



UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Emulation d'un essai clinique comparant la transplantation à partir d'un  
donneur en insuffisance rénale aiguë par rapport au maintien sur liste  
d'attente**

Présentée et soutenue publiquement le 24 juin 2022 à 16 heure  
au Pôle Formation  
par **Marine YOUSSEFI**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Marc HAZZAN**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Docteur Benoit AVERLAND**

**Monsieur le Docteur François PROVOT**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur Rémi LENAIN**

---

## TABLE DES MATIERES

<u>ABREVIATIONS</u>	<u>2</u>
<u>RESUME</u>	<u>3</u>
<u>INTRODUCTION</u>	<u>5</u>
<b>I - HISTORIQUE DE L'EPIDEMIOLOGIE</b>	<b>5</b>
<b>II - ACTIVITE NATIONALE DE GREFFE 2019</b>	<b>11</b>
<b>III - L'INSUFFISANCE RENALE AIGUE DU DONNEUR</b>	<b>13</b>
3.1 - LA DEFINITION DE L'INSUFFISANCE RENALE AIGUE	13
3.2 - LA NON UTILISATION DES GREFFONS ISSUS DE DONNEURS EN IRA	14
3.3 - RESULTATS DES TRANSPLANTATIONS A PARTIR DE GREFFONS ISSUS DE DONNEURS EN IRA	14
3.4 - L'ESTIMATION DE LA CREATININE DE BASE DES DONNEURS	17
<b>IV - OBJECTIF DE L'ETUDE</b>	<b>20</b>
<u>MATERIEL ET METHODE</u>	<u>21</u>
<b>I - POPULATION D'ETUDE</b>	<b>21</b>
<b>II - COLLECTION DES DONNEES</b>	<b>21</b>
<b>III - EXPOSITION</b>	<b>22</b>
<b>IV - CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL</b>	<b>23</b>
<b>V - ANALYSE STATISTIQUE</b>	<b>24</b>
<u>RESULTATS</u>	<u>26</u>
<b>I - CARACTERISTIQUES DE LA COHORTE INITIALE</b>	<b>26</b>
<b>II - SOUS-COHORTE « IR INDETERMINEE »</b>	<b>30</b>
<b>III - SOUS-COHORTE « IRA RESOLUE »</b>	<b>34</b>
<b>IV - SOUS-COHORTE « IRA EVOLUTIVE »</b>	<b>38</b>
<b>V - SOUS-COHORTE « ABSENCE D'IRA »</b>	<b>42</b>
<u>DISCUSSION</u>	<u>44</u>
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	<u>50</u>
<u>ANNEXES</u>	<u>53</u>

## **ABBREVIATIONS**

ABM : Agence de la Biomédecine

AKI : Acute Kindey Injury

AKIN : Acute Kidney Injury Network

AVC : Accident vasculaire cérébral

BPCO : Bronchopneumopathie obstructive

HLA : Antigènes leucocytaires humains

HTA : Hypertension artérielle

HR : Hazard Ratio

IC : Intervalle de confiance

IMC : Index de masse corporelle

IQR : Interquartile

IR : Insuffisance rénale

IRA : Insuffisance rénale aiguë

IRCT : Insuffisance rénale chronique terminale

MDRD : Modification of Diet in Renal Disease

OR : Odds Ratio

SIDA : Syndrome d'immunodéficience acquise

TGI : Taux de greffons incompatibles

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

## RESUME

**INTRODUCTION** L'insuffisance rénale aiguë du donneur (IRA) est un facteur de risque de perte de greffon lorsque la créatinine de base est définie par une rétro-estimation pour un débit de filtration glomérulaire à 75 mL/min/1,73m<sup>2</sup> selon l'équation MDRD. Cette classification a permis de distinguer plusieurs catégories de l'IRA du donneur qui peut être soit évolutive, soit résolue soit indéterminée. Bien que toutes ces catégories soient associées à une moins bonne survie du greffon, cela ne constitue pas une justification de refus de ces greffons à la transplantation. L'objectif de ce travail est l'émulation d'essais cliniques pour chacune des catégories d'IRA du donneur dans lequel la décision de transplantation serait randomisée entre l'acceptation et le refus en vue d'une meilleure proposition.

**METHODE** A partir du registre REIN, 26 847 patients dialysés et inscrits sur liste d'attente active ont été inclus entre 2005 et 2018. Un appariement à partir d'un score de propension dépendant du temps a été utilisé pour appairer un patient recevant un greffon issu d'un donneur en IRA au jour de sa transplantation avec un patient dialysé comparable demeurant sur liste d'attente. Cette émulation d'essai clinique randomisé a été répétée pour chaque catégorie de l'IRA du donneur (« IRA évolutive », « IRA résolue », « IR indéterminée ») permettant l'obtention de 3 sous-cohortes. Nous avons comparé l'espérance de vie des groupes « transplantation » et « liste d'attente » de chaque sous-cohorte.

**RESULTATS** La différence d'espérance de vie entre les groupes « transplantation » et « liste d'attente » est de 2,01 mois (IC 95% = -2,4 ; 6,51) dans la sous-cohorte « IR indéterminée », 3,68 mois (IC 95% = -0,07 ; 7,46) dans la sous-cohorte « IRA résolue », 2,25 mois (IC95% = -1,13 ; 5,63) dans la sous-cohorte « IRA évolutive » pour une durée de suivi de 10 ans. Les patients du groupe « liste d'attente » ont été greffés dans un délai médian de 8 mois post pseudo randomisation.

**CONCLUSION** La transplantation avec un greffon issu d'un donneur présentant une « IRA résolue », une « IRA évolutive » ou une « IR indéterminée » est associée à un gain d'espérance de vie. Même si cette différence n'est pas significative, on ne montre pas d'effet délétère sur l'espérance de vie des receveurs par rapport au fait de rester en dialyse. L'utilisation de ces greffons semble sûre et permettrait d'améliorer la qualité de vie des patients et de lutter contre la pénurie de greffons en France.

## INTRODUCTION

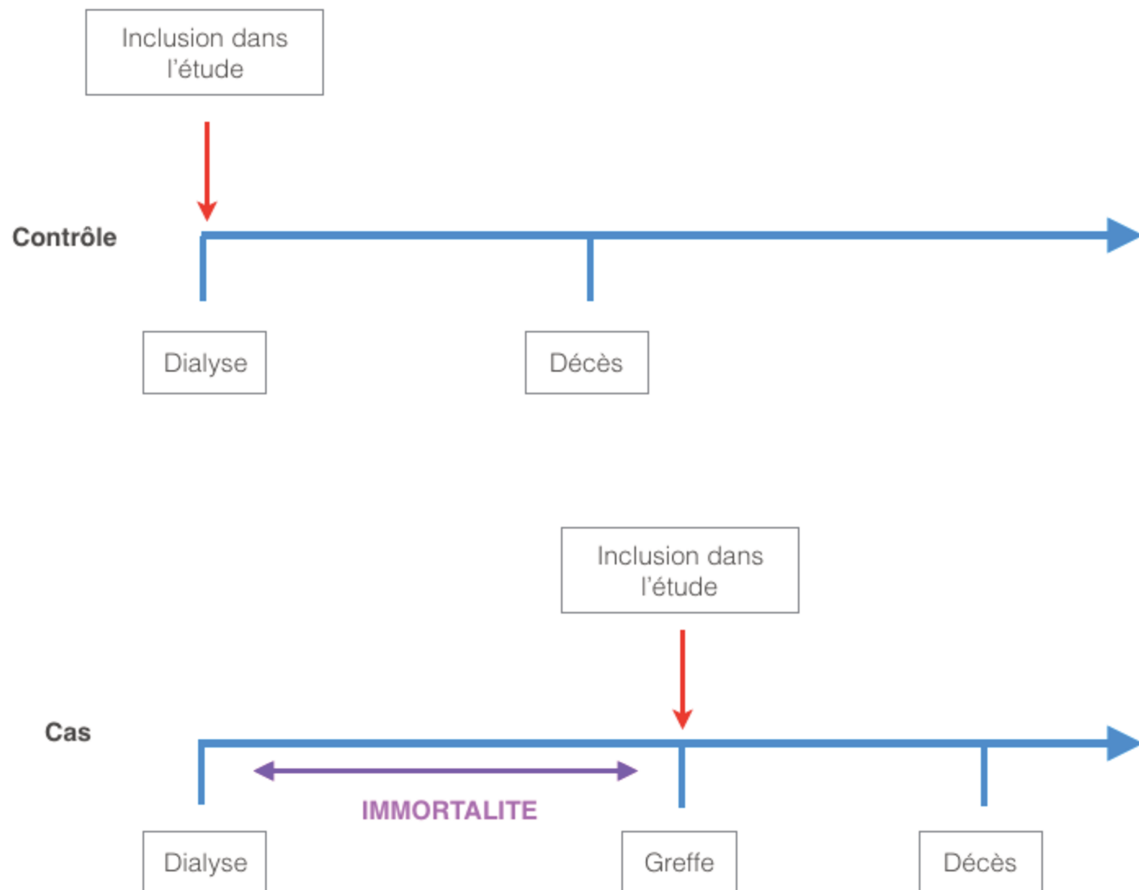
### I – HISTORIQUE DE L'EPIDEMIOLOGIE

En 2022, la transplantation est considérée comme le meilleur traitement de l'insuffisance rénale chronique terminale en terme de qualité et d'espérance de vie.<sup>1,2</sup> De nombreuses études observationnelles comparant la survie des patients transplantés rénaux à celle des patients dialysés sont retrouvées dans la littérature, cependant aucune étude randomisée n'a jamais été réalisée. Si le bénéfice conféré par la transplantation est retrouvé dans la majorité des études, ces résultats restent néanmoins controversés.<sup>2</sup>

Dans les années 70, Lowrie et al. réalisent l'une des premières études comparant la survie des patients greffés et des patients dialysés au domicile.<sup>3</sup> Les auteurs ne montrent pas de différence significative entre la survie des patients dialysés et des patients greffés à partir de donneurs vivants. En revanche, la survie des patients dialysés est meilleure que celle des patients greffés à partir de donneurs décédés. Ces résultats sont à interpréter avec précaution dans la mesure où il existe de grandes différences entre les caractéristiques des différents groupes. Aucun ajustement n'était possible avec les méthodes statistiques disponibles à cette époque. Par ailleurs, un patient qui a une probabilité nulle d'être greffé n'aurait pas dû être pris en compte dans l'analyse. En incluant des patients non éligibles à l'évènement d'intérêt, la comparabilité des groupes n'est pas assurée : on parle de violation de l'hypothèse de positivité. Le résultat obtenu est très difficile voire impossible à interpréter.

Dans les années 80, l'avènement du modèle de Cox multivarié dans les études permet de corriger les limites retrouvées dans l'étude de Lowrie. En effet, la possibilité d'ajuster sur certains facteurs de confusion, tels que l'âge et les comorbidités, permet une estimation plus

fine de l'effet de la transplantation. Burton et al. ne mettent pas en évidence de différence significative entre les survies des patients en dialyse péritonéale, en hémodialyse et greffés avec des Hazard Ratio (HR) chiffrés à 1,0, 1,3 et 1,09 respectivement.<sup>4</sup> Vollmer et al. retrouvent une diminution du HR de la mortalité en cas de greffe issue de donneurs vivants comparativement à la dialyse (HR = 0,55) et comparativement à la greffe issue de donneurs décédés (HR = 0,54).<sup>5</sup> Ils ne retrouvent pas de différence entre la greffe issue de donneurs décédés et la dialyse (HR = 1,01). Néanmoins, ces études analysent la survie à partir du jour de la transplantation pour le groupe des transplantés ou du jour de l'initiation de la dialyse pour le groupe des dialysés, sans prendre en compte le temps passé sur liste d'attente pour la transplantation. Les patients greffés ont, par définition, survécu jusqu'à la réalisation de la transplantation. Ainsi, seuls les patients considérés comme les plus robustes sont inclus dans le groupe transplantation. Tous les patients dialysés qui décèdent avant l'accès à la transplantation sont donc inclus dans le groupe « dialyse ». Par conséquent, en excluant cette période d'attente entre l'initiation de la dialyse et la transplantation dans le groupe des transplantés, la survie des patients greffés est surestimée. On parle alors de biais de temps d'immortalité.



**Figure 1** – Schéma explicatif du biais de temps d’immortalité. Dans le groupe contrôle sont inclus tous les patients dialysés décédés avant la survenue de la greffe. Le groupe cas est constitué de patients ayant survécu jusqu’à la greffe. Si la période entre le début de la dialyse et la réalisation de la greffe (correspondant à la période « d’immortalité ») n’est pas prise en considération, il en résulte une surestimation de la survie du groupe cas.

En 1993, Port et al. améliorèrent la comparabilité des groupes en incluant uniquement les patients dialysés inscrits sur liste d’attente pour la transplantation rénale.<sup>6</sup> Cela permet ainsi de minimiser le risque de violation de l’hypothèse de positivité. Par ailleurs, ils utilisent un modèle de Cox où la transplantation est considérée comme un événement dépendant du temps, c’est-à-dire un événement qui survient de façon aléatoire après l’inclusion du patient dans l’analyse. L’objectif de cette méthode est de s’affranchir du biais d’immortalité en



incluant l'ensemble des patients dialysés depuis l'origine de l'étude. Ce modèle était ajusté sur des variables disponibles au moment de l'inscription (âge, sexe, ethnie, étiologie de l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) et année de la première dialyse) afin de comparer la survie des patients à partir de l'inscription sur liste. A noter que l'effet de la transplantation peut évoluer dans le temps. En effet, en post opératoire immédiat, la greffe représente un facteur de risque de décès (à cause des fortes doses de traitements immunosuppresseurs, des potentielles complications chirurgicales, de l'anesthésie générale...) alors qu'à distance, elle représente un facteur protecteur du décès. Cette spécificité liée à la transplantation se nomme un effet dépendant du temps. Il nécessite une modélisation de l'effet de la greffe par segment de temps post greffe, aboutissant à la présence de plusieurs HR selon le temps post greffe. Cette étude rapporte qu'il existe un surrisque de décès post opératoire à la transplantation rénale. Au 117<sup>ème</sup> jour post greffe, le risque de décès d'un patient transplanté est identique à celui d'un patient dialysé qui avait les mêmes caractéristiques à l'inscription sur liste. Au-delà, la transplantation rénale devient un facteur protecteur de décès (HR = 0,32 IC 45% = 0,21 – 0,48).

En 1999, Wolfe et al. appliquent cette méthodologie à une large cohorte américaine comprenant 46 164 patients inscrits sur liste dont 23 275 ont été greffés au cours du suivi.<sup>7</sup> Des facteurs de confusion supplémentaires ont été inclus dans le modèle multivarié, tels que l'année d'inscription sur liste d'attente et le délai entre le début du traitement et l'inscription sur liste. Après une augmentation initiale de la mortalité, les auteurs mettent en évidence à partir du 106<sup>e</sup> jour un bénéfice au long terme de la transplantation rénale sur un suivi de 3 à 4 ans (HR = 0,32 ; IC 95% = 0,30 – 0,35 ; p < 0,001). Entre les années 2000 et 2018, plusieurs études emploient la même méthodologie que Wolfe et exposent des résultats similaires.<sup>8-12</sup>

Grâce aux avancées méthodologiques réalisées sur les dernières décennies, les résultats de ces études observationnelles peuvent être discutés. Premièrement, les caractéristiques des patients sont recueillies le jour de l'inclusion, c'est à dire le jour de l'inscription sur liste pour la majorité des études, mais ne sont pas réévaluées au jour de la greffe. Or, la transplantation peut survenir plusieurs années après l'inscription sur liste, et le temps passé en dialyse sur liste est associé à une augmentation de la mortalité par le développement de tout un ensemble de comorbidités.<sup>13</sup> Par exemple, les patients dialysés qui vont présenter un évènement cardiovasculaire sur liste d'attente ont une probabilité plus faible d'accéder à la greffe et une probabilité plus forte de décéder. Ainsi, la mortalité des patients dialysés est artificiellement augmentée, majorant ainsi l'estimation de l'effet de la transplantation rénale. Les évènements cardiovasculaires sur liste d'attente sont donc des facteurs de confusion non pris en compte dans l'analyse. Les méthodologies précédemment décrites ne prennent pas en compte ces cas de figures. Deuxièmement, les résultats du modèle de Cox, exprimés en HR, sont difficiles d'interprétation pour les cliniciens et les patients. En effet, un HR est défini comme une estimation limite d'un rapport de deux fonctions de risque instantané. Dans le cadre d'une exposition comme la transplantation, ce HR estimé est lui-même dépendant du temps complexifiant la compréhension d'un tel indicateur. En d'autres termes, l'estimation de l'effet de la greffe est décomposée en plusieurs HR qui sont différents selon le délai post greffe (il existe classiquement un surrisque en post greffe immédiat et jusqu'à 3 mois puis l'effet bénéfique apparait ensuite). La différence absolue en termes d'espérance de vie serait un indicateur plus simple à intégrer et plus concret pour les cliniciens.

