\geq 25$ .

As shown in table 3, there was not a notable difference between the results of survival analysis stratified by PS and the results of multivariate Cox model.

#### Survival analysis by age subgroups

The survival curves of dialysis and transplant recipients are shown in Figure 1. The 3-year survival rates of dialysis and transplanted patients <60 years old were 63% and 98% respectively. The 3-year survival rates of dialysis and transplanted patients aged 60 years or more were 42% and 94% respectively.

Table 4 presents the factors associated with mortality in patients < 60 years old. In univariate analyses, all co-morbidities, low serum albumin level and urgent first dialysis session were associated with a significant increase in the risk of death. The relative risk of death was higher in dialysis patients compared to transplant recipients. In multivariate analysis, diabetes, past

history of malignancy, respiratory disease, physical impairment and psychiatric disorder were independently associated with risk of death, while cardiovascular disease and urgent first dialysis session were not. The relative risk of death for dialysis patients compared to transplant recipients was 4.5 (95% CI 2.5-8.1). Patients with missing BMI data were 2.7 times more likely to die compared to those having BMI  $\geq$  25.

Table 5 shows the covariates associated with risk of death in the subgroup of patients  $\geq$  60 years old. In univariate analyses, except for past history of malignancy, all co-morbidities were associated with increased likelihood of death. Low serum albumin level and urgent first dialysis session were also associated with high relative risk of death. Compared to transplant recipients, patients on dialysis were more likely to die. In multivariate analysis, cardiovascular disease, diabetes, past history of malignancy, physical impairment, psychiatric disorder, low serum albumin level and urgent first dialysis session were independently associated with increased relative risk of death. Patients with missing BMI data were more likely to die compared to those having BMI  $\geq$  25. Compared to transplant recipients, the relative risk of mortality among patients on dialysis was 4.6 (95% CI, 2.2-9.7). Regardless of age subgroup, neither gender nor calendar period of the first RRT was associated with relative risk of mortality.

## **Discussion**

Our 9-year population-based study shows a survival advantage of transplantation over dialysis, in Lorraine, after adjusting for age, comorbidities, serum albumin and BMI levels. The analyses using the PS of registration on the list, which allowed better control of selection bias, confirmed these findings. Moreover, the beneficial effect of transplantation persisted in older patients ( $\geq$  60 years old).

We used a prospective cohort database which involved 100% of Lorraine inhabitants starting RRT in the NEPHROLOR network, and two independent databases to identify patients registered on the waiting list and patients transplanted. No patient was lost to follow up in our study. Therefore, our data can be assumed to be highly reliable and complete.

Our findings confirm previous reports. In the present study, the transplant recipients had 78% lower RR of death compared to the dialysis patients. These results are similar to the 64 to 75% lower RR of death, observed in the US, Canada, Germany, Sweden, Australia and Scotland (4-10). These studies compared the survival of transplant recipients with dialysis wait-listed patients. While the present study compared transplanted patients with the general dialysis population, and because of a selection bias, mortality of general dialysis patients was higher than dialysis patients waiting on the list. Direct comparison of international results is therefore not feasible. However, in contrast with previous reports from the U.S., Canada, Australia and Scotland (4, 6, 7, 12), our data enabled taking into account all the major comorbidities, BMI and serum albumin level.

The methodologies and statistical analyses used in early studies comparing survival of transplant recipients with dialysis patients were not appropriate. No account was taken of the selection bias of patients registered on the waiting list or for time-to-treatment bias (4). Wolfe et al. (4) suggested a method to reduce these biases. They studied the patients registered on the waiting list, compared transplant recipients with wait-listed dialysis patients and showed a survival advantage of transplantation over dialysis. Several studies, using the same method, demonstrated that survival of transplant recipients exceeds survival of dialysis patients. However, this method of comparison can not remove the selection bias completely. As showed by the same studies, the proportion of wait-listed patients who undergo transplantation varies between 46% in Australia and New Zealand (7), 50% in the U.S. (4, 6),

62% in Ontario (5) and 63% in Scotland (10). Two European single-center reports showed that 47% (8) and 70% (9) of the registered patients underwent transplantation. The patients who received a transplant were younger and had fewer comorbidities compared to wait-listed dialysis patients. These results confirm that, even if the subgroup of the transplant candidates is more homogenous than the total population of patients treated for ESRD, the choice of transplant recipients leads to a second selection among patients registered on the waiting list.

The present study demonstrates that the practice patterns of NEPHROLOR health professionals are very different from other centers. In Lorraine 24.7% of the patients were put on the waiting list (versus 38% in Scotland (10) or 50% in Australia (7)) but 90% of the wait-listed patients underwent transplantation (versus 63% in Scotland (10) or 46% in Australia (7)). These results suggest that the selection criteria of the potential transplant recipients are more restrictive in Lorraine. But unlike the above studies, access to transplantation after registration on the list in Lorraine was not limited by age or comorbidities. It was associated with blood group, immunization degree and one non-medical factor: medical follow-up at the nephrology unit performing transplantation (data not showed here). Furthermore, the mean time on the waiting list before receiving a transplant in Lorraine was substantially shorter than in other countries, 9.3 months in Lorraine versus 19.5 months in Australia (7). For all of the above reasons we could not apply the statistical method suggested by Wolfe et al (4) to evaluate the survival advantage of transplantation over dialysis in Lorraine. We studied the survival of all patients beginning RRT. However, to reduce the selection bias of transplant candidates, the PS of registration on the list was estimated and the survival analyses were stratified by PS tertiles. As previously demonstrated (31, 32), analyses stratified by the PS tertiles yield results not different from the conventional multivariate Cox model method.

After registration on the list, 86% of patients  $\geq 60$  years old underwent transplantation in Lorraine. This proportion was 39% in Australia (16) and Scotland (12). This study confirms

that transplantation is beneficial for older patients. After adjusting for co-morbidities, serum albumin and BMI, elderly transplant recipients had a 74% lower risk of death compared with patients on dialysis. The similar results were reported by Johnson et al (16) in Australia; 76% decrease in mortality risk for transplanted patients (> 60 years old) compared to those on the waiting list. While Rao et al (17) showed that elderly recipients (> 70 years old) had a 41% lower risk of death compared to wait-listed candidates. This difference could be due to differences in study design. These findings are especially important given the growing number of elderly patients requiring RRT worldwide. Today, as both RRT patients and cadaveric kidney donors are getting older and older, more and more RRT elderly in good condition could benefit from kidney transplantation. The mean delay between registration on the list and transplantation was significantly longer in patients < 60 years old compared to older ones, 9.8 and 6.6 months respectively ( $p=0.0044$ ). This probably reflects the more expanded donor-recipient matching criteria used for older recipients.