Afin de comparer la survie des patients selon leur méthode de suppléance, une étude prospective randomisée serait idéale méthodologiquement mais n'est pas réalisable pour des

raisons éthiques évidentes. De nouvelles méthodes fondées sur l'utilisation de scores de propension permettent d'émuler des essais cliniques à partir de données observationnelles. En effet, le score de propension peut s'appliquer lorsque la randomisation est impossible et lorsque la comparabilité des groupes est compromise par les caractéristiques basales des patients, ces caractéristiques ayant pu influencer le choix du traitement. Le score de propension calcule la probabilité d'un patient à obtenir l'un des traitements selon ses caractéristiques basales. Les patients de deux groupes ayant le même score sont appariés permettant ainsi de constituer une cohorte pseudo randomisée.

Cette méthode est appliquée dans une étude publiée en 2021 pour émuler un essai clinique dans lequel la décision de transplantation est randomisée entre les patients greffés et les patients dialysés sur liste.<sup>14</sup> Cette étude utilisant le registre REIN inclut les patients dialysés et inscrits sur liste. Elle utilise les scores de propension dépendant du temps, c'est-à-dire que le score de propension est actualisé à chaque modification des caractéristiques des patients présents sur liste. La méthodologie se décompose en trois étapes :

- Première étape : construction d'un score de propension temps-dépendant basé sur un modèle de Cox multivarié permettant d'estimer la probabilité d'accès à la greffe de chaque patient en fonction du temps. Le prédicteur linéaire du modèle de Cox sera considéré comme le score de propension (c'est-à-dire la somme des variables incluses pondérées par leurs coefficients respectifs)
- Deuxième étape : utilisation du score de propension temps-dépendant pour appairer au jour de la transplantation chaque patient greffé avec un patient dialysé actif sur liste présentant les mêmes caractéristiques. Cette étape d'appariement est également appelée « temps de pseudo-randomisation ».

- Troisième étape : comparaison de la mortalité entre les deux groupes en considérant l'origine de l'étude comme étant le temps d'appariement.

Cette étude met en évidence une mortalité plus importante chez les patients transplantés dans les premiers mois post transplantation, puis le risque de décès diminue. Sur une période de suivi de 10 ans, l'espérance de vie est de 8,8 ans (IC 95% = 8,7 – 8,9) dans le groupe transplantation et de 8,2 ans dans le groupe dialyse inscrit sur liste (IC 95% = 8,1 – 8,3), soit un gain d'espérance de vie de 6,8 mois (IC 95% = 5,5 – 8,2). Il est important de considérer dans l'interprétation des résultats que certains patients du groupe « dialyse inscrit sur liste » pourront potentiellement être transplantés à un temps post appariement. En effet, 74,5% des patients de ce groupe ont été transplantés à 3 ans post appariement. Ainsi, les données observationnelles contemporaines ne permettent plus de comparer des patients dialysés et restant en dialyse avec des patients transplantés. La comparaison obtenue peut être assimilée à une comparaison entre « accepter une transplantation immédiatement » et « retarder la greffe » sans savoir à quel moment celle-ci surviendra. Cette étude est la première à établir des courbes de survie à partir de méthodes d'inférence causale tel que le score de propension pour la comparaison des survies en dialyse et en greffe. Cette étude rappelle que la transplantation s'accompagne d'une augmentation de l'espérance de vie lorsque celle-ci est réalisée plus précocement. Par conséquent, la vitesse d'accès à la transplantation et donc la lutte contre la pénurie d'organes est un déterminant majeur pour augmenter l'espérance de vie des patients insuffisants rénaux terminaux.

## II – ACTIVITE NATIONALE DE GREFFE 2019

L'année 2020 a été marquée par la crise sanitaire liée à l'épidémie SARS-CoV2 et par une interruption temporaire de l'activité de transplantation. Par conséquent, il a été choisi de

présenter les résultats de l'année 2019, plus représentative de l'activité nationale. En 2019, le rapport annuel de l'Agence de la Biomédecine (ABM) fait état de 3 643 greffes rénales réalisées contre 3 567 l'année précédente, soit une augmentation de l'activité de 2%.<sup>15</sup> La majorité des greffes réalisées sont issues de donneurs décédés (86%). Le nombre de patients sur liste d'attente active augmente de 7% par rapport à l'année précédente, avec 8 086 patients inscrits au 1<sup>er</sup> janvier dont 5 545 patients incidents. Ainsi, le nombre de candidats sur liste d'attente active pour un greffon est 2,2. Le taux d'incidence cumulée des décès sur liste d'attente ou sorties pour aggravation est de 10% à 2 ans.

Grâce aux différents « Plans Greffe » menés par l'ABM depuis 2000, des stratégies visant à lutter contre la pénurie de greffons sont élaborées.<sup>16</sup> En voici les principaux exemples :

- La promotion du don vivant par élargissement du cercle des donneurs éligibles, encouragement des dons croisés, développement des greffes incompatibles ;
- L'optimisation de l'allocation nationale des greffons ;
- L'accroissement des prélèvements sur donneurs en état de mort encéphalique ;
- L'initiation en 2014 des prélèvements sur donneurs décédés après arrêt circulatoire contrôlé catégorie III de Maastricht, définis comme les patients pour lesquels une décision de limitation ou d'arrêt programmé des thérapeutiques est prise en raison du pronostic des pathologies ayant conduit à la prise en charge en réanimation ;
- L'augmentation de l'utilisation des machines à perfusion rénale et la promotion des prélèvements sur donneurs à critères élargis, définis comme étant les donneurs de plus de 60 ans, ou les donneurs ayant entre 50 et 59 ans ayant au moins deux critères parmi les suivants : antécédent d'hypertension artérielle (HTA) ; décès par accident vasculaire cérébral (AVC) ; créatinine > 1,5 mg/dL.<sup>17</sup>

Pourtant en 2019, 8,6% des greffons prélevés n'ont pas été greffés.

### III – L’INSUFFISANCE RENALE AIGUE DU DONNEUR

#### 3.1 – LA DEFINITION DE L’INSUFFISANCE RENALE AIGUE

L’insuffisance rénale aiguë (IRA) est définie en 2006 par l’Acute Kidney Injury Network comme étant une augmentation en 48h de la valeur absolue de la créatinine supérieure ou égale à 0,3 mg/dL; ou une augmentation de la créatinine supérieure ou égale à 50% ; ou une oligurie de moins de 0,5 ml/kg/h pendant plus de 6 heures.<sup>18</sup> Trois stades Acute Kidney Injury (AKI) sont décrits selon la gravité de l’IRA et sont détaillés dans le tableau ci-dessous :

Stade	Créatinine sérique	Diurèse
1	Augmentation de la créatinine sérique supérieure ou égale à 0,3 mg/dL ( $\geq 26,4 \mu\text{mol/L}$ ) ; ou une augmentation supérieure ou égale à 150 – 200% ( $\geq 1,5$ à 2 fois) par rapport à la créatinine de base	Moins de 0,5 mL/kg/h pendant plus de 6 heures
2	Augmentation de la créatinine sérique supérieure ou égale à 200 – 300% ( $\geq 2$ à 3 fois) par rapport à la créatinine de base	Moins de 0,5 mL/kg/h pendant plus de 12 heures
3	Augmentation de la créatinine sérique supérieure à 300% ( $> 3$ fois) par rapport à la créatinine de base ; ou une créatinine sérique supérieure ou égale à 4,0 mg/dL ( $>354 \mu\text{mol/L}$ ) avec augmentation aiguë d’au moins 0,5 mg/dL ( $44 \mu\text{mol/L}$ )	Moins de 0,3 mL/kg/h pendant 24 heures ou anurie de plus de 12 heures

Cette classification standardisée et reproductible est élaborée afin de préciser le pronostic et le suivi des thérapeutiques de l’IRA. Cette définition, retenue par les recommandations Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 n’est pas spécifique de l’IRA du donneur mais est appliquée par extrapolation aux donneurs en état de mort encéphalique.<sup>19</sup>

### 3.2 – LA NON UTILISATION DES GREFFONS ISSUS DE DONNEURS EN IRA

Les motifs de non utilisation des greffons sont majoritairement étudiés sur des cohortes américaines. Une étude menée en 2015 sur une cohorte américaine permet de constater que l'IRA du donneur est associée à un risque de non utilisation du greffon (Odds ratio OR = 1,55 ; IC 95% 1,34 – 1,79).<sup>20</sup> Ce risque est proportionnel au stade AKI, avec une majoration respective de 28% (IC95% 1,08 – 1,52), 82% (IC95% 1,45 – 2,30) et 174% (IC95% 2,0 – 3,75) pour les stades 1, 2 et 3. Indépendamment de la cinétique biologique, il est observé qu'un donneur ayant une dernière créatinine comprise entre 16 et 20 mg/L présente un risque 3 fois plus élevé de non utilisation du greffon comparativement à un donneur ayant une créatinine inférieure à 15 mg/L (OR = 2,7 ; IC 95% 2,5 – 2,9).<sup>21</sup> Pourtant, l'utilisation de ces greffons pourrait contribuer à l'augmentation du nombre de greffons disponibles et donc lutter contre la pénurie actuelle. L'étude des résultats de ces transplantations permettrait de reconsidérer leur utilisation.

### 3.3 – RESULTATS DES TRANSPLANTATIONS A PARTIR DE GREFFONS ISSUS DE DONNEURS EN IRA

Quelques études centrées sur le pronostic lié à l'utilisation des greffons issus des donneurs en IRA sont présentes dans la littérature. A court terme, il est retrouvé de façon assez constante que l'IRA du donneur est associée à une augmentation du risque de retard de fonction du greffon, défini comme tout recours à la dialyse dans la semaine suivant la transplantation.<sup>20,22-26</sup> A titre d'exemple, une étude américaine comprenant 1 632 donneurs dont 27% présentant une IRA retrouve un HR ajusté de retard de fonction du greffon à 1,48 (IC 95% = 1,0 – 1,68) en cas d'IRA. Ce risque se majore avec le stade AKI (HR = 1,27 IC

95% = 1,09 – 1,49 ; HR = 1,7 IC 95% = 1,37 – 2,12 ; HR = 2,25 IC 95% = 1,74 – 2,91 respectivement pour les stades 1, 2 et 3).<sup>20</sup> En revanche, les résultats concernant le pronostic à long terme divergent.

En 2017, Boffa et al. réalisent une étude rétrospective observationnelle sur une cohorte anglaise.<sup>24</sup> Parmi les 11 219 greffons inclus dans l'analyse, 17% sont issus de donneurs en IRA. Le risque de décès du receveur et d'échec de greffe à 1 an est plus élevé lorsque le donneur présente une IRA (OR= 1,2 ; IC 95% 1,03 – 1,41 ; p = 0,02).

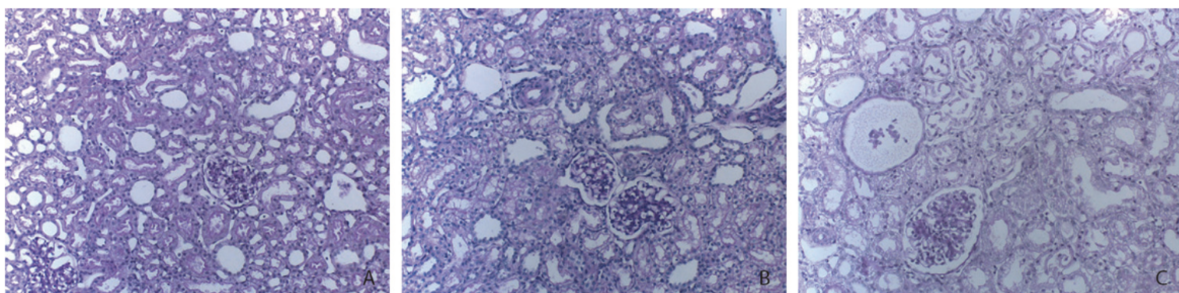
Ce résultat s'oppose à celui d'une étude américaine menée par Hall et al. en 2019 sur 2 430 greffons dont 24% sont issus de donneurs en IRA.<sup>27</sup> Après un suivi moyen de 4 ans, il n'est pas montré de différence significative en termes d'échec de greffe censuré sur le décès entre les greffons issus de donneurs avec ou sans IRA, quel que soit le stade AKI (HR = 1,08 IC 95% = 0,8 – 1,46 ; HR = 0,97 IC 95% = 0,58 – 1,69 ; HR = 0,88 IC 95% = 0,46 – 1,72 respectivement pour les stades 1, 2 et 3).

Récemment, Liu et al. utilisent un score de propension pour appairer 6 722 donneurs en IRA avec 6 722 donneurs sans IRA aux Etats-Unis.<sup>26</sup> Le pronostic fonctionnel du greffon est analysé chez 25 323 receveurs sur un suivi moyen de 5 ans. Il n'est pas mis en évidence de différence en termes d'échec de greffe censurée sur le décès lorsque le greffon provient d'un donneur avec ou sans IRA (HR = 1,01 ; IC 95% 0,95 – 1,08). L'utilisation d'un score de propension dans cette étude semble très discutable dans la mesure où l'IRA du donneur n'est pas un processus modifiable et donc théoriquement non randomisable. Ainsi, les auteurs ont créé un monde contrefactuel qui ne peut pas exister.



Contrairement à des études antérieures, Liu et al. mettent en évidence une différence significative sur le débit de filtration glomérulaire (DFG) à 6 mois, avec un DFG à 58 mL/min/1,73m<sup>2</sup> et 61 mL/min/1,73m<sup>2</sup> pour les donneurs avec et sans IRA respectivement (p < 0,001).<sup>22-24</sup> Cependant, une différence même statistiquement significative de 3 mL/min/1,73 semble peu pertinente en termes de retentissement clinique et de conséquences thérapeutiques.

Les biopsies de greffons per-opératoires sont réalisées en routine par certains centres aux Etats-Unis. Dans leur étude, Heilman et al. ont réalisé des biopsies post reperfusion sur des greffons issus de donneurs avec ou sans IRA.<sup>22</sup> Ils constatent que l'IRA du donneur est associée à une plus grande prévalence des lésions de nécrose tubulaires aiguë (56% versus 34% en l'absence d'IRA, p < 0,001) par altération hémodynamique du receveur lors de la réanimation, ou par interruption temporaire de la vascularisation de l'organe au cours de la procédure chirurgicale de greffe et les lésions d'ischémie reperfusion qui s'en suivent. Cependant, ces lésions sont potentiellement réversibles grâce à la régénération des cellules tubulaires.<sup>28</sup> Si ces lésions sont potentiellement réversibles, cela sous-entend que l'IRA du donneur l'est également. Les conséquences pour le receveur pourraient donc être transitoires.



**Figure 2** – Biopsie rénale de rein de porc après ischémie-reperfusion. Rein normal (A). Œdème cytoplasmique avec perte de la bordure en brosse du tube contourné proximal (B). Lésions de nécrose tubulaire aiguë sévère (C).<sup>29</sup>

### 3.4 – L'ESTIMATION DE LA CREATININE DE BASE DES DONNEURS

Dans leurs études, Boffa, Hall et Liu appliquent les critères KDIGO pour définir l'IRA du donneur en considérant la créatinine d'admission comme la créatinine de base du donneur. De la même manière, d'autres auteurs utilisent la valeur la plus basse disponible lors de la procédure pour définir la créatinine de base du donneur.<sup>25</sup> L'interprétation des résultats peut se trouver biaisée pour les raisons suivantes :

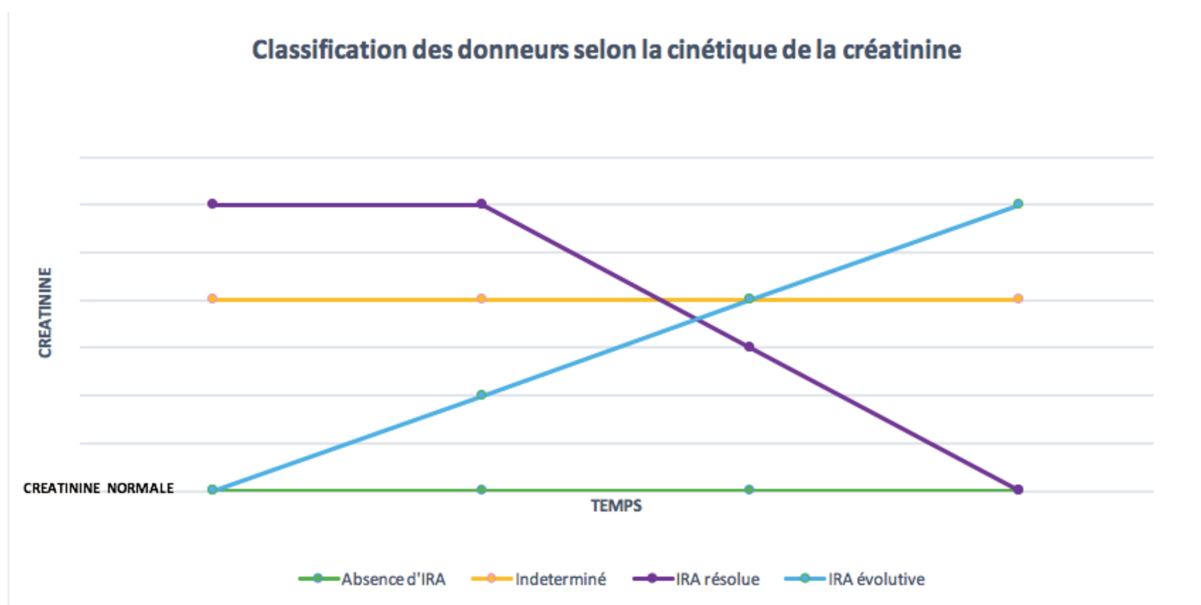
- Si la créatinine d'admission s'avère anormalement élevée (par exemple dans une IRA pré hospitalière) ou abaissée (par exemple en cas de dénutrition), ceci peut entraîner un biais de classement du donneur entre les groupes IRA et non IRA.
- Une créatinine constamment élevée de l'admission au prélèvement ne présume pas du caractère aigu ou chronique de l'insuffisance rénale.

Dans les recommandations KDIGO il est considéré qu'une créatinine obtenue 6 à 12 mois avant une hospitalisation et en dehors de tout évènement aigu peut raisonnablement refléter la valeur de référence du patient.<sup>19</sup> Lorsque que la créatinine de base n'est pas disponible, les recommandations KDIGO recommandent d'estimer une créatinine de référence en considérant que le DFG de base du patient est de 75 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> selon l'équation Modification of Diet in Renal Disease (MDRD).<sup>19</sup> Cette méthode a été validée par des études menées dans des unités de réanimation.<sup>30,31</sup>

Cette méthode d'estimation est appliquée par Lenain et al. en 2022 sur une cohorte française.<sup>32</sup> La créatinine de base de chaque donneur est rétro-estimée par l'équation MDRD à partir d'un DFG de référence à 75 mL/min/1,73m<sup>2</sup> ou à partir d'un DFG médian selon l'âge et le sexe dans la population générale. L'IRA est définie selon les critères KDIGO. La créatinine est considérée comme augmentée s'il existe une augmentation supérieure ou égale

à 0,3 mg/dL ou de 50% par rapport à la créatinine de base rétro-estimée. Sinon, elle est considérée comme normale. Les donneurs sont classés en 4 groupes selon la valeur de la créatinine et sa cinétique tel que décrit et schématisé ci-dessous :

- 1 – Absence d'IRA : donneur dont la totalité des valeurs de créatinine au cours de la procédure de prélèvement sont normales ;
- 2 – Insuffisance rénale (IR) indéterminée : donneur ayant l'ensemble de ses créatinines augmentées au cours de la procédure, ne permettant pas de déterminer le caractère aigu ou chronique de l'insuffisance rénale ;
- 3 – IRA résolue : donneur ayant présenté au moins une augmentation de créatinine au cours de la procédure, mais dont la dernière créatinine avant prélèvement est normale ;
- 4 – IRA évolutive : donneur ayant présenté au moins une valeur de créatinine normale au cours de la procédure, mais dont la dernière mesure de créatinine avant prélèvement est augmentée.



**Figure 3** – Schéma de la classification des donneurs selon la cinétique de la créatinine.

Absence d'IRA (courbe verte) : créatinine normale tout au long du temps. IR indéterminée

(courbe jaune) : valeur augmentée de la créatinine tout au long du temps. IRA résolue (courbe violette) : au moins une valeur de créatinine augmentée au cours du temps mais une dernière valeur normale. IRA évolutive (courbe bleu) : au moins une valeur normale de la créatinine au cours du temps mais une dernière valeur augmentée.

Les 26 786 receveurs de greffons inclus sont suivis pendant 5,7 ans en moyenne. Parmi eux, 4 458 présentent une perte du greffon définie comme un retour en dialyse ou une nouvelle transplantation. L'IRA évolutive est associée à une augmentation du risque d'échec de greffe, comparativement à l'absence d'IRA (HR = 1,24 ; IC 95% 1,13 – 1,35). L'IRA résolue et l'IR indéterminée sont également associées à une augmentation du risque d'échec de greffe (HR = 1,18 ; IC 95% 1,06 – 1,31 et HR = 1,22 ; IC 95% 1,07 – 1,38 respectivement).

Avec la rétro-estimation de la créatinine, 28% des donneurs sont considérés comme ayant une IRA évolutive contre 28,3% en utilisant la créatinine d'admission et 57,7% en utilisant la créatinine la plus basse lors de la procédure. En réduisant le nombre de donneurs considérés comme étant en IRA, il pourrait être observé en pratique une possible augmentation du nombre de greffons acceptés. A noter que cette étude n'a pas été conçue pour justifier un quelconque refus de greffons de donneurs avec IRA. La méthode la plus pertinente pour répondre à cette question serait un essai clinique dans laquelle les patients seraient randomisés selon le fait de recevoir un greffon issu d'un donneur en IRA ou le fait de rester en dialyse inscrits sur liste dans l'attente d'un greffon de meilleure qualité. Néanmoins, comme mentionné préalablement, une telle étude est éthiquement non réalisable.

#### IV – OBJECTIF DE L'ETUDE

Pour aider les praticiens, des données objectives telles que le gain d'espérance de vie escompté par un patient greffé avec un rein issu de donneur en IRA comparativement à son maintien en dialyse dans l'attente d'une autre proposition, seraient utiles.

Fort des méthodologies et conclusions exposées précédemment, l'objectif de ce travail est d'émuler un essai clinique dans lequel la décision de transplantation d'un greffon issu d'un donneur en IRA serait randomisée entre l'acceptation et le refus dans l'optique d'une meilleure proposition. La détermination de l'espérance de vie des deux groupes sera un élément décisif dans l'appréciation de la qualité de ces greffons.

## **MATERIEL ET METHODE**

### **I – POPULATION D’ETUDE**

Il s’agit d’une étude cohorte prospective réalisée à partir du registre Renal Epidemiology and Information Network (REIN) entre le 1<sup>e</sup> janvier 2005 et le 31 décembre 2018 en France. Cette étude a été réalisée en accord avec la déclaration d’Helsinki et la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL, No.180092587). Tous les adultes inscrits pour la première fois sur liste de transplantation rénale et ayant au moins bénéficié d’une séance de dialyse depuis l’inscription ont été inclus. Les patients ont été suivis jusqu’au 31 décembre 2018 ou jusqu’au décès. Les patients greffés de façon préemptive, inscrit sur liste de transplantation multi-organes ou en contre-indication temporaire pendant toute la période de suivi n’ont pas été inclus. Les patients sans visite de suivi ont été exclus.

### **II – COLLECTION DES DONNEES**

Les données suivantes ont été recueillies et actualisées annuellement : données démographiques du patient, méthode de suppléance rénale, principale cause d’IRCT, et comorbidités : tabagisme, diabète de type 2, maladies cardiovasculaires (accident vasculaire cérébral ou infarctus du myocarde ou artériopathie oblitérante des membres inférieurs ou angor ou insuffisance cardiaque ou trouble du rythme), néoplasie active, maladie respiratoire chronique (bronchopneumopathie chronique obstructive ou oxygénothérapie longue durée), hépatopathie chronique (cirrhose ou hépatite B ou hépatite C), infection au virus de l’immunodéficience humaine (VIH), syndrome d’immunodéficience acquise (SIDA), handicap (présence de cécité ou troubles psychiatriques ou amputation ou paralysie d’un

membre), capacité de marcher sans aide. A l'inscription sur liste, les anticorps anti-antigènes leucocytaires humains (HLA) de classe I et II ont également été recueillis et le Taux de Greffon Incompatible (TGI) a été calculé. Le TGI représente la proportion de greffons incompatibles pour lesquels il existe un mismatch inacceptable parmi les donneurs de rein décédés du même groupe sanguin sur les 5 années précédentes (les antigènes HLA-Cw et -DP ne sont pas inclus dans le calcul). Le décès et la greffe ont été recueillis de manière prospective.

### III – EXPOSITION

Les donneurs étaient classés en 4 groupes selon leurs valeurs de créatinine et leur cinétique :

- 1 – Absence d'IRA : donneur dont la totalité des valeurs de créatinine au cours de la procédure de prélèvement sont normales ;
- 2 – IR indéterminée : donneur ayant l'ensemble de ses créatinines augmentées au cours de la procédure, ne permettant pas de déterminer le caractère aigu ou chronique de l'insuffisance rénale ;
- 3 – IRA résolue : donneur ayant présenté au moins une augmentation de créatinine au cours de la procédure, mais dont la dernière créatinine avant prélèvement est normale ;
- 4 – IRA évolutive : donneur ayant présenté au moins une valeur de créatinine normale au cours de la procédure, mais dont la dernière mesure de créatinine avant prélèvement est augmentée.

La créatinine de base de chaque donneur était rétro-estimée par l'équation MDRD en considérant un DFG de référence à  $75 \text{ mL/min/1.73m}^2$ . L'IRA du donneur était définie

comme une augmentation supérieure ou égale à 0,3 mg/dL ou de 50% par rapport à la créatinine de base rétro-estimée.

Dans ce travail, il a été pris en considération l'ensemble des receveurs dialysés et inscrits activement sur liste. Ensuite, pour chaque catégorie d'IRA du donneur, un essai clinique était émulé et permettait de constituer une nouvelle sous-cohorte correspondante. Chaque sous-cohorte comprenait deux groupes : un groupe « transplantation » avec un greffon issu d'un donneur en IRA (indéterminée, résolue ou évolutive) et un groupe « liste d'attente » constitué de patients dialysés appariés qui avaient les mêmes caractéristiques et une probabilité semblable d'être transplanté.

#### IV – CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL

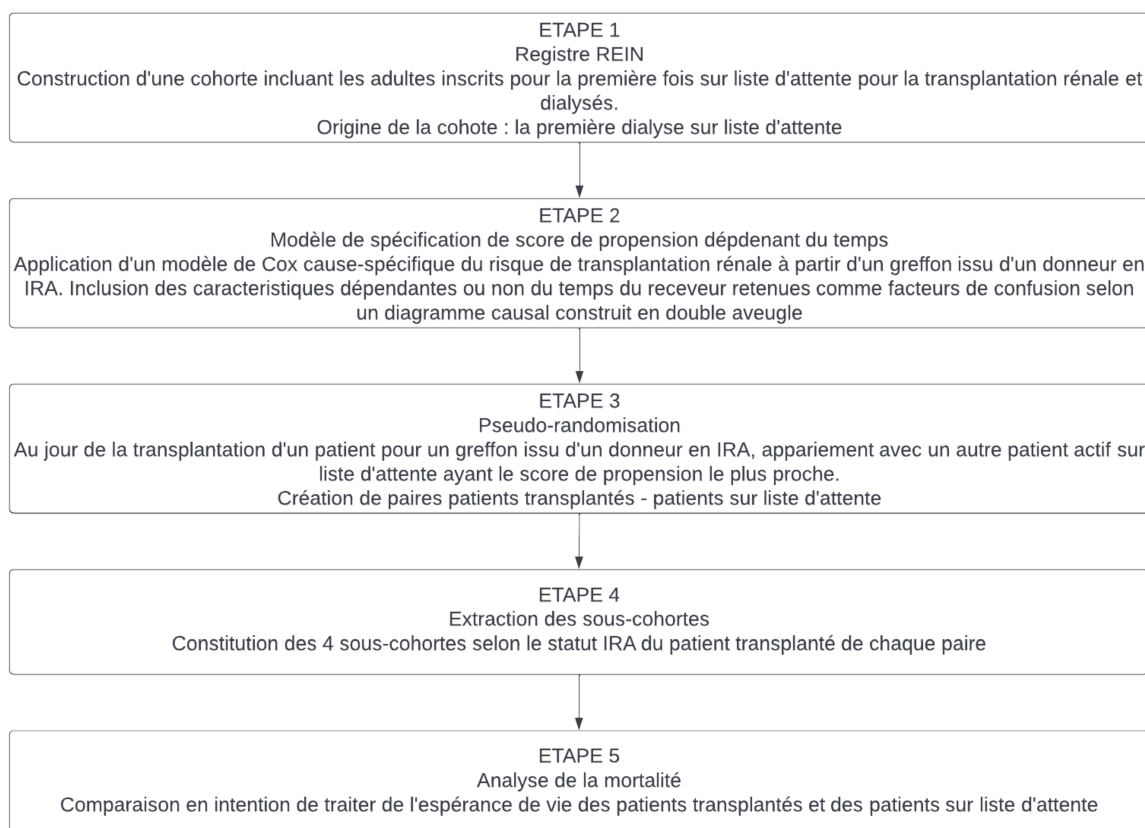
L'origine de chaque sous-cohorte appariée correspond au temps de pseudo-randomisation, c'est-à-dire le jour de la greffe pour le receveur du groupe « transplantation » de chaque paire (ce temps correspond également au temps d'appariement pour chaque paire). L'ensemble des paires appariées constituait ainsi une sous-cohorte d'analyse. Dans chaque essai clinique émulé, nous avons analysé le temps entre la pseudo randomisation et le décès de toute cause. L'analyse était systématiquement en intention de traiter, c'est-à-dire que les patients du groupe « liste d'attente » pouvaient être greffés après la pseudo randomisation. Cela correspond à la situation de vie réelle où un patient qui se voit refuser un greffon peut avoir une nouvelle proposition acceptée ultérieurement.



## V – ANALYSE STATISTIQUE

L'appariement des patients était réalisé grâce à une méthode de score de propension dépendant du temps.<sup>33</sup> L'estimation de ce score de propension était effectuée à partir d'un modèle de Cox cause-spécifique sur la cohorte initiale des patients dialysés et inscrits sur liste. Les variables dépendantes du temps incluses dans ce modèle étaient actualisées à chaque modification. Le score de propension était alors également actualisé, ce qui explique son caractère dépendant du temps. L'origine était la première séance de dialyse après l'inscription sur liste et l'évènement d'intérêt était le jour de la greffe à partir d'un donneur en IRA. Le décès sur liste d'attente avant greffe, la sortie de la liste, la greffe à partir d'un donneur sans IRA, la greffe à partir de donneur vivant ou décédé d'une cause cardiaque ont été censurés à droite. Un diagramme causal a permis de retenir les facteurs de confusion inclus dans le modèle de Cox : année d'inscription sur liste, temps cumulé de contre-indication, délai entre la dialyse et l'inscription sur liste, âge et sexe du receveur, Index de Masse Corporelle (IMC), diabète, groupe sanguin, TGI et région de résidence. Ce diagramme a été construit par consensus de deux experts en transplantation rénale. Les conflits étaient résolus par recherche bibliographique. Les hypothèses de log linéarité et des risques proportionnels étaient vérifiées. Le prédicteur linéaire du modèle de Cox était considéré comme le score de propension. Au jour de la transplantation, chaque receveur d'un greffon issu d'un donneur en IRA était apparié à un patient dialysé actif sur liste d'attente avec un score de propension similaire. L'appariement 1:1 était effectué sans remise (un patient ne pouvait être apparié qu'une seule fois) selon un algorithme du plus proche voisin avec un *caliper* à 0,2 fois l'écart type du score de propension.<sup>34</sup> L'ensemble des paires constituées permettait de construire une nouvelle sous-cohorte. Une sous-cohorte était construite pour chaque catégorie d'IRA du donneur. Les différences standardisées sont calculées pour vérifier l'équilibre entre les deux

groupes appariés de chaque sous-cohorte. Une différence standardisée inférieure à 10% est classiquement retenue dans la littérature pour justifier d'un équilibre.<sup>35,36</sup> Pour chaque sous-cohorte, la survie est calculée par l'estimateur de Kaplan-Meier et l'espérance de vie par l'aire sous la courbe de survie.<sup>37</sup> La probabilité de greffe dans le groupe « liste d'attente » est estimée par l'estimateur de Aalen-Johansen pour prendre en compte le décès comme évènement compétitif.<sup>38</sup> L'intervalle de confiance a été estimé par bootstrap sur 1000 échantillons. Les analyses statistiques ont été réalisées avec R version 3.6.3.