Our study has other limitations. Although data were gathered prospectively, the study design was retrospective. The PS was estimated using measured data and it cannot control for unmeasured or imperfectly measured variables. Therefore, residual bias cannot be excluded (33). Another bias in this intention-to-treat analysis may exist; transplant recipients did not drop from the analysis and contributed to the survival on transplantation even if the transplantation failed.

In conclusion, the present study demonstrated the survival advantage of transplantation over dialysis in the NEPHROLOR network. The survival benefit of transplantation was evident regardless of age and after taking into account for co-morbidities and medical conditions. These results should encourage nephrologists to extend their selection criteria to older patients with good medical condition. Age per se should not constitute a barrier against registration on the list and elderly patients should have broader access to transplantation. However, with the



current scarcity of organs, it is sometimes difficult to justify the use of a donor kidney for elderly patients. Old-for-old' renal transplantation could be an effective approach to expanding the donor pool while maximizing graft survival in older recipients (34, 35).

## References

1. Couchoud C, Stengel B, Landais P, et al. The renal epidemiology and information network (REIN): a new registry for end-stage renal disease in France. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 (2): 411.
2. Burton PR, Walls J. Selection-adjusted comparison of life-expectancy of patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis, haemodialysis, and renal transplantation. *Lancet* 1987; 1 (8542): 1115.
3. Mazzuchi N, Gonzalez-Martinez F, Carbonell E, Curi L, Fernandez-Cean J, Orihuela S. Comparison of survival for haemodialysis patients vs renal transplant recipients treated in Uruguay. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (12): 2849.
4. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341 (23): 1725.
5. Rabbat CG, Thorpe KE, Russell JD, Churchill DN. Comparison of mortality risk for dialysis patients and cadaveric first renal transplant recipients in Ontario, Canada. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11 (5): 917.
6. Port FK, Wolfe RA, Mauger EA, Berling DP, Jiang K. Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients. *Jama* 1993; 270 (11): 1339.

7. McDonald SP, Russ GR. Survival of recipients of cadaveric kidney transplants compared with those receiving dialysis treatment in Australia and New Zealand, 1991-2001. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (12): 2212.
8. Schnuelle P, Lorenz D, Trede M, Van Der Woude FJ. Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9 (11): 2135.
9. Medin C, Elinder CG, Hylander B, Blom B, Wilczek H. Survival of patients who have been on a waiting list for renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (5): 701.
10. Oniscu GC, Brown H, Forsythe JL. Impact of cadaveric renal transplantation on survival in patients listed for transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 (6): 1859.
11. Meier-Kriesche HU, Schold JD. The impact of pretransplant dialysis on outcomes in renal transplantation. *Semin Dial* 2005; 18 (6): 499.
12. Oniscu GC, Brown H, Forsythe JL. How great is the survival advantage of transplantation over dialysis in elderly patients? *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (4): 945.
13. Oniscu GC, Brown H, Forsythe JL. How old is old for transplantation? *Am J Transplant* 2004; 4 (12): 2067.
14. Macrae J, Friedman AL, Friedman EA, Eggers P. Live and deceased donor kidney transplantation in patients aged 75 years and older in the United States. *Int Urol Nephrol* 2005; 37 (3): 641.

15. Fabrizii V, Winkelmayr WC, Klauser R, et al. Patient and graft survival in older kidney transplant recipients: does age matter? *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 (4): 1052.
16. Johnson DW, Herzig K, Purdie D, et al. A comparison of the effects of dialysis and renal transplantation on the survival of older uremic patients. *Transplantation* 2000; 69 (5): 794.
17. Rao PS, Merion RM, Ashby VB, Port FK, Wolfe RA, Kayler LK. Renal transplantation in elderly patients older than 70 years of age: results from the Scientific Registry of Transplant Recipients. *Transplantation* 2007; 83 (8): 1069.
18. Hutchinson TA, Thomas DC, Lemieux JC, Harvey CE. Prognostically controlled comparison of dialysis and renal transplantation. *Kidney Int* 1984; 26 (1): 44.
19. Marcelli D, Stannard D, Conte F, Held PJ, Locatelli F, Port FK. ESRD patient mortality with adjustment for comorbid conditions in Lombardy (Italy) versus the United States. *Kidney Int* 1996; 50 (3): 1013.
20. Held PJ, Brunner F, Odaka M, Garcia JR, Port FK, Gaylin DS. Five-year survival for end-stage renal disease patients in the United States, Europe, and Japan, 1982 to 1987. *Am J Kidney Dis* 1990; 15 (5): 451.
21. Stel VS, van Dijk PC, van Manen JG, et al. Prevalence of co-morbidity in different European RRT populations and its effect on access to renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 (12): 2803.
22. Oniscu GC, Schalkwijk AA, Johnson RJ, Brown H, Forsythe JL. Equity of access to renal transplant waiting list and renal transplantation in Scotland: cohort study. *Bmj* 2003; 327 (7426): 1261.

23. Kessler M, Frimat L, Panescu V, Briancon S. Impact of nephrology referral on early and midterm outcomes in ESRD: EPidemiologie de l'Insuffisance RENale chronique terminale en Lorraine (EPIREL): results of a 2-year, prospective, community-based study. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (3): 474.
24. Garg PP, Frick KD, Diener-West M, Powe NR. Effect of the ownership of dialysis facilities on patients' survival and referral for transplantation. *N Engl J Med* 1999; 341 (22): 1653.
25. Cass A, Cunningham J, Snelling P, Ayanian JZ. Late referral to a nephrologist reduces access to renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (5): 1043.
26. Winkelmayr WC, Glynn RJ, Levin R, Mittleman MA, Pliskin JS, Avorn J. Late nephrologist referral and access to renal transplantation. *Transplantation* 2002; 73 (12): 1918.
27. Gaylin DS, Held PJ, Port FK, et al. The impact of comorbid and sociodemographic factors on access to renal transplantation. *Jama* 1993; 269 (5): 603.
28. Sequist TD, Narva AS, Stiles SK, Karp SK, Cass A, Ayanian JZ. Access to renal transplantation among American Indians and Hispanics. *Am J Kidney Dis* 2004; 44 (2): 344.
29. Bayat S, Frimat L, Thilly N, Loos C, Briancon S, Kessler M. Medical and non-medical determinants of access to renal transplant waiting list in a French community-based network of care. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 (10): 2900.
30. Kessler M, Virion JM, Hachicha M, et al. Effect of the shipment of cadaveric renal allografts on allograft survival. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23 (3): 1054.