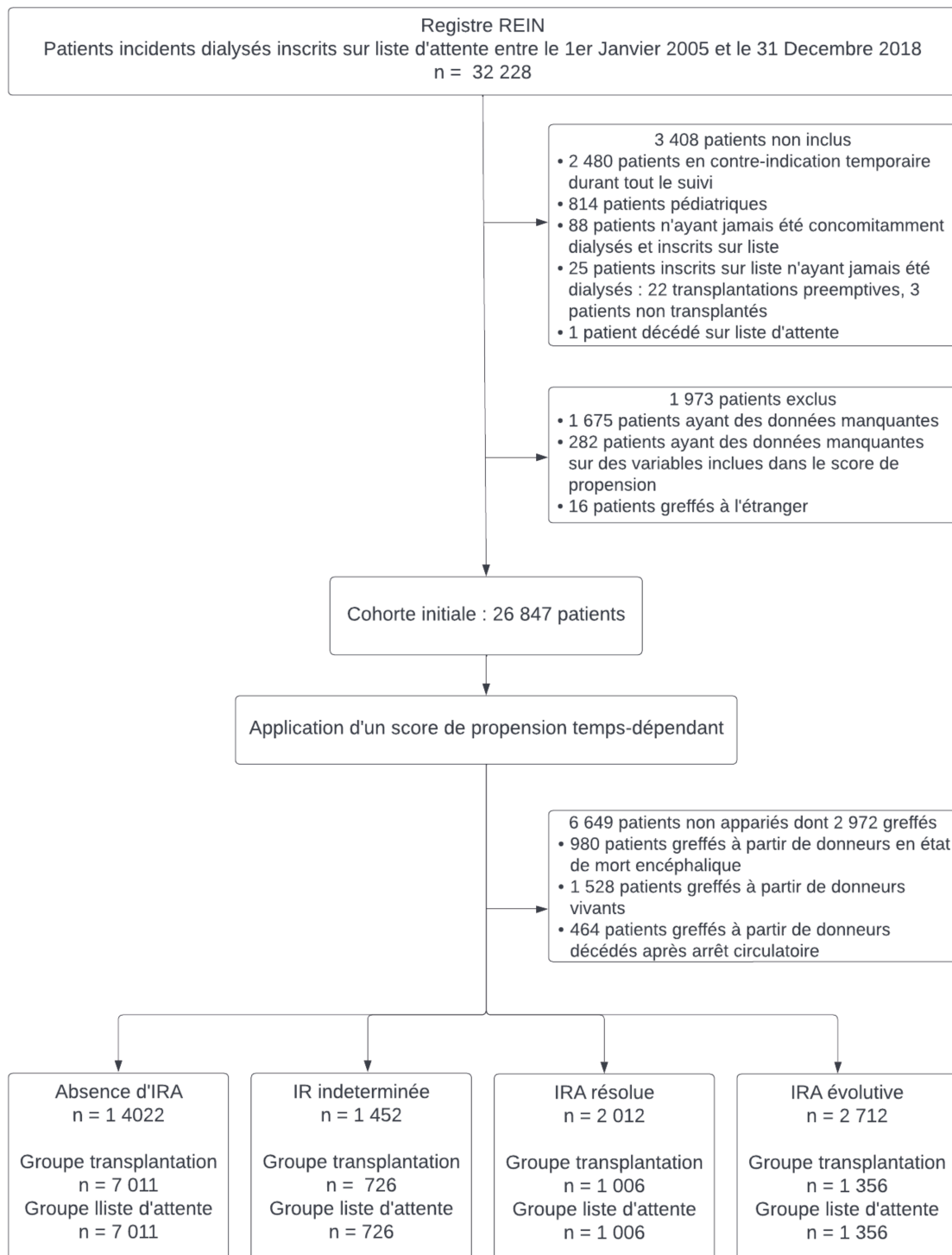


**Figure 4** : Schéma représentant les différentes étapes de méthodologie nécessaires à l'élaboration de l'étude.

## RESULTATS

### I –CARACTERISTIQUES DE LA COHORTE INITIALE

Parmi les 32 228 patients dialysés et inscrits sur liste d’attente entre le 1<sup>er</sup> janvier 2005 et le 31 décembre 2018 inscrits dans le registre REIN, 28 820 ont été inclus. Parmi eux, 1 973 patients ont été exclus (1 675 patients pour données manquantes dans le suivi, 282 pour données manquantes sur une des variables incluse dans le score de propension, 16 patients greffés à l’étranger). Au total, 26 847 patients ont été analysés. Le diagramme de flux est représenté en **figure 5**.



**Figure 5 :** Diagramme de flux de l'étude.

Les caractéristiques démographiques de la cohorte initiale sont décrites dans le

**tableau 1.**

Moyenne (écart type) Effectif (%)	Au jour de la première dialyse sur liste d'attente N=26847	Au jour de la greffe			
	Absence d'IRA N=11601	IR indeterminée N=1095	IRA résolue N=1540	IRA évolutive N=2207	
Age (années)	55.6 [44.8;64.2]	57.3 [46.8;66.0]	53.9 [44.1;61.7]	56.4 [44.7;64.9]	58.6 [47.3;66.3]
Sexe masculin	17230 (64.2%)	7308 (63.0%)	724 (66.1%)	1012 (65.7%)	1391 (63.0%)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25.1 [22.3;28.7]	25.2 [22.4;28.6]	25.0 [22.1;28.4]	25.2 [22.4;28.5]	25.2 [22.5;28.7]
Maladie rénale initiale					
Néphropathie diabétique	3684 (13.7%)	1359 (11.7%)	110 (10.0%)	174 (11.3%)	256 (11.6%)
HTA	4288 (16.0%)	1809 (15.6%)	160 (14.6%)	252 (16.4%)	333 (15.1%)
Autre	4153 (15.5%)	1847 (15.9%)	154 (14.1%)	220 (14.3%)	369 (16.7%)
Maladie rénale kystique	4201 (15.6%)	2041 (17.6%)	201 (18.4%)	268 (17.4%)	350 (15.9%)
Glomérulonéphrite	6136 (22.9%)	2674 (23.0%)	269 (24.6%)	363 (23.6%)	522 (23.7%)
Pyélonéphrite	1273 (4.7%)	563 (4.9%)	65 (5.9%)	72 (4.7%)	111 (5.0%)
Inconnue	3112 (11.6%)	1308 (11.3%)	136 (12.4%)	191 (12.4%)	266 (12.1%)
Groupe sanguin					
A	10481 (39.0%)	5164 (44.5%)	458 (41.8%)	670 (43.5%)	986 (44.7%)
AB	1082 (4.0%)	507 (4.4%)	46 (4.2%)	92 (6.0%)	96 (4.3%)
B	3348 (12.5%)	1130 (9.7%)	127 (11.6%)	191 (12.4%)	232 (10.5%)
O	11936 (44.5%)	4800 (41.4%)	464 (42.4%)	587 (38.1%)	893 (40.5%)
Technique de dialyse					
Hémodialyse	22742 (84.7%)	9782 (84.3%)	902 (82.4%)	1323 (85.9%)	1873 (84.9%)
Dialyse péritonéale	4104 (15.3%)	1818 (15.7%)	193 (17.6%)	217 (14.1%)	334 (15.1%)
Délais entre l'inscription et la dialyse (jours)	194.0 [- 13.0;430.0]	202.0 [- 3.0;432.0]	183.0 [- 22.5;406.0]	211.0 [13.0;426.0]	207.0 [- 1.5;441.5]
TGI > 0%	11012 (41.0%)	4355 (37.5%)	353 (32.2%)	575 (37.3%)	793 (35.9%)
Présence d'anticorps anti- HLA de classe I	5808 (21.6%)	2490 (21.5%)	198 (18.1%)	311 (20.2%)	459 (20.8%)
Présence d'anticorps anti- HLA de classe II	3697 (13.8%)	1600 (13.8%)	134 (12.2%)	195 (12.7%)	305 (13.8%)
Antécédent de diabète	6300 (23.5%)	2415 (20.8%)	191 (17.4%)	304 (19.7%)	466 (21.1%)
Antécédent de néoplasie	869 (3.3%)	455 (4.0%)	27 (2.5%)	61 (4.0%)	89 (4.1%)
Antécédent de maladie cardio-vasculaire	7096 (26.8%)	3241 (28.3%)	295 (27.3%)	452 (29.9%)	624 (28.6%)
Antécédent de maladie respiratoire chronique	1564 (5.9%)	740 (6.4%)	61 (5.6%)	83 (5.4%)	114 (5.2%)
Antécédent de tabagisme	9193 (37.3%)	4200 (39.5%)	377 (37.8%)	566 (40.3%)	769 (38.1%)
Antécédent d'hépatopathie chronique	790 (3.0%)	381 (3.3%)	35 (3.3%)	57 (3.8%)	62 (2.9%)
Antécédent d'infection à VIH	357 (1.3%)	134 (1.2%)	17 (1.6%)	22 (1.4%)	36 (1.6%)
Antécédent de SIDA	120 (0.5%)	54 (0.5%)	4 (0.4%)	6 (0.4%)	13 (0.6%)
Antécédent d'handicap	1803 (6.8%)	931 (8.2%)	89 (8.3%)	114 (7.6%)	183 (8.4%)
Antécédent de difficultés à la marche	613 (2.3%)	275 (2.4%)	25 (2.3%)	27 (1.8%)	62 (2.8%)

**Tableau 1** – Caractéristiques de la cohorte initiale au moment de la première dialyse depuis l’inscription sur liste et au moment de la transplantation. Abréviations : IMC : Index de masse corporelle, IRCT : Insuffisance rénale chronique terminale, TGI : Taux de greffons incompatibles, HLA : antigènes leucocytaires humains, VIH : virus de l’immunodéficience humaine, SIDA : syndrome d’immunodéficience acquise. Définition : handicap : présence de cécité, ou troubles psychiatriques ou amputation ou paralysie d’un membre

Brièvement, l’âge médian à l’inclusion est de 55,6 ans (interquartile IQR = 44,8 – 64,2), 64,2% des patients sont des hommes, l’IMC médian est de 25,1 kg/m<sup>2</sup> (IQR = 22,3 – 28,7). La glomérulonéphrite est la principale cause d’IRCT, suivi de l’HTA et de la maladie rénale kystique. Le traitement de suppléance de l’IRCT privilégié est l’hémodialyse dans 84,7% des cas. Quarante-et-un pour cent des patients étaient immunisés (TGI > 0%). Sur un suivi médian de 5,13 ans (IQR = 2,61-8,11), 17 037 greffes à partir de donneurs en état de mort encéphalique ont été réalisées. Au cours du suivi, 3 738 patients sont décédés dont 1 417 avant une transplantation rénale.

Pour chaque catégorie de l’IRA du donneur, les patients greffés de la catégorie correspondante ont été inclus dans le groupe « transplantation » et ont été appariés 1:1 avec un patient dialysé sur liste active comparable qui a été inclus dans le groupe « liste d’attente ». Le diagramme causal a permis de déterminer les variables modifiant l’estimation de l’effet de la greffe sur la survie et nécessitant un ajustement (**annexe 1**). Les résultats de chaque sous-cohorte sont détaillés ci-dessous. Dans chaque sous-cohorte, la comparabilité des groupes est assurée comme l’atteste l’ensemble des différences standardisées inférieures à 10% sur les variables retenues comme facteurs de confusion par le diagramme causal. A

noter que les caractéristiques de chaque sous-cohorte sont similaires à celles de la cohorte initiale permettant d'assurer une représentativité des sous-cohortes par rapport à la population initiale.

## II – SOUS-COHORTE « IR INDETERMINEE »

Mille-quatre-cent-cinquante-deux patients sont inclus dans cette sous-cohorte. Les caractéristiques des patients sont détaillées dans le **tableau 2**. L'âge médian est de 52,6 ans (écart type 12,6) dans le groupe « transplantation » et 53,4 ans (écart type 12,8) dans le groupe « liste d'attente ». La dialyse péritonéale est la technique de dialyse pour 16,8% des patients de la sous-cohorte et 33,3% des patients sont immunisés. Un antécédent de diabète est retrouvé chez 19,7% des patients dans chaque groupe. Il existe une différence standardisée supérieure à 10% entre les deux groupes concernant la maladie rénale initiale, cependant cette caractéristique n'est pas un facteur de confusion dans l'estimation de l'effet de la greffe sur la mortalité.

Pour un suivi médian de 4,28 ans (IQR = 1,97 – 7,45), 202 patients sont décédés dont 95 dans le groupe « transplantation ». Dans le groupe « liste d'attente », 522 patients ont été transplantés après appariement au cours du suivi avec un délai médian entre l'appariement et la greffe de 238,5 jours (IQR = 92,25 – 581,0) (**figure 6**).

La survie à 10 ans est de 73,6% (IQR = 65,2% – 82%) dans le groupe « transplantation » et 70,7% (IQR 61,5% – 80%) dans le groupe « liste d'attente ». Les courbes de survie des groupes « transplantation » et « liste d'attente » sont représentées en **figure 7**. L'espérance de vie à 10 ans est de 8,74 ans (IC 95% = 8,49 ; 8,97) et 8,57 ans (IC 95% = 8,27 ; 8,85) respectivement dans le groupe « transplantation » et le groupe « liste

d'attente ». La différence d'espérance de vie est de 2,01 mois (IC 95% = -2,4 ; 6,51) entre les deux groupes.

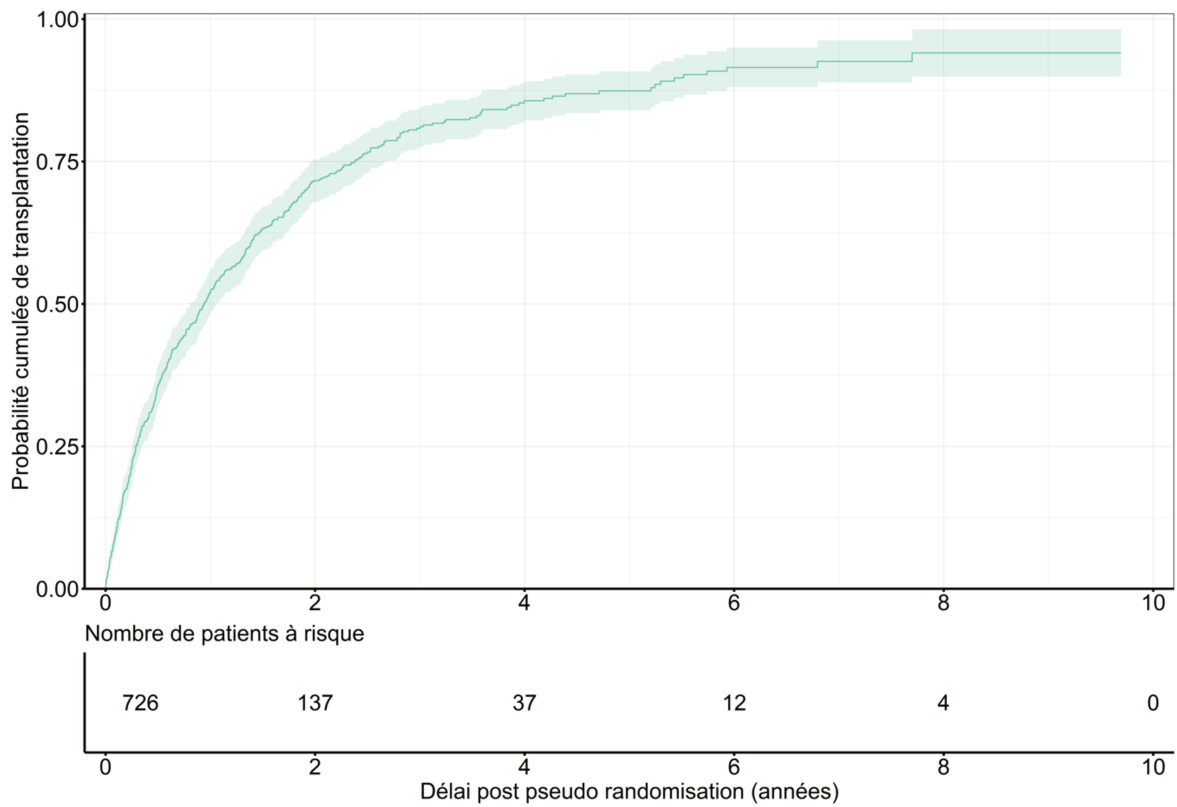


Moyenne (écart type) Effectif (%)	Groupe liste d'attente N=726	Groupe transplantation N=726	Différences standardisées
Age (années)	53.4 (12.8)	52.6 (12.6)	6.2%
Sexe masculin	506 (69.7%)	487 (67.1%)	3.9%
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25.7 (4.6)	25.6 (4.5)	1.6%
Maladie rénale initiale			15.4%
Autre	127 (17.5%)	99 (13.6%)	
Glomérulonéphrite	170 (23.4%)	181 (24.9%)	
HTA	117 (16.1%)	105 (14.5%)	
Inconnue	70 (9.6%)	95 (13.1%)	
Néphropathie diabétique	88 (12.1%)	85 (11.7%)	
Maladie rénale kystique	119 (16.4%)	122 (16.8%)	
Pyélonéphrite	35 (4.8%)	39 (5.4%)	
Groupe sanguin			8.3%
A	294 (40.5%)	286 (39.4%)	
AB	24 (3.3%)	32 (4.4%)	
B	81 (11.2%)	94 (12.9%)	
O	327 (45.0%)	314 (43.3%)	
Technique de dialyse			0.7%
Hémodialyse	603 (83.1%)	605 (83.3%)	
Dialyse péritonéale	123 (16.9%)	121 (16.7%)	
Délais entre l'inscription et la dialyse (jours)	196 [-24.5;396]	181 [-29;440]	1.2%
Temps cumulé de CIT (jours)	45 [0;180]	42 [0;180]	0%
TGI > 0 (%)	242 (33.3%)	241 (33.2%)	0.3%
Présence d'anticorps anti-HLA de classe I	138 (19.0%)	123 (16.9%)	5.1%
Présence d'anticorps anti-HLA de classe II	86 (11.8%)	84 (11.6%)	0.8%
Antécédent de diabète	143 (19.7%)	143 (19.7%)	0%
Antécédent de néoplasie	18 (2.5%)	18 (2.5%)	0%
Antécédent de maladie vasculaire	201 (28.2%)	207 (29.0%)	1.7%
Antécédent de tabagisme	249 (37.6%)	255 (38.9%)	1.5%
Antécédent de maladie hépatique	23 (3.2%)	20 (2.8%)	2.4%
Antécédent de maladie pulmonaire	51 (7.0%)	44 (6.1%)	3.8%
Antécédent d'infection VIH	10 (1.4%)	11 (1.5%)	1.1%
Antécédent d'handicap	33 (4.5%)	31 (4.3%)	1.3%
Antécédent de difficultés à la marche	22 (3.0%)	18 (2.5%)	3.3%

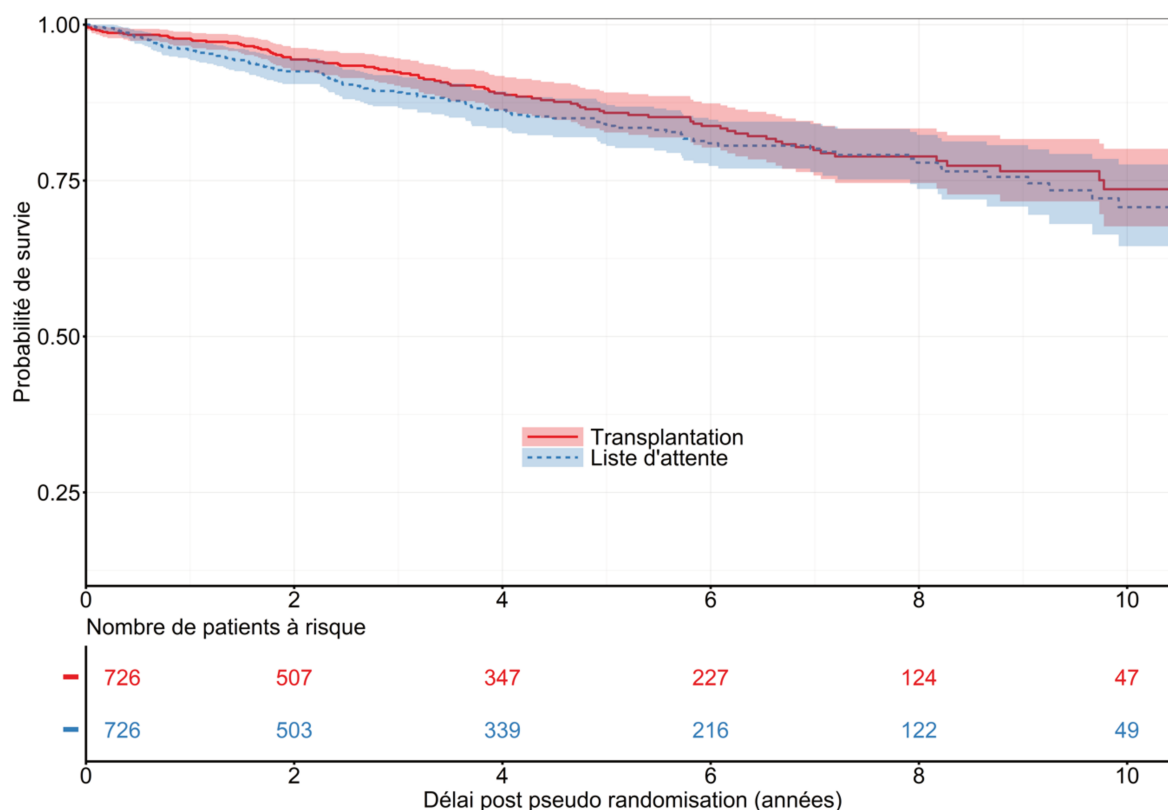
**Tableau 2** - Tableau descriptif des caractéristiques de la sous-cohorte « IR indéterminée »

Abréviations : IMC : Index de masse corporelle, HTA : hypertension artérielle, TGI : Taux de greffons incompatibles, HLA : antigènes leucocytaires humains, VIH : virus de

l'immunodéficience humaine, CIT : contre-indication temporaire.



**Figure 6** – Courbe de probabilité cumulée de transplantation dans le groupe « liste d’attente » de la sous-cohorte « IR indéterminée » : 522 des 726 patients ont été transplantés avec un délai médian après l’appariement de 238,5 jours (IQR = 92,25 – 581,0).



**Figure 7** – Courbes de survie de la sous-cohorte « IR Indéterminée » : L'espérance de vie à 10 ans est de 8,74 ans (IC 95% = 8,49 ; 8,97) pour le groupe « transplantation » et 8,57 ans (IC 95% = 8,27 ; 8,85) pour le groupe « liste d'attente », soit une différence de 2,01 mois (IC 95% = -2,4 ; 6,51) entre les deux groupes.

### III – SOUS-COHORTE « IRA RESOLUE »

Les caractéristiques des 2 012 patients inclus dans cette sous-cohorte sont détaillées dans le **tableau 3**. Les patients ont un âge médian de 54,2 ans (écart type 13,7) dans le groupe « transplantation » et 54,6 ans (écart type 13,7) dans le groupe « liste d'attente ». Le temps cumulé de contre-indication temporaire est de 56 jours (IQR = 0,0 – 207,0) dans le groupe « transplantation » et 72,5 jours (IQR = 0,0 – 237,8) dans le groupe « liste d'attente ». Un antécédent de tabagisme actif est retrouvé chez 40,2% des patients des deux groupes.

Pour un suivi médian de 3,99 ans (IQR = 1,72 – 7,06), 261 patients sont décédés dont 118 dans le groupe « transplantation ». Dans le groupe « liste d'attente », 725 patients ont été transplantés après appariement au cours du suivi avec un délai médian entre l'appariement et la greffe de 233 jours (IQR = 91,0 – 555,8) (**figure 8**).

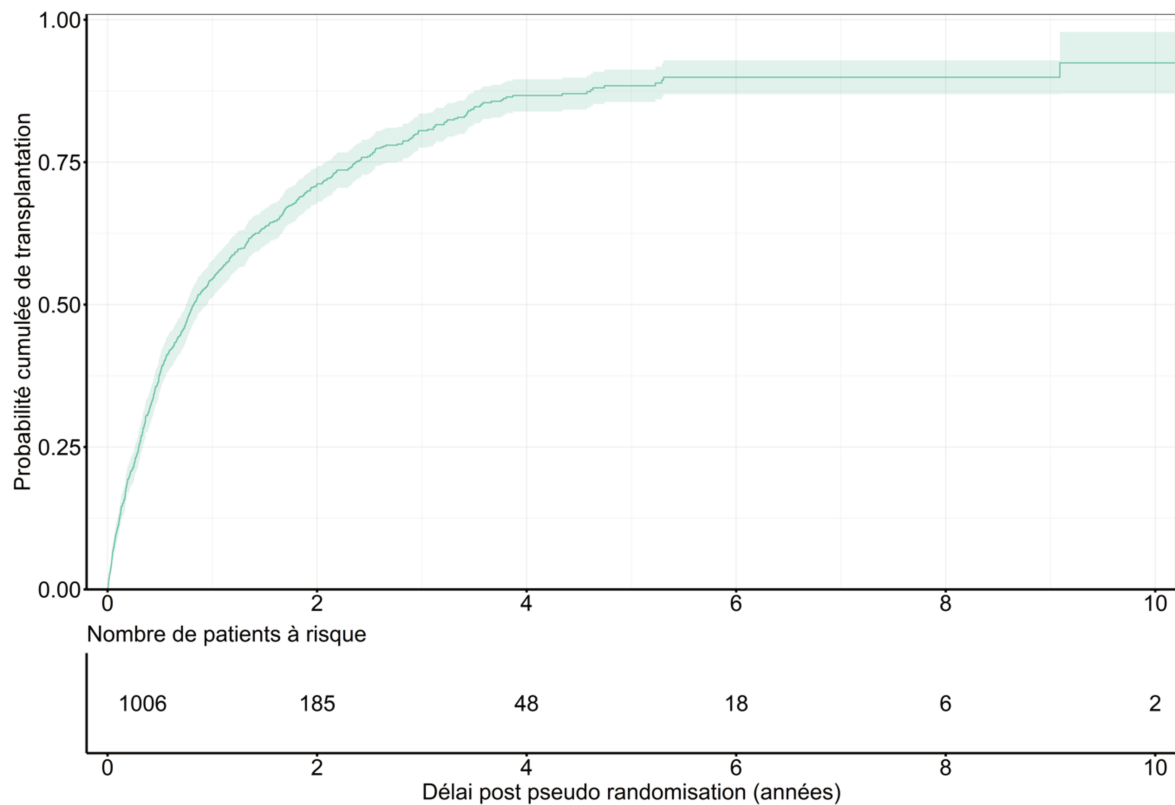
La survie à 10 ans est de 70,7% (IQR = 62,2% – 79,1%) dans le groupe « transplantation » et 72% (IQR 64,3% – 79,7%) dans le groupe « liste d'attente ».

L'espérance de vie à 10 ans, représenté en **figure 9**, est de 8,70 ans (IC 95% = 8,46 ; 8,94) dans le groupe « transplantation » et 8,40 ans (IC 95% = 8,14 ; 8,64) dans le groupe « liste d'attente ». La différence d'espérance de vie entre les deux groupes est de 3,68 mois (IC 95% = -0,07 ; 7,46).

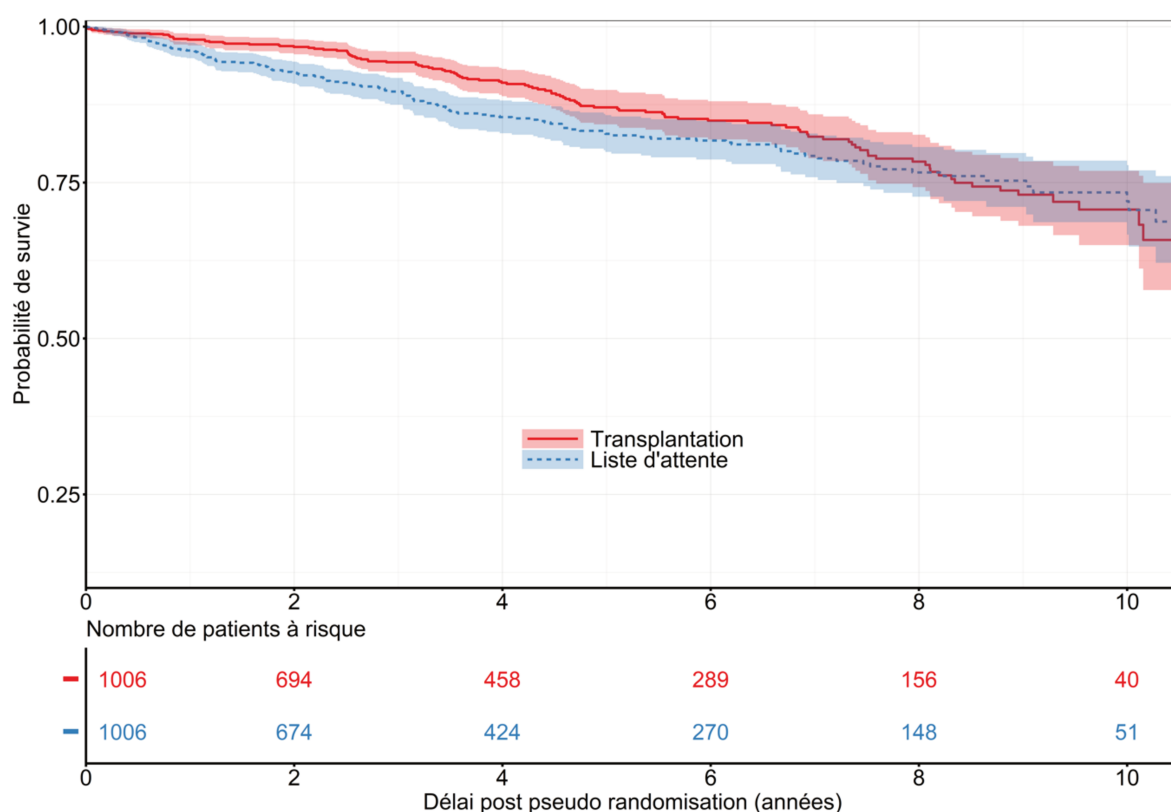
<b>Moyenne (écart type) Effectif (%)</b>	<b>Groupe liste d'attente N=1006</b>	<b>Groupe transplantation N=1006</b>	<b>Différences standardisées</b>
Age (années)	54.6 (13.7)	54.2 (13.7)	3.3%
Sexe masculin	666 (66.2%)	654 (65.0%)	1.8%
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25.5 (4.4)	25.9 (4.5)	7%
Maladie rénale initiale			7.9%
Autre	162 (16.1%)	144 (14.3%)	
Glomérulonéphrite	235 (23.4%)	236 (23.5%)	
HTA	167 (16.6%)	160 (15.9%)	
Inconnue	110 (10.9%)	131 (13.0%)	
Néphropathie diabétique	120 (11.9%)	121 (12.0%)	
Maladie rénale kystique	168 (16.7%)	172 (17.1%)	
Pyélonéphrite	44 (4.4%)	42 (4.2%)	
Groupe sanguin			6.6%
A	423 (42.0%)	424 (42.1%)	
AB	43 (4.3%)	57 (5.7%)	
B	145 (14.4%)	140 (13.9%)	
O	395 (39.3%)	385 (38.3%)	
Technique de dialyse			1.1%
Hémodialyse	860 (85.5%)	864 (85.9%)	
Dialyse péritonéale	146 (14.5%)	142 (14.1%)	
Délais entre l'inscription et la dialyse (jours)	195.5 [5.0;433.8]	202.5 [-28.0;439.8]	1%
Temps cumulé en CIT (jours)	72.5 [0.0;237.8]	56.0 [0.0;207.0]	4.8%
TGI > 0 (%)	379 (37.7%)	384 (38.2%)	0.9%
Présence d'anticorps anti-HLA de classe II	210 (20.9%)	190 (18.9%)	4.7%
Présence d'anticorps anti-HLA de classe II	144 (14.3%)	121 (12.0%)	6.5%
Antécédent de diabète	203 (20.2%)	206 (20.5%)	0.7%
Antécédent de néoplasie	36 (3.6%)	34 (3.4%)	1.1%
Antécédent de maladie vasculaire	276 (27.8%)	293 (29.8%)	3.4%
Antécédent de tabagisme	374 (40.2%)	365 (40.2%)	1.6%
Antécédent de maladie hépatique	36 (3.6%)	33 (3.3%)	1.6%
Antécédent de maladie pulmonaire	60 (6.0%)	61 (6.1%)	0.4%
Antécédent d'infection VIH	14 (1.4%)	14 (1.4%)	0%
Antécédent d'handicap	40 (4.0%)	43 (4.3%)	1.5%
Antécédent de difficultés à la marche	26 (2.6%)	16 (1.6%)	6.9%

**Tableau 3** - Tableau descriptif des caractéristiques de la sous-cohorte « IRA résolue »

Abréviations : IMC : Index de masse corporelle, IRCT : Insuffisance rénale chronique terminale, HTA : hypertension artérielle, TGI : Taux de greffons incompatibles, HLA : antigènes leucocytaires humains, VIH : virus de l'immunodéficience humaine.



**Figure 8** - Courbe de probabilité cumulée de transplantation dans le groupe « liste d'attente » de la sous-cohorte « IRA résolue » : 725 des 1 006 patients ont été transplantés avec un délai médian après l'appariement de 233 jours (IQR = 91,0 – 555,8).



**Figure 9** – Courbes de survie de la sous-cohorte « IRA résolue » : L'espérance de vie à 10 ans est de 8,70 ans (IC 95% = 8,46 ; 8,94) pour le groupe « transplantation » et 8,40 ans (IC 95% = 8,14 ; 8,64) pour le groupe « liste d'attente » soit une différence de 3,68 mois (IC 95% = -0,07 ; 7,46).