31. Shah BR, Laupacis A, Hux JE, Austin PC. Propensity score methods gave similar results to traditional regression modeling in observational studies: a systematic review. *J Clin Epidemiol* 2005; 58 (6): 550.
32. Sturmer T, Joshi M, Glynn RJ, Avorn J, Rothman KJ, Schneeweiss S. A review of the application of propensity score methods yielded increasing use, advantages in specific settings, but not substantially different estimates compared with conventional multivariable methods. *J Clin Epidemiol* 2006; 59 (5): 437.
33. Rosenbaum PR RD. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika* 1983; 70: 41.
34. Heldal K, Leivestad T, Hartmann A, Svendsen MV, Lien BH, Midtvedt K. Kidney transplantation in the elderly--the Norwegian experience. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23 (3): 1026.
35. Arns W, Citterio F, Campistol JM. 'Old-for-old'--new strategies for renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (2): 336.

Table1. Comparison of characteristics of younger (&lt; 60 years) with older (≥ 60 years old) patients

Characteristics	Total	Age < 60 years	Age ≥ 60 years	p value
	n=1495	n =501	n =994	
<b>Comorbidity (%)</b>				
Cardiovascular disease	546 (36.5)	96 (19.2)	450 (45.3)	< 0.0001
Diabetes	510 (34.1)	107 (21.4)	403 (40.5)	< 0.0001
Past history of malignancy	175 (11.7)	36 (7.2)	139 (14.0)	0.0001
Respiratory disease	134 (9.0)	14 (2.8)	120 (12.1)	< 0.0001
Physical impairment	221 (14.8)	64 (12.8)	157 (15.8)	0.1204
Psychiatric disorder	65 (4.3)	22 (4.4)	43 (4.3)	0.9534
<b>Body Mass Index (%)</b>				< 0.0001
< 20 kg/m <sup>2</sup>	112 (7.5)	55 (11.1)	57 (5.7)	
20 – 24.99	367 (24.5)	145 (28.9)	222 (22.3)	
≥ 25	591 (39.5)	177 (35.3)	414 (41.6)	
missing	425 (28.4)	124 (24.7)	301 (30.3)	
<b>Serum albumin (%)</b>				0.0005
< 3 g/dl	234 (15.6)	58 (11.6)	176 (17.7)	
3 – 3.49	250 (16.7)	73 (14.6)	177 (17.8)	
≥ 3.5	465 (31.1)	184 (36.7)	281 (28.3)	
missing	546 (36.5)	186 (37.1)	360 (36.2)	
<b>Gender (%)</b>				
Male	877 (58.7)	308 (61.5)	569 (57.2)	0.1166
<b>Distance from the unit performing transplantation (%)</b>				0.4839
0-50 km	395 (27.4)	141 (29.1)	254 (26.5)	
50-100 km	757 (52.5)	252 (52.1)	505 (52.7)	
> 100 km	290 (20.1)	91 (18.8)	199 (20.8)	
<b>Ownership of the facility (%)</b>				0.3019
Private	107 (7.2)	31 (6.2)	76 (7.7)	
Public	1388 (92.8)	470 (93.8)	918 (92.3)	
<b>Medical follow-up in the unit performing transplantation (%)</b>				<0.0001
Yes	566 (37.9)	229 (45.7)	337 (33.9)	
No	929 (62.1)	272 (54.3)	657 (66.1)	
<b>First dialysis session (%)</b>				<0.0001
Non urgent	880 (59.5)	331(66.9)	549 (55.8)	
Urgent	599 (40.5)	164 (33.1)	435 (44.2)	

Table2. Baseline characteristics of patients within tertile of propensity score for registration on the waiting list.

Characteristics	Lowest Tertile		Intermediate Tertile		Highest Tertile	
	Registered n=7	Non registered n=483	Registered n=41	Non registered n=460	Registered n=321	Non registered n=183
<b>Male %</b>	71.4	60.2	68.3	55.9	58.3	59.6
<b>Age at first RRT (mean±SD)</b>	69.8 ± 3.6	72.3 ± 4.3	62.2 ± 7.3‡	69.2 ± 8.1‡	44.0 ± 12.4‡	52.3 ± 10.1‡
<b>Comorbidity (%)</b>						
Cardiovascular disease	28.6*	69.7*	34.1	30.2	7.8*	16.9*
Diabetes	28.6	59.4	41.5	30.0	9.0*	20.2*
Past history of malignancy	28.6	21.7	9.8	7.8	4.0	8.2
Respiratory disease	14.3	21.3	7.3	4.1	0.9	2.7
Physical impairment	14.3	27.3	9.8	9.8	7.2	8.7
Psychiatric disorder	14.3	8.9	2.4	2.6	0.9	20.7
<b>Body Mass Index (mean±SD)</b>	27.4 ± 5.7	27.0 ± 5.7	26.4 ± 4.9	25.4 ± 5.9	24.9 ± 4.9*	27.4 ± 7.4*
<b>Serum albumin (mean±SD)</b>	28.0 ± 9.8	32.5 ± 6.4	35.4 ± 4.0	33.7 ± 6.3	36.7 ± 7.1‡	32.8 ± 7.6‡
<b>Urgent First dialysis session (%)</b>	71.4	55.9	37.5	39.4	24.7	30.4

\*p values as follows: lowest tertile and age at first RRT, 0.0332; highest tertile and cardiovascular disease, 0.0017; highest tertile and diabetes 0.0003; highest tertile and body mass index 0.0005

‡ p <0.0001

Table3. Relative risk of death in univariate Cos analyses, multivariate Cox analysis and multivariate Cox model stratified by PS (1495 patients).