#### IV – SOUS-COHORTE « IRA EVOLUTIVE »

Cette sous-cohorte comprend 2 712 patients dont les caractéristiques sont détaillées dans le **tableau 4**. Les patients du groupe « transplantation » ont un âge médian de 55,8 ans (écart type 13,6) contre 56 ans (écart type 13,8) dans le groupe « liste d'attente ».

L'hémodialyse est la méthode de dialyse de 84,7% des patients du groupe « transplantation » et 86,6% des patients du groupe « liste d'attente ». Un antécédent de diabète est retrouvé chez 22,4% et 23% des patients des groupes « transplantation » et « liste d'attente »

respectivement. Les antécédents de maladie vasculaire quant à eux sont présents chez 26,5% et 30,1% des patients des groupes « transplantation » et « liste d'attente » respectivement.

Pour un suivi médian de 4,1 ans (IQR = 1,64 – 6,99), 407 patients sont décédés dont 197 dans le groupe transplantation. Parmi les 1 356 patients du groupe « liste d'attente », 960 ont été transplantés après appariement au cours du suivi avec un délai médian entre l'appariement et la greffe de 228 jours (IQR = 84,0 – 522,2) (**figure 10**).

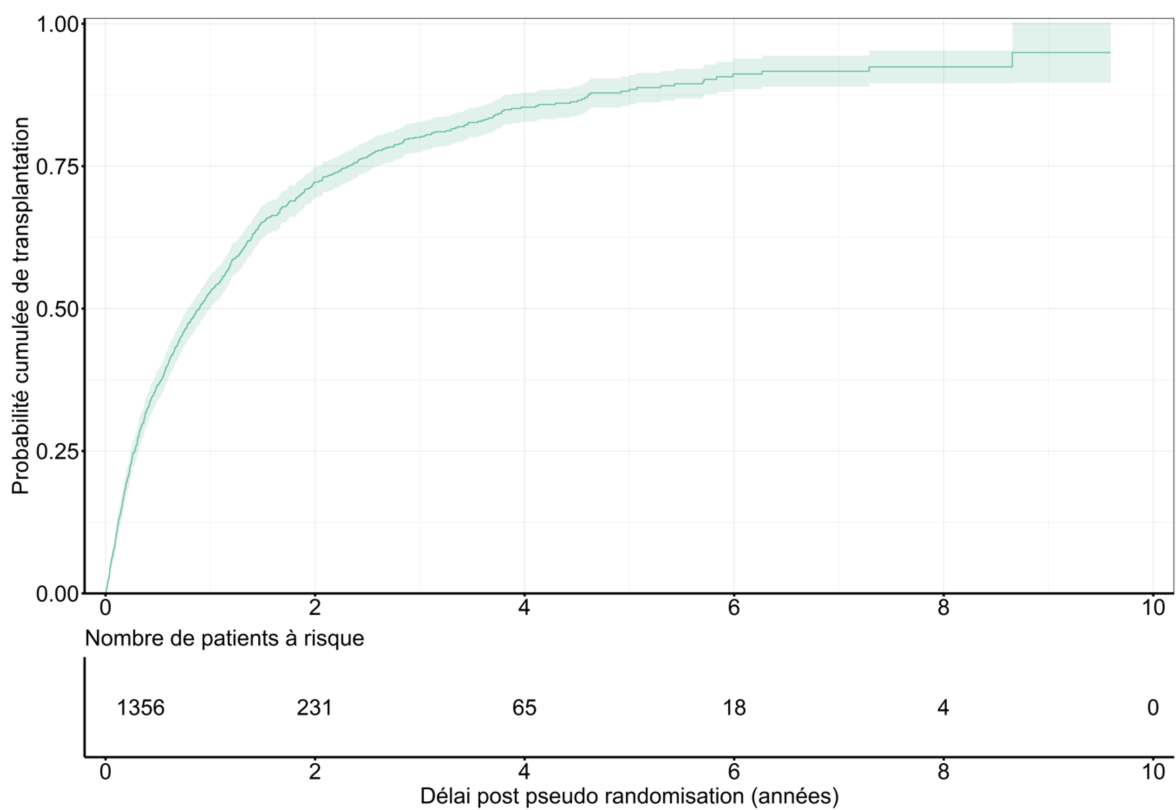
La survie à 10 ans est de 68,1% (IQR = 60,5% ; 75,8%) dans le groupe « transplantation » et 63,8% (IQR 54,8% ; 72,8%) dans le groupe « liste d'attente ». Les courbes de survie des groupes « transplantation » et « liste d'attente » sont représentées dans **figure 11**. L'espérance de vie à 10 ans est de 8,50 ans (IC95% = 8,30 ; 8,70) et 8,31 ans (IC 95% = 8,10 ; 8,55) respectivement dans le groupe « transplantation » et le groupe « liste d'attente ». Il existe une différence d'espérance de vie de 2,25 mois (IC95% = -1,13 ; 5,63) entre les deux groupes.



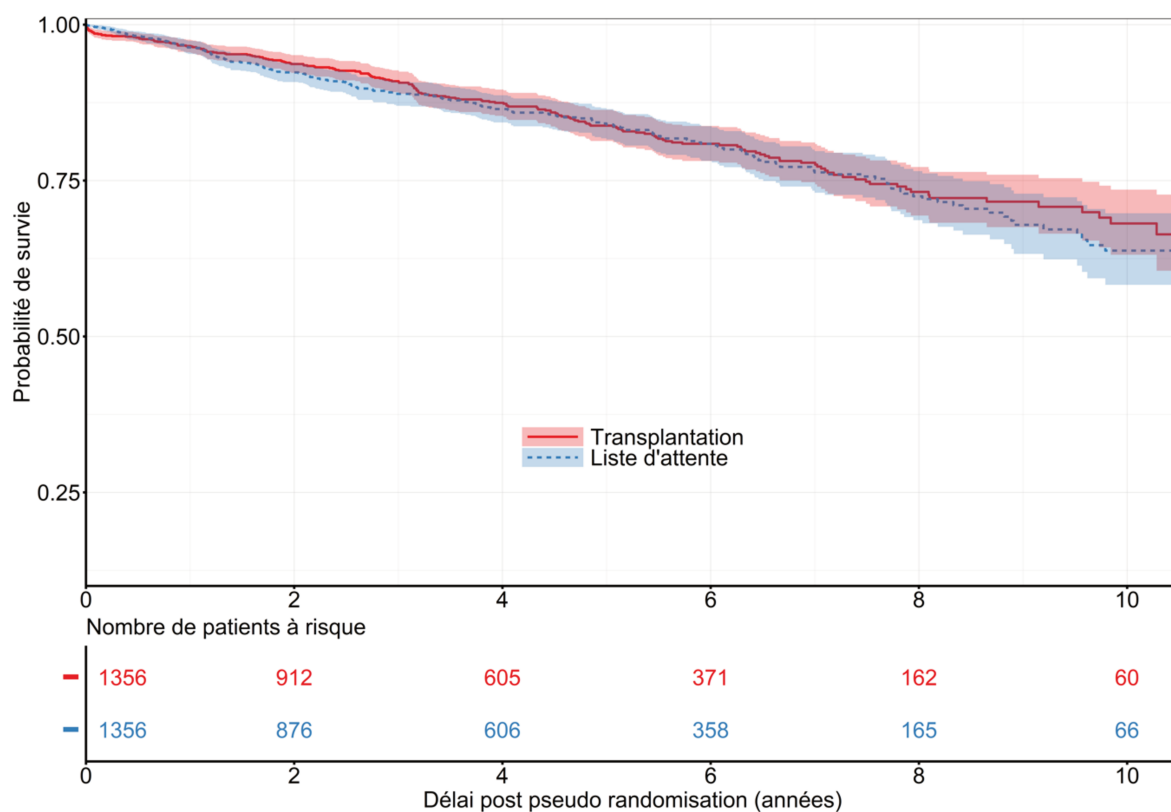
Moyenne (écart type) Effectif (%)	Groupe liste d'attente N=1356	Groupe transplantation N=1356	Différences standardisées
Age (années)	56.0 (13.8)	55.8 (13.6)	1.6%
Sexe masculin	843 (62.2%)	825 (60.8%)	2%
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25.7 (4.8)	25.9 (4.7)	4.4%
Maladie rénale initiale			10.5%
Autre	227 (16.7%)	228 (16.8%)	
Glomérulonéphrite	289 (21.3%)	315 (23.2%)	
HTA	207 (15.3%)	204 (15.0%)	
Inconnue	147 (10.8%)	163 (12.0%)	
Néphropathie diabétique	181 (13.3%)	159 (11.7%)	
Maladie rénale kystique	249 (18.4%)	216 (15.9%)	
Pyélonéphrite	56 (4.1%)	71 (5.2%)	
Groupe sanguin			4%
A	556 (41.0%)	563 (41.5%)	
AB	54 (4.0%)	61 (4.5%)	
B	163 (12.0%)	149 (11.0%)	
O	583 (43.0%)	583 (43.0%)	
Technique de dialyse			5.2%
Hémodialyse	1174 (86.6%)	1148 (84.7%)	
Dialyse péritonéale	182 (13.4%)	208 (15.3%)	
Délais entre l'inscription et la dialyse (jours)	189.0 [-13.0;445.2]	210.0 [-16.5;453.0]	1.9%
Temps cumulé en CIT (jours)	44.5 [0.0;207.2]	44.5 [0.0;188.0]	5.4%
TGI > 0 (%)	510 (37.6%)	528 (38.9%)	2.4%
Présence d'anticorps anti-HLA de classe I	300 (22.1%)	314 (23.2%)	2.3%
Présence d'anticorps anti-HLA de classe II	201 (14.8%)	194 (14.3%)	1.4%
Antécédent de diabète	312 (23.0%)	304 (22.4%)	1.3%
Antécédent de néoplasie	45 (3.3%)	46 (3.4%)	0.4%
Antécédent de maladie vasculaire	403 (30.1%)	354 (26.5%)	7.4%
Antécédent de tabagisme	480 (38.6%)	464 (37.4%)	2.2%
Antécédent de maladie hépatique	56 (4.1%)	33 (2.4%)	9.4%
Antécédent de maladie pulmonaire	75 (5.5%)	76 (5.6%)	0.3%
Antécédent d'infection VIH	20 (1.5%)	18 (1.3%)	1.3%
Antécédent d'handicap	56 (4.1%)	51 (3.8%)	1.9%
Antécédent de difficultés à la marche	40 (2.9%)	36 (2.7%)	1.8%

**Tableau 4** - Tableau descriptif des caractéristiques de la sous-cohorte IRA évolutive

Abréviations : IMC : Index de masse corporelle, IRCT : Insuffisance rénale chronique terminale, HTA : hypertension artérielle, TGI : Taux de greffons incompatibles, HLA : antigènes leucocytaires humains, VIH : virus de l'immunodéficience humaine.



**Figure 10** - Courbe de probabilité cumulée de transplantation dans le groupe « liste d'attente » de la sous-cohorte « IRA évolutive » : 960 des 1356 patients ont été transplantés avec un délai médian après l'appariement de 228 jours (IQR = 84,0 – 522,2).



**Figure 11** - Courbes de survie de la sous-cohorte « IRA évolutive » : L'espérance de vie à 10 ans est de 8,50 ans (IC 95% = 8,30 ; 8,70) pour le groupe « transplantation » et 8,31 ans (IC 95% = 8,10 ; 8,55) pour le groupe « liste d'attente », soit une différence de 2,25 mois (IC 95% = -1,13 ; 5,63).

#### V – SOUS-COHORTE « ABSENCE D'IRA »

Cette sous-cohorte comprend 7 011 paires de patients. Les caractéristiques démographiques des patients des groupes « transplantation » et « liste d'attente » sont détaillées en **annexe 2**. L'âge médian est de 54,7 ans (écart type 13,7) et 55,3 ans (écart type 13,3) respectivement dans le groupe « transplantation » et « liste d'attente ». L'hémodialyse est le traitement de suppléance le plus courant (84,7% dans le groupe « transplantation », 83,8% dans le groupe « liste d'attente »). Un antécédent de maladie vasculaire est retrouvé

chez 27,3% des patients du groupe « transplantation » et 29,6% des patients du groupe « liste d'attente ».

Pour un suivi médian de 4,12 ans (IQR = 1,86 – 7,13), 1 921 patients sont décédés dont 842 dans le groupe transplantation. Parmi les 7 011 du groupe « liste d'attente », 4 931 ont été transplantés après appariement au cours du suivi avec un délai médian entre l'appariement et la greffe de 240 jours (IQR = 87,0 – 549,5) (**annexe 3**).

La survie à 10 ans est de 74,2% (IQR = 71,5% – 76,9%) dans le groupe « transplantation » et 68,4% (IQR 65,3% – 71,5%) dans le groupe « liste d'attente ». Les courbes de survie des groupes « transplantation » et « liste d'attente » sont représentées en **annexe 4**. Comme attendu, il existe un croisement précoce entre les courbes, témoin d'une surmortalité en post-transplantation immédiat. L'espérance de vie à 10 ans est de 8,71 ans (IC 95% = 8,63 ; 8,79) dans le groupe « transplantation » et 8,41 ans (IC 95% = 8,32 ; 8,50) dans le groupe « liste d'attente ». Il existe une différence d'espérance de vie significative de 3,58 mois (IC 95% = 2,22 ; 5,03) entre les deux groupes, en faveur de la transplantation.

## DISCUSSION

La classification de l'IRA du donneur proposée dans un précédent travail a permis de mettre en évidence des formes d'IRA évolutives, résolues ou indéterminées qui étaient associées à une augmentation du risque de perte de greffon.<sup>32</sup> Malgré ce sur risque, les déterminants de l'acceptation d'un greffon d'un donneur en IRA sont ailleurs. En effet, nous sommes convaincus que la prise de décision lors d'une proposition de greffon ne devrait pas être guidée par le risque de perte du greffon mais par le bénéfice en termes de quantité et de qualité de vie pour le receveur par rapport au fait de rester en dialyse. Il n'existe que peu de possibilités méthodologiques pour pouvoir étudier ces phénomènes. L'idéal serait une étude randomisée permettant de comparer le fait d'accepter un greffon versus le fait de le refuser dans l'attente d'une meilleure proposition future. Dans ce dernier cas, une incertitude quant au devenir du patient dialysé existe. Son parcours de soins pourrait le conduire à rester indéfiniment en dialyse sans aucune autre proposition, mourir avant une nouvelle proposition ou recevoir une nouvelle proposition de meilleure ou de moins bonne qualité. On comprend aisément que cet essai clinique est infaisable car non éthique. Ce travail visait à émuler des essais cliniques qui mimait ces situations de vie réelle à partir de données observationnelles. Nos résultats constituent ainsi le plus haut niveau de preuve disponible pour répondre à la question de l'acceptation des greffons provenant de donneurs en IRA. Ainsi, le gain d'espérance de vie des patients greffés précocement avec un greffon issu d'un donneur ayant une IR indéterminée, une IRA résolue ou une IRA évolutive est supérieur à celui des patients demeurant sur liste d'attente, bien que cette différence soit non significative. En effet, ce travail a montré une différence d'espérance de vie entre les groupes « transplantation » et « liste d'attente » de 2,01 mois (IC 95% = -2,4 ; 6,51) dans la sous-cohorte « IR indéterminée », 3,68 mois (IC 95% = -0,07 ; 7,46) dans la sous-cohorte « IRA

résolue » et 2,25 mois (IC95% = -1,13 ; 5,63) dans la sous-cohorte « IRA évolutive ». A noter que nous avons émulé un essai clinique à partir des greffons issus de donneurs décédés sans IRA. De façon attendue, on retrouve un bénéfice lié à la transplantation de 3,58 mois pour 10 ans de suivi. Bien que les caractéristiques de base des sous-cohortes soient différentes, il semble que le bénéfice de la transplantation soit similaire pour les autres groupes d'IRA du donneur. Inversement, on ne rapporte pas de perte d'espérance de vie des receveurs greffés avec un greffon issu d'un donneur en IRA. Par conséquent, il ne paraît pas justifié de refuser ces greffons lors des procédures d'attribution.

Outre l'espérance de vie, la qualité de vie conférée par la transplantation est un élément devant motiver l'amélioration de l'accès à la greffe. La qualité de vie des patients IRCT est altérée par la pathologie en elle-même et par les contraintes liées à la dialyse. Les patients rapportent une meilleure qualité de vie après la greffe qu'avant celle-ci, que ce soit sur le plan mental ou physique.<sup>1</sup> Une étude française récente montre même que la qualité de vie des patients greffés est sensiblement équivalente à celle de la population générale.<sup>39</sup> De plus, la transplantation rénale améliore la réinsertion professionnelle des patients. Une méta-analyse internationale de 2021 rapporte que parmi les moins de 65 ans, 34,4% des patients greffés ont un emploi contre 21,6% des patients dialysés.<sup>40</sup> L'insertion professionnelle et l'insertion sociale qui en résulte promeuvent la qualité de vie globale des patients. En somme, la transplantation semble être la meilleure opportunité thérapeutique qui puisse être proposée à un patient IRCT en termes de répercussions personnelles et professionnelles.