Characteristics	Univariate Cox analyses		Multivariate Cox analysis		Multivariate Cox analysis stratified by PS	
	RR (95% CI)	p value	RR (95% CI)	p value	RR (95% CI)	p value
<b>Gender</b>						
Male	1					
Female	1.08 (0.9-1.2)	0.2416				
<b>Age at registration</b>						
18 - 44	1		1		1	
45 – 54	2.19 (1.4 - 3.4)	0.0004	1.65 (1.1 – 2.6)	0.0276	1.59 (1.0 – 2.5)	0.0436
55 – 64	3.77 (2.6 - 5.5)	<0.0001	2.24 (1.5 – 3.3)	<0.0001	1.98 (1.3 – 3.1)	0.0023
≥ 65 years	8.15 (5.7 – 11.6)	<0.0001	4.00 (2.5 – 7.8)	<0.0001	3.29 (2.0 – 5.5)	<0.0001
<b>Comorbidity</b>						
<b>Cardiovascular disease</b>						
No	1		1		1	
Yes	1.90 (1.6-2.2)	<0.0001	1.33 (1.1 – 1.5)	0.0004	1.29 (1.1 – 1.5)	0.0057
<b>Diabetes</b>						
No	1		1		1	
Yes	1.88 (1.6 – 2.1)	<0.0001	1.38 (1.2 – 1.6)	<0.0001	1.35 (1.1 – 1.6)	0.0005
<b>Past history of malignancy</b>						
No	1		1		1	
Yes	1.48 (1.2 - 1.8)	0.0001	1.26 (1.0 – 1.5)	0.0251	1.27 (1.0 – 1.6)	0.0371
<b>Respiratory disease</b>						
No	1					
Yes	1.80 (1.5 - 2.2)	<0.0001				
<b>Physical impairment</b>						
No	1		1		1	
Yes	1.63 (1.4 -1.9)	<0.0001	1.42 (1.2 – 1.7)	0.0002	1.40 (1.2 – 1.7)	0.0006
<b>Psychiatric disorder</b>						
No	1		1		1	
Yes	1.90 (1.4 - 2.5)	<0.0001	1.95 (1.5 -2.6)	<0.0001	1.89 (1.4 – 2.6)	<0.0001
<b>Body Mass Index kg/m<sup>2</sup></b>						
≥ 25	1		1		1	
20 – 24.99	0.90 (0.7 - 1.1)	0.2488	1.25 (1.0 – 1.5)	0.0203	1.24 (1.0 – 1.5)	0.0246
< 20	0.94 (0.7 – 1.2)	0.6856	1.29 (1.0 – 1.7)	0.0828	1.25 (0.9 – 1.7)	0.1368
missing	1.48 (1.3 - 1.7)	<0.0001	2.48 (2.0 -3.0)	<0.0001	2.43 (2.0 – 3.0)	<0.0001
<b>Serum albumin g/dl</b>						
≥ 3.5	1		1		1	
3 – 3.49	1.63 (1.3 - 2.0)	<0.0001	1.38 (1.1 – 1.7)	0.0026	1.36 (1.1 – 1.7)	0.0040
< 3	2.05 (1.7 – 2.5)	<0.0001	1.35 (1.1 – 1.7)	0.0062	1.34 (1.1 – 1.7)	0.0071
missing	1.30 (1.1 - 1.5)	0.0032	0.88 (0.7 – 1.1)	0.2158	0.88 (0.7 – 1.1)	0.2131
<b>Transplantation</b>						
Yes	1		1		1	
No	11.67 (7.6-17.9)	<0.0001	4.59 (2.9 -7.2)	<0.0001	4.68 (2.9 – 7.5)	<0.0001
<b>First dialysis session</b>						
Non urgent	1		1		1	
Urgent	1.85 (1.6 – 2.1)	<0.0001	1.42 (1.2 – 1.6)	<0.0001	1.42 (1.2 – 1.6)	<0.0001



Table4. Relative risk of death in univariate and multivariate Cox models (patients < 60 years old n=501).

Characteristics	Univariate Cox analyses		Multivariate Cox analysis	
	RR (95% CI)	p value	RR (95% CI)	p value
<b>Gender</b>				
Male	1			
Female	1.04 (0.7 - 1.5)	0.8244		
<b>Comorbidity</b>				
Cardiovascular disease				
No	1			
Yes	2.20 (1.6 - 3.2)	<0.0001		
Diabetes				
No	1		1	
Yes	3.04 (2.1 - 4.3)	<0.0001	2.08 (1.4 - 3.1)	0.0003
Past history of malignancy				
No	1		1	
Yes	2.40 (1.4 - 4.1)	0.0016	3.50 (1.9 - 6.4)	<0.0001
Respiratory disease				
No	1			
Yes	3.76 (2.0 - 7.2)	<0.0001	4.11 (2.1 - 8.2)	<0.0001
Physical impairment				
No	1		1	
Yes	2.11 (1.4 - 3.2)	0.0004	1.86 (1.2 - 2.9)	0.0071
Psychiatric disorder				
No	1		1	
Yes	2.95 (1.7 - 5.2)	0.0002	2.51 (1.3 - 4.7)	0.0037
<b>Body Mass Index kg/m<sup>2</sup></b>				
≥ 25	1		1	
20 - 24.99	0.66 (0.4 - 1.1)	0.0864	1.05 (0.6 - 1.7)	0.8561
< 20	1.04 (0.6 - 1.8)	0.9016	1.13 (0.6 - 2.1)	0.6967
missing	1.10 (0.7 - 1.7)	0.6504	2.69 (1.4 - 5.0)	0.0021
<b>Serum albumin g/dl</b>				
≥ 3.5	1		1	
3 - 3.49	1.83 (1.1 - 3.1)	0.0243	1.50 (0.9 - 2.6)	0.1415
< 3	2.83 (1.7 - 4.7)	<0.0001	1.71 (1.0 - 2.9)	0.0500
missing	1.26 (0.8 - 2.0)	0.3065	0.78 (0.4 - 1.4)	0.4282
<b>Transplantation</b>				
Yes	1		1	
No	7.35 (4.2 - 12.9)	<0.0001	4.47 (2.5 - 8.1)	<0.0001
<b>First dialysis session</b>				
Non urgent	1			
Urgent	1.97 (1.4 - 2.8)	0.0002		

Table5. Relative risk of death in univariate and multivariate Cox models (patients  $\geq 60$  years old n=994).

Characteristics	Univariate Cox analyses		Multivariate Cox analysis	
	RR (95% CI)	p value	RR (95% CI)	p value
<b>Gender</b>				
Male	1			
Female	1.06 (0.9-1.2)	0.4218		
<b>Comorbidity</b>				
<b>Cardiovascular disease</b>				
No	1		1	
Yes	1.33 (1.1 - 1.5)	0.0002	1.38 (1.2 – 1.6)	0.0002
<b>Diabetes</b>				
No	1		1	
Yes	1.35 (1.2 – 1.6)	<0.0001	1.32 (1.1 – 1.5)	0.0006
<b>Past history of malignancy</b>				
No	1			
Yes	1.09 (0.9 - 1.3)	0.4273		
<b>Respiratory disease</b>				
No	1			
Yes	1.22 (1.0 – 1.5)	0.0764		
<b>Physical impairment</b>				
No	1		1	
Yes	1.47 (1.2 - 1.8)	<0.0001	1.34 (1.1 – 1.6)	0.0065
<b>Psychiatric disorder</b>				
No	1		1	
Yes	1.84 (1.3 - 2.5)	0.0002	1.79 (1.3 - 2.5)	0.0005
<b>Body Mass Index kg/m<sup>2</sup></b>				
$\geq 25$	1		1	
20 – 24.99	1.12 (0.9 - 1.4)	0.2803	1.36 (1.1 – 1.7)	0.0031
< 20	1.22 (0.9 – 1.7)	0.2443	1.20 (0.9 – 1.7)	0.2791
missing	1.67 (1.4 – 2.0)	<0.0001	2.55 (2.0 - 3.2)	<0.0001
<b>Serum albumin g/dl</b>				
$\geq 3.5$	1		1	
3 – 3.49	1.40 (1.1 – 1.8)	0.0031	1.31 (1.0 – 1.6)	0.0210
< 3	1.65 (1.3 – 2.1)	<0.0001	1.27 (1.0 – 1.6)	0.0451
missing	1.22 (1.0 - 1.5)	0.0399	0.85 (0.7 – 1.1)	0.1551
<b>Transplantation</b>				
Yes	1		1	
No	5.99 (2.8 - 12.6)	<0.0001	4.58 (2.2 - 9.7)	<0.0001
<b>First dialysis session</b>				
Non urgent	1		1	
Urgent	1.72 (1.5 – 2.0)	<0.0001	1.49 (1.3 – 1.7)	<0.0001