La stratégie de prise en charge de l'IRCT a également un impact médico-économique. Selon un rapport de 2007 de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie, le coût moyen de prise en charge d'un patient hémodialysé était de 89 000 euros par an. Par opposition, le coût de la

prise un charge d'un patient greffé était de 86 000 euros la première année puis 20 000 euros pour les années suivantes.<sup>41</sup> En 2014, la Haute Autorité de Santé et l'ABM estimaient que le développement de la transplantation rénale pouvait permettre une économie de 300 à 800 euros par mois par patient selon leur groupe d'âge.<sup>42</sup> Malheureusement, la pénurie d'organes existant en France depuis plusieurs années est l'un des obstacles à ces économies de santé.<sup>15</sup>

Au-delà des conséquences médico-économiques, la pénurie d'organes occasionne un allongement des délais d'attente sur liste et ainsi une dégradation de l'espérance de vie des patients et des résultats post transplantation.<sup>43</sup> Le prélèvement et la greffe d'organe constituent « une priorité nationale », comme le stipule le Plan Ministériel pour le Prélèvement et la Greffe d'Organe et de Tissus 2022-2026.<sup>16</sup> Ce plan ministériel paru au printemps 2022 prévoit une augmentation du nombre de transplantations tous organes confondus pour atteindre un objectif de 6 760 à 8 528 greffes en 2026. L'augmentation des prélèvements d'organes sur donneurs décédés est l'une des mesures nécessaires à l'atteinte de cet objectif. Le recours aux ressources disponibles, y compris les donneurs décédés présentant une IR indéterminée, une IRA résolue ou une IRA évolutive participerait à l'accroissement du nombre d'organes disponibles et à la lutte contre la pénurie de greffon.

Dans notre travail, les patients du groupe « liste d'attente » ont bénéficié d'une transplantation dans un délai de 228 jours (IQR = 84,0 – 522,2) à 240 jours (IQR = 87,0 – 549,5) selon les sous-cohortes. En l'absence de pénurie de greffon, les patients des groupes « liste d'attente » se seraient vu proposer un greffon dans de meilleurs délais. Par conséquent, la différence d'espérance de vie entre les groupes « liste d'attente » et « transplantation » aurait été amoindrie, et le bénéfice de l'acceptation des greffons issus de donneurs en IRA aurait été moins prononcé. En revanche, si la pénurie était amenée à s'aggraver, la différence d'espérance de vie en faveur du groupe « transplantation » serait plus importante. Notre

travail reflète la situation de pénurie de ces 10 dernières années. Il serait amené à être reconduit au gré de l'évolution de l'offre sur le territoire.

Quelques études se sont intéressées à l'impact du refus ou de l'acceptation d'un greffon aux Etats Unis. En 2018, Cohen et al. ont suivi 137 699 patients ayant eu au moins une proposition de greffe.<sup>44</sup> La première proposition de greffon est survenue avec un délai médian de 2,5 ans depuis l'inscription sur liste et a été déclinée dans 95% des cas (soit par le médecin transplantateur, soit par le patient après discussion avec le médecin). Quarante-trois pour cent des patients ayant refusé la première offre se sont vu proposer un second greffon avec un délai médian de 6,1 ans après l'inscription. Le second greffon proposé était de qualité moindre ou similaire à la première offre dans 56% des cas. Cette étude met donc en évidence un allongement conséquent du temps d'attente sur liste en cas de refus aux Etats Unis, sans réel bénéfice sur la qualité du greffon proposé. Une autre étude publiée en 2019 a suivi 280 041 patients ayant reçu au moins une proposition de greffon entre le 1<sup>er</sup> janvier 2008 et le 31 décembre 2015. Parmi eux, 25 967 patients (9,3%) sont décédés sur liste d'attente. En d'autres termes, 10 patients ayant reçu au moins une offre de greffon sont décédés chaque jour durant la période de suivi.<sup>45</sup> Ces résultats s'appliquent au système de répartition américain et ne sont pas transposables au système français. Une étude française serait nécessaire pour identifier les réelles conséquences d'un refus de proposition pour nos patients.

Cette étude présente plusieurs forces. Premièrement, en appliquant la méthode de retro-estimation de la créatinine de base des donneurs recommandé par les KDIGO, cette étude s'affranchit des erreurs de classement des donneurs. La classification qui en résulte est plus fine permettant l'identification de formes plus nuancées de l'IRA du donneur (« IR



indéterminée », « IRA résolue » ou « IRA évolutive »). Deuxièmement, le score de propension est l'une des méthodes les plus robustes à l'heure actuelle pour émuler un essai clinique lorsque la randomisation n'est pas envisageable. Troisièmement, en choisissant l'espérance de vie comme indicateur et en s'affranchissant des HR, les résultats exprimés sont faciles d'interprétation pour les praticiens.<sup>46</sup>

Cette étude présente plusieurs limites. Premièrement, cette étude a été menée sur une population française, avec le système de répartition français actuellement en vigueur. Une extrapolation de ces résultats à d'autres pays doit être interprétée avec précaution. Deuxièmement, nos résultats sont à interpréter sur un plan global et non à l'échelle individuelle. D'un point de vue populationnel, il ne paraît pas justifié de refuser des greffons issus de donneurs en IRA mais nous ne pouvons nier des exceptions individuelles ou des spécificités d'un couple donneur-receveur pouvant justifier un refus. D'autres explorations sont nécessaires pour préciser le pronostic individuel et tendre vers un idéal qu'est la médecine personnalisée.<sup>47</sup> Les résultats que nous présentons visent à fournir un support scientifique à l'édition de recommandations afin de faciliter la prise de décision des cliniciens. Troisièmement, il n'a pas été possible de stratifier l'analyse selon le stade KDIGO de l'IRA dans la sous-cohorte IRA évolutive. Le trop faible effectif de chacune de ces classes KDIGO aurait conduit à un manque de puissance de ces résultats et aurait déstabilisé l'équilibre de l'appariement. Quatrièmement, devant l'absence de disponibilité de « patient reported-outcomes », il n'a pas été possible d'évaluer l'impact de la transplantation de greffons issus de donneurs en IRA sur la qualité de vie des receveurs. Enfin, la pertinence des résultats des études utilisant les méthodes de score de propension est liée à l'observation de l'ensemble des facteurs de confusion. Nous ne pouvons pas exclure que certains n'ont pas été observés et pris en compte dans l'analyse.

En conclusion, cette étude montre un gain d'espérance de vie des patients greffés précocement avec un greffon issu d'un donneur présentant une IR indéterminée, une IRA résolue, ou une IRA évolutive par rapport à des patients restant sur liste d'attente active en vue d'une greffe ultérieure. Bien que nos résultats ne soient pas significatifs, nous ne montrons pas d'effet délétère. De plus, l'accès à une transplantation rénale plus précoce améliorerait la qualité de vie des patients greffés. D'un point de vue populationnel, l'acceptation plus large des greffons issus de donneurs en IRA semble être bénéfique pour l'espérance de vie des patients insuffisants rénaux terminaux et permettrait ainsi de lutter contre la pénurie actuelle d'organes.

## BIBLIOGRAPHIE

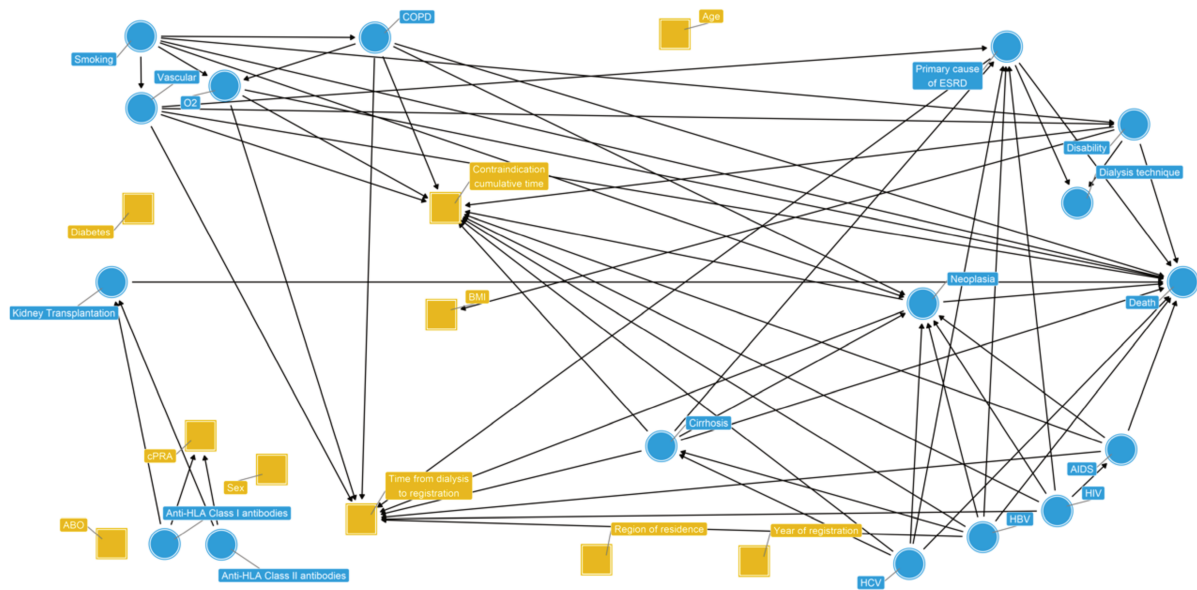
1. Wang Y, Hemmelder MH, Bos WJW, et al. Mapping health-related quality of life after kidney transplantation by group comparisons: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36(12):2327-2339. doi:10.1093/ndt/gfab232
2. Chaudhry D, Chaudhry A, Peracha J, Sharif A. Survival for waitlisted kidney failure patients receiving transplantation versus remaining on waiting list: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. Published online March 1, 2022:e068769. doi:10.1136/bmj-2021-068769
3. Lowrie EG, Lazarus JM, Mocelin AJ, Bailey GL, Hampers CL, Wilson RE, Merrill JP. Survival of patients undergoing chronic hemodialysis and renal transplantation. *N Engl J Med*. 1973 Apr 26;288(17):863-7. doi: 10.1056/NEJM197304262881701. PMID: 4571245.
4. Burton PaulR, Walls J. SELECTION-ADJUSTED COMPARISON OF LIFE-EXPECTANCY OF PATIENTS ON CONTINUOUS AMBULATORY PERITONEAL DIALYSIS, HAEMODIALYSIS, AND RENAL TRANSPLANTATION. *The Lancet*. 1987;329(8542):1115-1119. doi:10.1016/S0140-6736(87)91674-6
5. Vollmer WM, Wahl PW, Blagg CR. Survival with dialysis and transplantation in patients with end-stage renal disease. *N Engl J Med*. 1983 Jun 30;308(26):1553-8. doi: 10.1056/NEJM198306303082602. PMID: 6343866.
6. Wolfe RA. Comparison of Survival Probabilities for Dialysis Patients vs Cadaveric Renal Transplant Recipients. Published online 1993:5.
7. 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):1725-1730. doi:10.1056/NEJM199912023412303
8. Oniscu GC, Brown H, Forsythe JLR. Impact of Cadaveric Renal Transplantation on Survival in Patients Listed for Transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(6):1859-1865. doi:10.1681/ASN.2004121092
9. Kaballo MA, Canney M, O’Kelly P, Williams Y, O’Seaghdha CM, Conlon PJ. A comparative analysis of survival of patients on dialysis and after kidney transplantation. *Clin Kidney J*. 2018;11(3):389-393. doi:10.1093/ckj/sfx117
10. McDonald SP. 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):2212-2219. doi:10.1093/ndt/17.12.2212
11. 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):917-922. doi:10.1681/ASN.V115917
12. Merion RM, Ashby VB, Wolfe RA, et al. Deceased-Donor Characteristics and the Survival Benefit of Kidney Transplantation. :8.
13. Gill JS, Rose C, Pereira BJG, Tonelli M. The importance of transitions between dialysis and transplantation in the care of end-stage renal disease patients. *Kidney Int*. 2007;71(5):442-447. doi:10.1038/sj.ki.5002072
14. Lenain R, Boucquemont J, Leffondré K, et al. Clinical Trial Emulation by Matching Time-dependent Propensity Scores: The Example of Estimating Impact of Kidney Transplantation. *Epidemiology*. 2021;32(2):220-229. doi:10.1097/EDE.0000000000001308
15. <https://rapport-annuel.agence-biomedecine.fr>.
16. <https://www.agence-biomedecine.fr/Les-plans-ministeriels-2022-2026>.
17. Port FK, Bragg-Gresham JL, Metzger RA, et al. Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors1:

- Transplantation*. 2002;74(9):1281-1286. doi:10.1097/00007890-200211150-00014
18. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11(2):R31. doi:10.1186/cc5713
  19. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2012;120(4):c179-84. doi: 10.1159/000339789. Epub 2012 Aug 7. PMID: 22890468.
  20. Hall IE, Schröppel B, Doshi MD, et al. Associations of Deceased Donor Kidney Injury With Kidney Discard and Function After Transplantation: Deceased Donor AKI. *Am J Transplant*. 2015;15(6):1623-1631. doi:10.1111/ajt.13144
  21. Kayler LK, Garzon P, Magliocca J, et al. Outcomes and Utilization of Kidneys from Deceased Donors with Acute Kidney Injury. *Am J Transplant*. 2009;9(2):367-373. doi:10.1111/j.1600-6143.2008.02505.x
  22. Heilman RL, Smith ML, Kurian SM, et al. Transplanting Kidneys from Deceased Donors With Severe Acute Kidney Injury: Acute Kidney Injury Donors. *Am J Transplant*. 2015;15(8):2143-2151. doi:10.1111/ajt.13260
  23. Klein R, Galante NZ, de Sandes-Freitas TV, de Franco MF, Tedesco-Silva H, Medina-Pestana JO. Transplantation With Kidneys Retrieved From Deceased Donors With Acute Renal Failure. *Transplantation*. 2013;95(4):611-616. doi:10.1097/TP.0b013e318279153c
  24. Boffa C, van de Leemkolk F, Curnow E, et al. Transplantation of Kidneys From Donors With Acute Kidney Injury: Friend or Foe? *Am J Transplant*. 2017;17(2):411-419. doi:10.1111/ajt.13966
  25. Heilman RL, Smith ML, Smith BH, et al. Long-term Outcomes Following Kidney Transplantation From Donors With Acute Kidney Injury. *Transplantation*. 2019;103(9):e263-e272. doi:10.1097/TP.0000000000002792
  26. Liu C, Hall IE, Mansour S, Thiessen Philbrook HR, Jia Y, Parikh CR. Association of Deceased Donor Acute Kidney Injury With Recipient Graft Survival. *JAMA Netw Open*. 2020;3(1):e1918634. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.18634
  27. Hall IE, Akalin E, Bromberg JS, et al. Deceased-donor acute kidney injury is not associated with kidney allograft failure. *Kidney Int*. 2019;95(1):199-209. doi:10.1016/j.kint.2018.08.047
  28. Nieuwenhuijs-Moeke GJ, Pischke SE, Berger SP, et al. Ischemia and Reperfusion Injury in Kidney Transplantation: Relevant Mechanisms in Injury and Repair. *J Clin Med*. 2020;9(1):253. doi:10.3390/jcm9010253
  29. Dufour L, Ferhat M, Robin A, et al. Ischémie reperfusion en transplantation rénale. *Néphrologie Thérapeutique*. 2020;16(6):388-399. doi:10.1016/j.nephro.2020.05.001
  30. Bagshaw SM, Uchino S, Cruz D, et al. A comparison of observed versus estimated baseline creatinine for determination of RIFLE class in patients with acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(9):2739-2744. doi:10.1093/ndt/gfp159
  31. Zavada J, Hoste E, Cartin-Ceba R, et al. A comparison of three methods to estimate baseline creatinine for RIFLE classification. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(12):3911-3918. doi:10.1093/ndt/gfp766
  32. Lenain R, Prouteau C, Hamroun A, et al. Association Between Deceased Donor Acute Kidney Injury Assessed Using Baseline Serum Creatinine Back-Estimation and Graft Survival: Results From the French National CRISTAL Registry. *Am J Kidney Dis*. 2022;79(2):164-174. doi:10.1053/j.ajkd.2021.06.022
  33. Lu B. Propensity Score Matching with Time-Dependent Covariates. *Biometrics*. 2005;61(3):721-728. doi:10.1111/j.1541-0420.2005.00356.x
  34. Austin PC. Optimal caliper widths for propensity-score matching when estimating differences in means and differences in proportions in observational studies. *Pharm Stat*.