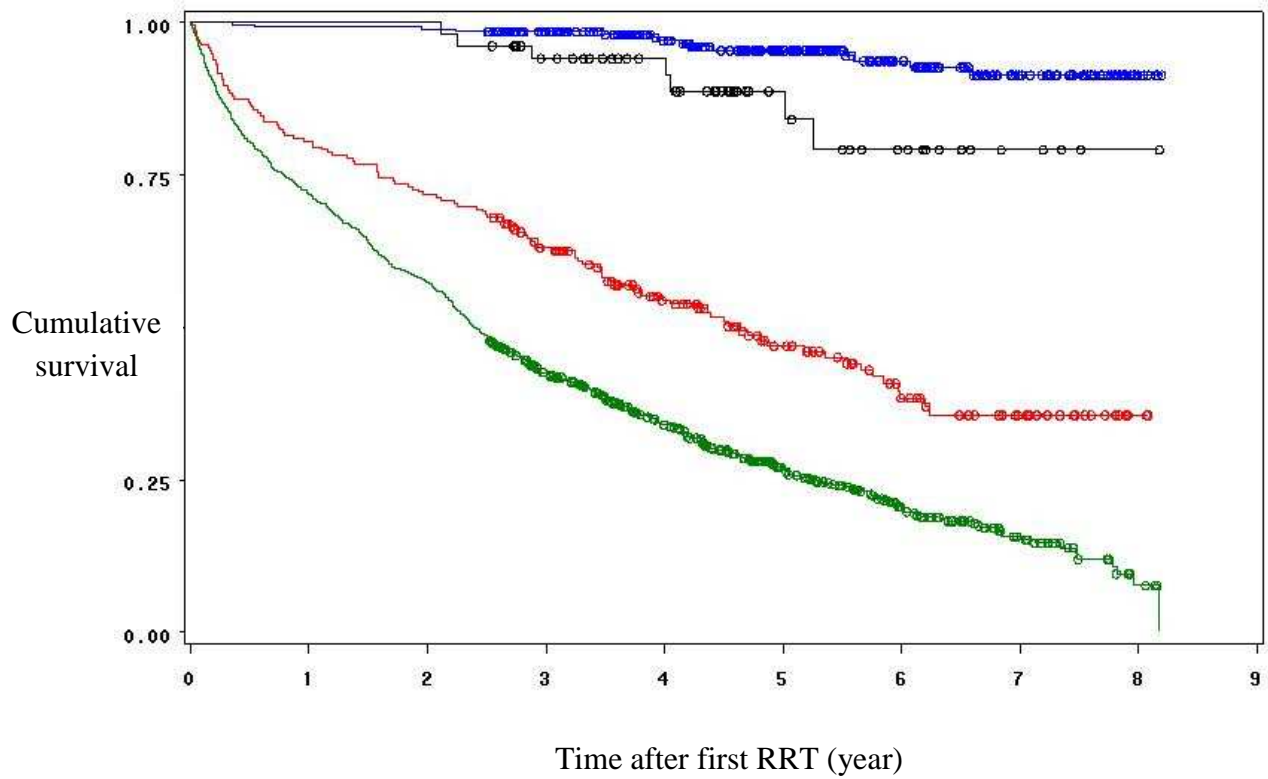


Figure 1. Kaplan-Meier graphs of patients' survival: transplant recipients aged < 60 years old (blue curve), transplant recipients aged  $\geq 60$  years old (black curve), on dialysis patients aged < 60 years old (red curve), on dialysis patients aged  $\geq 60$  years old (green curve).

**Article 2 à soumettre:**

**A comparison of Bayesian network and decision tree approaches for predicting access to renal transplant waiting list**

# **A comparison of Bayesian network and decision tree approaches for predicting access to renal transplant waiting list**

**Sahar Bayat, MD<sup>1</sup>, Marc Cuggia, MD<sup>1</sup>, Delphine Rossille, PhD<sup>1</sup>,  
Michel Kessler, MD, PhD<sup>2</sup>, Serge Briançon, MD, PhD<sup>3</sup>, Luc Frimat, MD, PhD<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>E.A 3888, Université Rennes 1, IFR 140, Rennes, France

<sup>2</sup>Service de néphrologie, hôpitaux du Brabois, Nancy, France

<sup>3</sup>EA 4003, Nancy université, France

## **Abstract**

The study compares the effectiveness of Bayesian networks versus Decision Trees for predicting access to renal transplant waiting list in a French healthcare network. The data set consisted in 809 patients starting renal replacement therapy. The data were randomly divided in a training set (90%) and a validation set (10%). Bayesian networks and CART decision tree were built on the training set. Their predictive performances were compared on the validation set. The Age variable was found to be the most important factor in both models. Both models were highly sensitive and specific: sensitivity 90.0 % (95%CI: 76.8-100), specificity 96.7% (95%CI: 92.2-100). Moreover, the models were complementary since the Bayesian network provided a global view of the variables' associations while the decision tree was more easily interpretable by physicians. These approaches provide insights on the current care process. This knowledge could be used for optimizing the healthcare process.

## **Introduction**

Incidence and prevalence of End-Stage Renal Disease (ESRD) requiring Renal Replacement Therapy (RRT) (hemodialysis, peritoneal dialysis or kidney transplantation) keep increasing [1]. Kidney transplantation is associated with longer survival and lower long-term cost [2]. But, given the graft shortage, transplantation with a cadaveric donor kidney before start of RRT is not commonly achievable. On the other hand, not all patients are equally suited for transplantation and there is a body of evidence showing that selection criteria of the potential transplant recipient diverge from one centre to another [3]. Ideally, placement on the waiting list should be solely based on medical factors in accordance with medical guidelines. However, previous studies showed that Blacks, Hispanics, women and elderly people are less likely to receive a renal transplant in some countries. Moreover, distance from transplantation center and private ownership of dialysis facilities have been associated with poor access to kidney transplant waiting lists [4-6]. Previously [7, 8] we showed that access to renal transplant waiting list in NEPHROLOR, a French healthcare network, is primarily associated

with age and medical factors. The factors were identified by conventional statistical methods and Bayesian networks and both methods gave similar results [8]. Compared to conventional statistical methods, the Bayesian network is a powerful representation and visualization tool that enables experts to conceptualize the association between variables [9].

The purpose of the present study is to compare the interest and the performance of Bayesian networks and decision trees (another data mining method) for predicting registration on the renal transplant waiting list. These methods have already been used to predict recurrent maltreatment [10] or survival of liver transplant patients [11] but we have found no publication using decision trees to predict access to renal transplantation.

## **Material and method**

### ***Organisation of ESRD care in Lorraine region***

The NEPHROLOGOR healthcare network was set up in 2002 in Lorraine. It combines the public and private for-profit facilities operating dialysis units in Lorraine. In Lorraine as in most French regions, renal transplantation is performed within the University nephrology department which is the only transplant centre of the region.

### ***Study population***

Since June 1997, all adult patients living in Lorraine and starting RRT (dialysis or pre-emptive transplantation) in a NEPHROLOGOR facility have been progressively registered in a regional database [1, 4]. For the present study, we included the incident patients between July 1, 1997 and June 30, 2003. Patients with missing data were not included. In order to identify all ESRD patients living in Lorraine and placed on the waiting list, the list of patients registered on the French national waiting list between January 1, 1996 and December 31, 2004 was extracted from the CRISTAL [12] database and from the list of transplanted patients from the database of the transplantation center of Lorraine.

### ***Data collection***

For each inclusion of a new patient in the NEPHROLOGOR database, a standardized form is prospectively filled in at the initiation of RRT [1, 4]. Three categories of variables potentially related to registration in the transplant waiting list were studied.

The first category included social and demographic data: age, sex and residence at first RRT. As the oldest patient registered on the waiting list was 78 years old, we decided to exclude patients older than 80 years on the first day of RRT from statistical analysis. The distance between the patient's residence and the transplantation center was calculated in kilometers. In contrast to other countries, French legal regulations prohibit considering ethnic differences in the French ESRD registry. However, we know that, in Lorraine, almost all patients were Caucasians, with a significant proportion of natives from Italy and North Africa. In the French ESRD registry, descriptions about income or education were not available [1]. The second category included clinical, anthropometric and biological data at first RRT: existence of diabetes, cardiovascular disease (coronary artery disease, peripheral vascular disease, congestive heart failure and cerebrovascular disease), respiratory disease, hepatic disease, psychiatric disorder (severe depression or other psychiatric disorders) and past history of malignancy. Patients who were confined to a wheelchair or were bedridden were considered to have physical impairment of ambulation. Body Mass Index (BMI) was categorized in  $< 20$  kg/m<sup>2</sup>, 20-24.99,  $\geq 25$ , hemoglobin in  $< 11$  g/dl,  $\geq 11$  and serum albumin in  $< 3$  g/dl, 3-3.49,  $\geq 3.5$ . The third category included data related to medical follow up in the NEPHROLOR network: public or private ownership of nephrology facility where the first RRT was performed. We also took into account the effect of a medical follow-up in the transplantation center versus 12 other facilities without transplantation.

### ***Analysis***

The two models, Bayesian networks and decision trees, were applied and compared on the NEPHROLOR data set (809 cases). The factor to predict was the registration on the renal transplant waiting list. All the 15 variables were entered in the models. The data set was split into two independent samples. The training set, consisting in 90% of randomly selected cases of the data set (729 cases), was used to build the models. The validation set, corresponding to the 10% remaining cases (80 cases), was used to evaluate the predictive performance of the methods on an independent sample [13]. We used the Chi2 test to ensure that the characteristics of the two sets were not significantly different.

The model performance was measured on the validation set in terms of sensitivity, specificity and positive predictive values (with 95% confidence intervals). We computed the McNemar test to check if the difference between the two models was significant.

## 1. Bayesian network

Bayesian networks provide a compact factorization of a joint probability distribution over a set of random variables by exploiting the notion of conditional independence [14]. The conditional independences are represented by a graph in which each node represents a variable and the arcs represent relationships between variables. The thickness of the arc between 2 variables is proportional to the contribution of their relationship in the characterization of the network. The brightness of the square represented in a node is proportional to the contribution of this node in the characterization of the target. The Bayes' rules can be described with the following formula:

$$P(R = r|e) = \frac{P(e|R = r)P(R = r)}{P(e)}$$

Where  $P(R = r | e)$  denotes the probability that random variable  $R$  has value  $r$  given evidence  $e$ . In these models, a simple representation of a complex problem is possible.

The analyses were performed in three steps: learning step (SopLEQ method) [15], analysis of associations, inference in order to characterize registration on the waiting list (target node). The models allow us to deduce which variables are directly related with the target node. The derived Bayesian network was then used for predicting registration on the waiting list on the validation set. Bayesian network analysis was performed with BAYESIALAB Software (version 3.3; Bayesia SA).

## 2. Decision tree

In data mining and machine learning, a decision tree is a predictive model; that is, a mapping from observations about an item to conclusions about its target. In these tree structures, leaves represent classifications and branches represent conjunctions of features that lead to those classifications.

Different algorithms are available for constructing decision trees (C4.5, CHAID, CART). We chose CART method (Classification And Regression Tree). CART is a nonparametric data mining technique that generates a decision tree used to classify a dataset based on a given outcome. CART uses binary recursive partitioning to systematically search for the best variable (i.e. primary splitter) out of all possible predictors that splits the dataset into the



“purest” low-risk and high-risk groups with respect to the outcome variable [16, 17]. In addition, all possible separations (categorical variables) or cut points (continuous variables) are examined for each variable to determine which splits are the best at predicting the outcome. CART builds a decision tree consisting of parent nodes that are further split into child nodes based on the next best variable and split criteria. Splitting of the child nodes continues until no further splits maximize purity of the terminal nodes, thus resulting in an overgrown or overfit tree. In the present study the GINI criterion was used to determine the best split at each node, and the maximum tree depth (maximum number of levels below the root node) was 5. Decision tree analysis was carried out with SPSS Clementine (version 10.1).