2011;10(2):150-161. doi:10.1002/pst.433

35. Austin PC. Balance diagnostics for comparing the distribution of baseline covariates between treatment groups in propensity-score matched samples. *Stat Med*. 2009;28(25):3083-3107. doi:10.1002/sim.3697
36. Mamdani M, Sykora K, Li P, et al. Reader's guide to critical appraisal of cohort studies: 2. Assessing potential for confounding. *BMJ*. 2005;330(7497):960-962. doi:10.1136/bmj.330.7497.960
37. Royston P, Parmar MK. Restricted mean survival time: an alternative to the hazard ratio for the design and analysis of randomized trials with a time-to-event outcome. *BMC Med Res Methodol*. 2013;13(1):152. doi:10.1186/1471-2288-13-152
38. Nelson W. Theory and Applications of Hazard Plotting for Censored Failure Data. *Technometrics*. 1972;14(4):945-966. doi:10.1080/00401706.1972.10488991
39. Legrand K, Speyer E, Stengel B, et al. Perceived Health and Quality of Life in Patients With CKD, Including Those With Kidney Failure: Findings From National Surveys in France. *Am J Kidney Dis*. 2020;75(6):868-878. doi:10.1053/j.ajkd.2019.08.026
40. Kirkeskov L, Carlsen RK, Lund T, Buus NH. Employment of patients with kidney failure treated with dialysis or kidney transplantation—a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2021;22(1):348. doi:10.1186/s12882-021-02552-2
41. Blotière PO, Tuppin P, Weill A, Ricordeau P, Allemand H. Coût de la prise en charge de l'IRCT en France en 2007 et impact potentiel d'une augmentation du recours à la dialyse péritonéale et à la greffe. *Néphrologie Thérapeutique*. 2010;6(4):240-247. doi:10.1016/j.nephro.2010.04.005
42. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-11/fiche\\_de\\_sytnhese\\_vf.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-11/fiche_de_sytnhese_vf.pdf).
43. Prezelin-Reydit M, Combe C, Harambat J, et al. Prolonged dialysis duration is associated with graft failure and mortality after kidney transplantation: results from the French transplant database. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(3):538-545. doi:10.1093/ndt/gfy039
44. Cohen JB, Potluri V, Porrett PM, et al. Leveraging marginal structural modeling with Cox regression to assess the survival benefit of accepting versus declining kidney allograft offers. *Am J Transplant*. Published online February 6, 2019:ajt.15290. doi:10.1111/ajt.15290
45. Husain SA, King KL, Pastan S, et al. Association Between Declined Offers of Deceased Donor Kidney Allograft and Outcomes in Kidney Transplant Candidates. *JAMA Netw Open*. 2019;2(8):e1910312. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.10312
46. Hernán MA. The Hazards of Hazard Ratios. *Epidemiology*. 2010;21(1):13-15. doi:10.1097/EDE.0b013e3181c1ea43
47. Sawinski D, Foley DP. Personalizing the Kidney Transplant Decision: Who Doesn't Benefit from a Kidney Transplant? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15(2):279-281. doi:10.2215/CJN.04090419

## ANNEXES



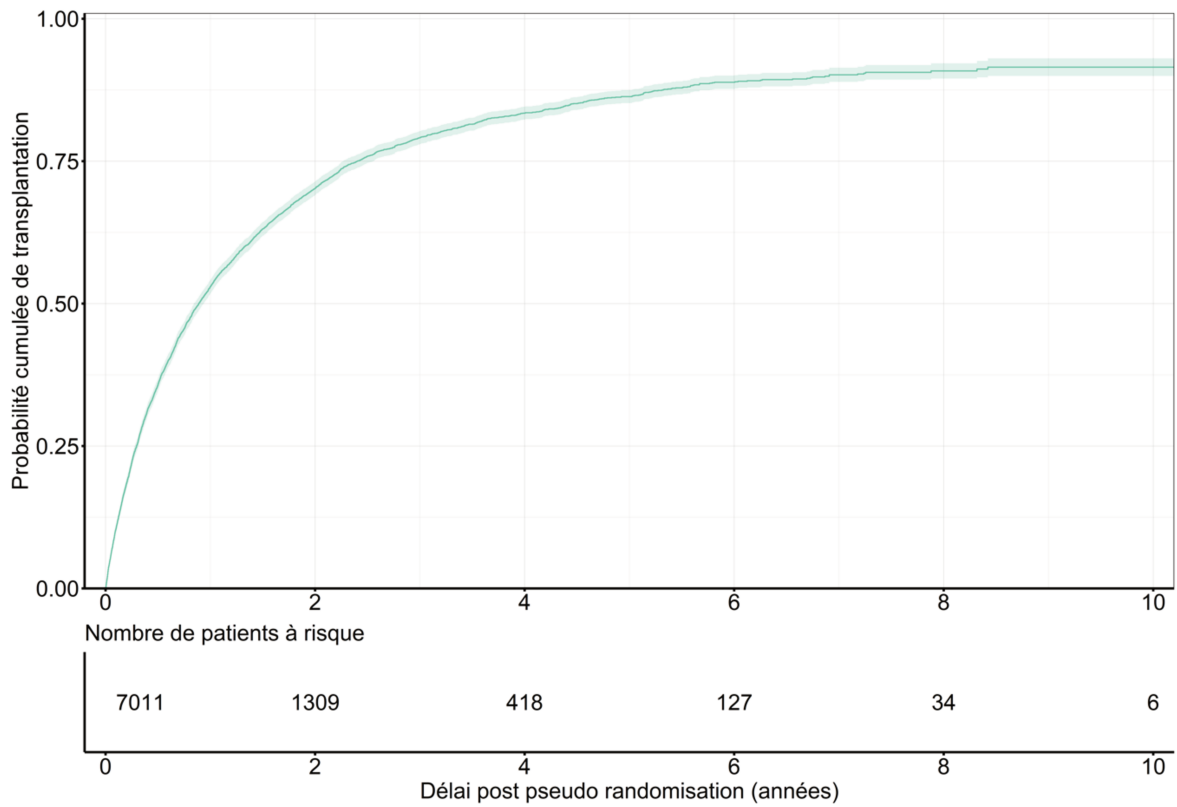
**Annexe 1** – Diagramme causal. Les variables considérées comme des facteurs de confusion sont représentées par des carrés jaunes et les autres variables par des ronds bleus.

Abréviations : AIDS : syndrome d’immunodéficience acquise, BMI : Index de masse corporelle, COPD : broncho-pneumopathie obstructive chronique, cPRA: Taux de greffons incompatibles, ESRD : Insuffisance rénale chronique terminale, HBV : virus de l’hépatite B, HCV : virus de l’hépatite C, HIV : virus de l’immunodéficience humaine, HLA : antigènes leucocytaires humains, O2 : Oxygénothérapie longue durée.

<b>Moyenne (écart type) Effectif (%)</b>	<b>Groupe liste d'attente N=7011</b>	<b>Groupe transplantation N=7011</b>	<b>Differences standardisées</b>
Age (années)	55.3 (13.3)	54.7 (13.7)	4.6%
Sexe masculin	4495 (64.1%)	4354 (62.1%)	3.1%
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25.7 (4.6)	25.6 (4.6)	2%
Maladie rénale initiale			7.2%
Autre	1055 (15.0%)	1112 (15.9%)	
Glomérulonéphrite	1662 (23.7%)	1630 (23.2%)	
HTA	1138 (16.2%)	1076 (15.3%)	
Inconnue	806 (11.5%)	814 (11.6%)	
Néphropathie diabétique	954 (13.6%)	843 (12.0%)	
Maladie rénale kystique	1072 (15.3%)	1201 (17.1%)	
Pyélonéphrite	324 (4.6%)	335 (4.8%)	
Groupe sanguin			1.5%
A	2947 (42.0%)	2919 (41.6%)	
AB	300 (4.3%)	309 (4.4%)	
B	717 (10.2%)	743 (10.6%)	
O	3047 (43.5%)	3040 (43.4%)	
Technique de dialyse			2.4%
Hémodialyse	5875 (83.8%)	5937 (84.7%)	
Dialyse péritonéale	1136 (16.2%)	1073 (15.3%)	
Délais entre l'inscription et la dialyse (jours)	194.0 [1.0;426.5]	204.0 [-14.0;426.0]	0.3%
Temps cumulé de CIT (jours)	38.0 [0.0;182.0]	39.0 [0.0;174.0]	1.8%
TGI > 0 (%)	2764 (39.4%)	2794 (39.9%)	0.8%
Présence d'anticorps anti-HLA de classe I	1634 (23.3%)	1515 (21.6%)	3.8%
Présence d'anticorps anti-HLA de classe II	1023 (14.6%)	991 (14.1%)	1.3%
Antécédent de diabète	1649 (23.5%)	1481 (21.1%)	5.4%
Antécédent de néoplasie	280 (4.0%)	248 (3.6%)	2.4%
Antécédent de maladie vasculaire	2052 (29.6%)	1890 (27.3%)	4.7%
Antécédent de tabagisme	2552 (39.6%)	2443 (38.2%)	2.9%
Antécédent de maladie hépatique	223 (3.2%)	215 (3.1%)	0.7%
Antécédent de maladie pulmonaire	453 (6.5%)	426 (6.1%)	1.6%
Antécédent d'infection VIH	94 (1.4%)	79 (1.1%)	1.9%
Antécédent d'handicap	302 (4.3%)	287 (4.1%)	1.1%
Antécédent de difficultés à la marche	203 (2.9%)	167 (2.4%)	3.2%

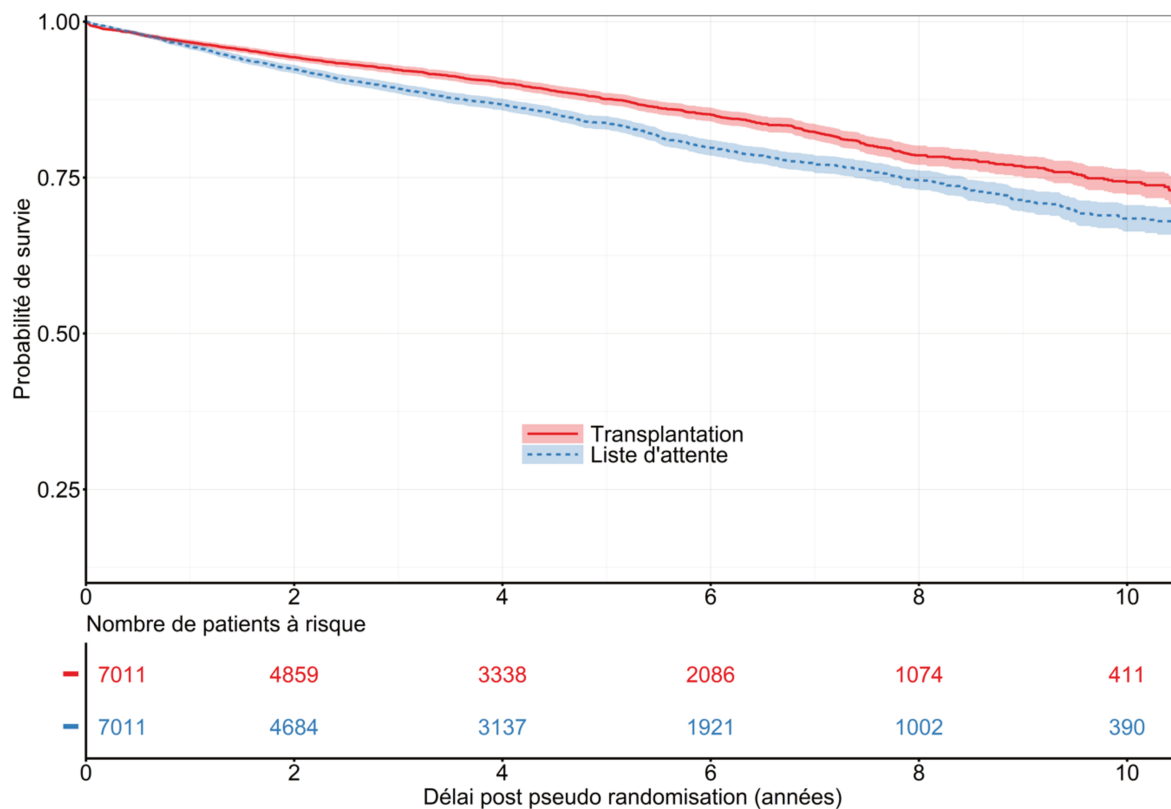
## **Annexe 2** – Tableau descriptif des caractéristiques de la sous-cohorte absence d'IRA

Abréviations : IMC : Index de masse corporelle, IRCT : Insuffisance rénale chronique terminale, HTA : hypertension artérielle, TGI : Taux de greffons incompatibles, HLA : antigènes leucocytaires humains, VIH : virus de l'immunodéficience humaine.



**Annexe 3** – Courbe de probabilité cumulée de transplantation dans le groupe « liste d’attente » de la sous-cohorte « Absence d’IRA » : 4 931 des 7 011 patients ont été transplantés avec un délai médian après l’appariement de 240 jours (IQR = 87,0 ; 549,5).





**Annexe 4** – Courbes de survie de la sous-cohorte « Absence d’IRA » : L’espérance de vie à 10 ans est de 8,71 ans (IC 95% = 8,63 ; 8,79) dans le groupe « transplantation » et 8,41 ans (IC 95% = 8,32 ; 8,50) dans le groupe « liste d’attente », soit de 3,58 mois (IC 95% = 2,22 ; 5,03) entre les deux groupes.

**AUTEUR(E) : Nom :** YOUSSEFI

**Prénom :** Marine

**Date de soutenance :** 24/06/2022

**Titre de la thèse :** Emulation d'un essai clinique comparant la transplantation à partir d'un donneur en insuffisance rénale aiguë par rapport au maintien sur liste d'attente

**Thèse - Médecine - Lille 2022**

**Cadre de classement :** néphrologie

**DES + FST/option :** néphrologie

**Mots-clés :** transplantation rénale, insuffisance rénale aiguë du donneur, espérance de vie.

**Résumé :**

**INTRODUCTION** L'insuffisance rénale aiguë du donneur (IRA) est un facteur de risque de perte de greffon lorsque la créatinine de base est définie par une rétro-estimation pour un débit de filtration glomérulaire à 75 mL/min/1,73m<sup>2</sup> selon l'équation MDRD. Cette classification a permis de distinguer plusieurs catégories de l'IRA du donneur qui peut être soit évolutive, soit résolue soit indéterminée. Bien que toutes ces catégories soient associées à une moins bonne survie du greffon, cela ne constitue pas une justification de refus de ces greffons à la transplantation. L'objectif de ce travail est l'émulation d'essais cliniques pour chacune des catégories d'IRA du donneur dans lequel la décision de transplantation serait randomisée entre l'acceptation et le refus en vue d'une meilleure proposition.

**METHODE** A partir du registre REIN, 26 847 patients dialysés et inscrits sur liste d'attente active ont été inclus entre 2005 et 2018. Un appariement à partir d'un score de propension dépendant du temps a été utilisé pour apparier un patient recevant un greffon issu d'un donneur en IRA au jour de sa transplantation avec un patient dialysé comparable demeurant sur liste d'attente. Cette émulation d'essai clinique randomisé a été répétée pour chaque catégorie de l'IRA du donneur (« IRA évolutive », « IRA résolue », « IR indéterminée ») permettant l'obtention de 3 sous-cohortes. Nous avons comparé l'espérance de vie des groupes « transplantation » et « liste d'attente » de chaque sous-cohorte.

**RESULTATS** La différence d'espérance de vie entre les groupes « transplantation » et « liste d'attente » est de 2,01 mois (IC 95% = -2,4 ; 6,51) dans la sous-cohorte « IR indéterminée », 3,68 mois (IC 95% = -0,07 ; 7,46) dans la sous-cohorte « IRA résolue », 2,25 mois (IC95% = -1,13 ; 5,63) dans la sous-cohorte « IRA évolutive » pour une durée de suivi de 10 ans. Les patients du groupe « liste d'attente » ont été greffés dans un délai médian de 8 mois post pseudo randomisation.

**CONCLUSION** La transplantation avec un greffon issu d'un donneur présentant une « IRA résolue », une « IRA évolutive » ou une « IR indéterminée » est associée à un gain d'espérance de vie. Même si cette différence n'est pas significative, on ne montre pas d'effet délétère sur l'espérance de vie des receveurs par rapport au fait de rester en dialyse.

L'utilisation de ces greffons semble sûre et permettrait d'améliorer la qualité de vie des patients et de lutter contre la pénurie de greffons en France.

**Composition du Jury :**

**Président :** Professeur Marc HAZZAN

**Assesseurs :** Docteur Benoit AVERLAND, Docteur François PROVOT

**Directeur de thèse :** Docteur Rémi LENAIN