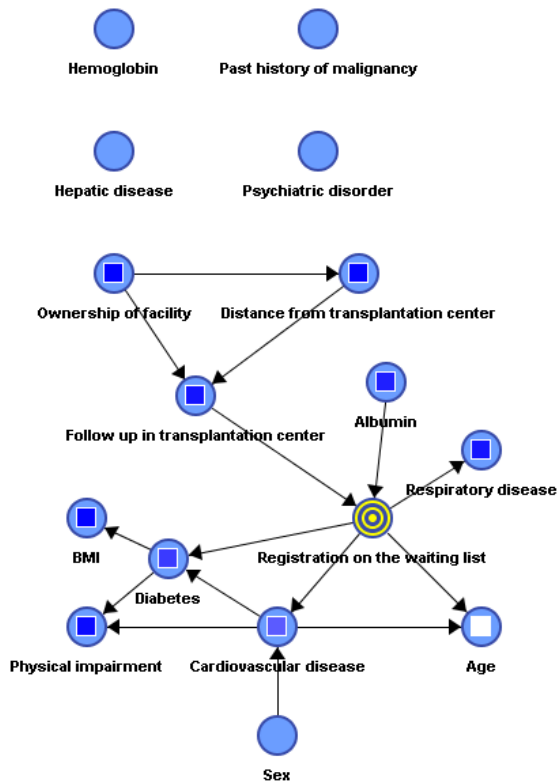
## **Results**

### ***Patients’ Characteristics***

809 patients were included in the study. Their mean age was  $62.1 \pm 14.2$  years; 482 (59.6%) were male, 358 (44.2%) had cardiovascular disease, 90 (11.1%) respiratory disease and 279 (34.5%) diabetes. One hundred and eighty five (19.5%) had physical impairment, 114 (14.1%) had a past history of malignancy, and 48 (5.9%) psychiatric disease. Two hundred and twelve (26.2%) were registered on the transplant waiting list. There was no significant difference between the characteristics of the two samples (Chi2 test).

### ***Bayesian Network Model***

We used the SopLEQ learning method to build the network on the training set (Fig. 1). The graph of the variables shows that the probability of being registered on the waiting list (target node) is directly associated with 6 variables: age, cardiovascular disease, diabetes, respiratory disease, Albumin and follow up in transplantation center. Relative contribution of the variables to characterization of the target node were as following: Age: 1.0000; Cardiovascular disease: 0.3582; Diabetes: 0.2287; Albumin: 0.1221; Respiratory disease: 0.0815; Follow up in transplantation center: 0.0749; Physical impairment: 0.0413; BMI: 0.0138; distance from transplantation center: 0.0108; ownership of facility: 0.0037. This network was evaluated on the validation set. The sensitivity, specificity and positive predictive value of the model was respectively 90.0 % (95%CI: 76.8-100), 96.7% (95%CI: 92.2-100) and 90.0% (95%CI: 76.8-100).

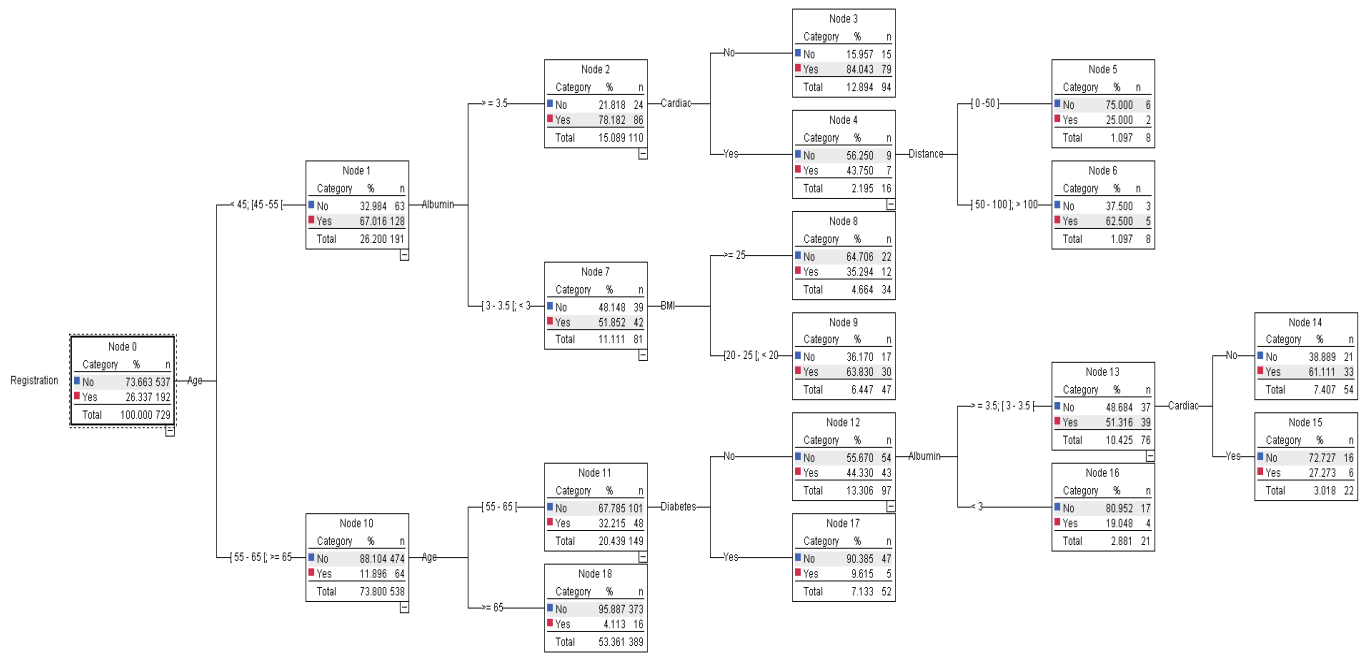


**Figure 1:** Bayesian Network

### ***Decision Tree Model***

The CART decision tree was built on the training set (Fig. 2). Age emerged as the strongest discriminating factor for predicting registration on the waiting list.

The decision tree was evaluated on the validation set to predict access to renal transplant waiting list. The sensitivity, specificity and positive predictive value of the model was respectively 90.0 % (95%CI: 76.8-100), 96.7% (95%CI: 92.2-100) and 90.0% (95%CI: 76.8-100). McNemar's test didn't show a significant difference between Bayesian model and CART. The Kappa index of concordance was 0.93.



**Figure 2: CART Decision tree**

## Discussion

The present study shows the performance of the Bayesian network and CART decision tree approaches for predicting access to renal transplant waiting list. Both models have very high predictive performances. Moreover, the models were highly concordant. Age is found to be the most important variable for predicting access to waiting list for both models. The models show however some differences in the selected discriminating factors and their relationships to the registration factor. The variables directly related to target node in Bayesian network are cardiovascular disease, diabetes, respiratory disease, Albumin and follow up in transplantation center while the variables selected by the CART analysis to discriminate patients are Albumin, cardiovascular disease, BMI, diabetes and distance from transplantation center.

Janssens et al. [18] reported that Bayesian networks outperform decision trees and are better suited to capture the complexity of the underlying decision-making process. Especially, Bayesian networks are potentially valuable to take into account the many (inter)dependencies among the variables. In this study the models had similar predictive performance. Furthermore, the Bayesian network visualizes the relationships between distance from transplantation center, ownership of facility and follow up in transplantation center. This association can be explained by the fact that the transplantation center is a public facility and the patients living near the transplantation center have been followed by, in general, in this

public unit. However, Bayesian networks may link more variables in complex, direct and indirect ways, making interpretation more problematic. For example, in our study, diabetes and cardiovascular disease are associated with the target node and with each other. They are also connected to two other variables which influence indirectly registration on the waiting list: physical impairment and BMI. In contrast, decision rules can easily be derived from decision trees and provide a simpler and more direct interpretation tool for physicians (Figure 2).

## Conclusion

The presented study, based on the French NEPHROLOR database, shows that both Bayesian networks and decision trees can be used to predict access to renal transplant waiting list with high accuracy. It was stressed out that the models are complementary. As the Bayesian network provides a global view of variables associations, the decision tree is more easily interpretable. These approaches provide insights on the current care process. This knowledge could be used for formalizing and optimizing the healthcare process.

## References

1. Couchoud, C., et al., The renal epidemiology and information network (REIN): a new registry for end-stage renal disease in France. *Nephrol Dial Transplant*, 2006. 21(2): p. 411-8.
2. Wolfe, R.A., et al., Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med*, 1999. 341(23): p. 1725-30.
3. Jeffrey, R.F., et al., Comparison of transplant listing strategy in two renal dialysis centers within a regional transplant alliance. *Clin Nephrol*, 2005. 64(6): p. 438-43.
4. Kessler, M., et al., Impact of nephrology referral on early and midterm outcomes in ESRD: EPidemiologie de l'Insuffisance RENale chronique terminale en Lorraine (EPIREL): results of a 2-year, prospective, community-based study. *Am J Kidney Dis*, 2003. 42(3): p. 474-85.
5. Oniscu, G.C., et al., Equity of access to renal transplant waiting list and renal transplantation in Scotland: cohort study. *Bmj*, 2003. 327(7426): p. 1261.
6. Garg, P.P., et al., Effect of the ownership of dialysis facilities on patients' survival and referral for transplantation. *N Engl J Med*, 1999. 341(22): p. 1653-60.
7. Bayat, S., et al., Medical and non-medical determinants of access to renal transplant waiting list in a French community-based network of care. *Nephrol Dial Transplant*, 2006. 21(10): p. 2900-7.
8. Bayat, S., et al., Modelling access to renal transplantation waiting list in a French healthcare network using Bayesian method. *Stud Health Technol Inform* 2008. in press.
9. Janssens, D., et al., Integrating Bayesian networks and decision trees in a sequential rule-based transportation model. *European Journal of Operational Research* 2006. 175: p. 16-34.

10. Sledjeski, E.M., et al., The Use of Risk Assessment to Predict Recurrent Maltreatment: A Classification and Regression Tree Analysis (CART). *Prev Sci*, 2008.
11. Hoot, N. and D. Aronsky, Using Bayesian networks to predict survival of liver transplant patients. *AMIA Annu Symp Proc*, 2005: p. 345-9.
12. Strang, W.N., et al., The French organ transplant data system. *Stud Health Technol Inform*, 2005. 116: p. 77-82.
13. Guyon, I., A scaling law for the validation-set training-set size ratio. AT&T Bell Laboratories, Berkely, California, 1997.
14. Goldszmidt, M. and N. Friedman, Learning Bayesian Network from Data. SRI International, 1998.
15. Jouffe, L., Nouvelle classe de méthodes d'apprentissage de réseaux bayésiens. Journées francophones d'Extraction et de Gestion des Connaissances (EGC), 2002.
16. Breiman, L., et al., Classification and regression trees. Belmont: Wadsworth International Group, 1984.
17. Lewis, R.J., An introduction to classification and regression tree (CART) analysis. Annual Meeting of the Society for Academic Emergency Medicine, San Francisco, CA, 2000.
18. Janssens, D., et al., Improving the performance of a multi-agent rule-based model for activity pattern decisions using Bayesian networks. In: Electronic Conference Proceedings of the 83rd Annual Meeting of the Transportation Research Board Journal of the Transportation Research, 2004.

## **Résumé :**

La transplantation est considérée comme la technique de suppléance de la fonction rénale la plus performante et la plus efficiente. Nous avons étudié l'accès à la transplantation rénale au sein du réseau NEPHROLOR en Lorraine. La totalité des insuffisants rénaux chroniques terminaux bénéficiant d'un traitement de suppléance entre le 1/07/1997 et le 30/06/2003 et résidant en Lorraine (1725 patients) ont été inclus. Notre étude a mis en évidence la prédominance des facteurs médicaux dans l'accès à la liste et à la greffe au sein de NEPHROLOR. Toutefois, les patients pris en charge par le centre où les transplantations étaient réalisées avaient plus de chance d'être inscrit sur la liste. Cette étude a aussi montré le bénéfice de transplantation rénale en terme de survie y compris chez les patients âgés de plus de 60 ans. Par ailleurs, la survie des patients était significativement associée aux variables utilisées par les néphrologues pour l'accès à la liste. Tout ceci valide le processus de sélection des candidats potentiels à la greffe rénale au sein de NEPHROLOR. Cependant, il existe un potentiel d'amélioration de l'accès à la liste d'attente de transplantation rénale, puisque les néphrologues des centres ne pratiquant pas la transplantation pourraient élargir leur sélection de candidats potentiels à la greffe rénale. L'utilisation d'un algorithme décisionnel représentant la probabilité d'inscription sur la liste d'attente, en fonction des caractéristiques de base du patient, au moment de l'enregistrement initial du patient dans le système d'information du réseau NEPHROLOR pourrait dynamiser et optimiser le processus d'inscription sur la liste et améliorer l'accès à la greffe rénale.

**Mot clés :** Insuffisance rénale chronique terminale, Accès à la transplantation rénale, Dialyse, Survie, fouille de données