

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2023

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Evaluation des pratiques de réinscription sur liste d'attente des patients
transplantés rénaux entre 2007 et 2018 dans la région Nord-Pas-de-Calais**

Présentée et soutenue publiquement le 26 septembre 2023 à 18h
au Pôle Recherche
par **Jean DELANNOY**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Marc HAZZAN

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Aghilès HAMROUN

Monsieur le Docteur François PROVOT

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Rémi LENAIN

AVERTISSEMENT

La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec cette thèse.

Résumé

Contexte : Face à une perte de greffon, la retransplantation rénale préemptive est un objectif idéal à atteindre pour limiter les retours en dialyse. La réinscription préemptive est le paramètre modifiable majeur de réussite d'un tel projet. L'objectif de cette thèse est de décrire le parcours de réinscription sur liste des patients greffés rénaux à Lille et d'analyser les facteurs associés à une évocation de la retransplantation et une réinscription plus précoces.

Méthode : Deux cohortes rétrospectives ont été constituées selon l'évènement d'intérêt. Pour l'analyse de l'évocation de la réinscription, la cohorte 1 inclut l'ensemble des patients adultes primo-transplantés à Lille entre 2007 et 2018, dès la première mesure de DFGe (Débit de Filtration Glomérulaire estimé) $< 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$. Pour la réinscription effective sur liste, la cohorte 2 inclut les mêmes patients pour lesquels une réinscription a été évoquée, dès la première mesure de DFGe $< 20 \text{ mL/min/1,73m}^2$. Les facteurs de risque de ces évènements ont été analysés par un modèle de Cox.

Résultats : Parmi les 299 patients de la cohorte 1, la réinscription sur liste a été évoquée pour 140 d'entre eux, pendant un suivi médian de 7 ans (IIQ : 5 – 9,7), soit une incidence cumulée de 15,7% (IC 95% : 12,1 – 20,4) à 1 an. La cohorte 2 est constituée de 102 patients, dont 47 ont été réinscrits avec un délai médian de 1,7 ans (IIQ : 1 – 3,2), soit une incidence cumulée de 10,8% (IC 95% : 6,1 – 18,6) à 1 an. Huit patients ont été réinscrits de façon préemptive. Les sujets jeunes, masculins et immunisés contre le HLA de classe 1 étaient les plus à risque de se voir évoquer la réinscription, alors que ceux avec un antécédent de virémie à BK virus, un DFGe très altéré, et qui ont perdu leur greffon pendant le suivi étaient les plus à risque d'être réinscrits.

Conclusion : Le taux de réinscriptions (dont préemptives) sur liste de transplantation reste relativement faible dans la région, probablement en lien avec l'absence de parcours de soins individualisé ou de protocole établi. Le développement ou l'optimisation d'outils de prédiction de la perte du greffon permettrait d'apporter une information éclairée aux transplantés quant à la nécessité de recourir à une réinscription préemptive face à une évolution prévisible péjorative.

Table des matières

| | |
|--|----|
| Résumé | 2 |
| Liste des abréviations | 6 |
| Introduction | 8 |
| 1) Généralités sur la maladie rénale chronique : | 8 |
| 2) La transplantation rénale : | 9 |
| 3) La transplantation rénale répétée (ou retransplantation) : | 11 |
| 4) Le système d'allocation des greffons en France : | 13 |
| 5) Réinscription sur liste et retransplantation préemptives : | 15 |
| 6) Justification et objectif de l'étude : | 16 |
| Méthode | 18 |
| 1) Design de l'étude et population : | 18 |
| a) Population source et périodes d'intérêt dans le parcours de réinscription : . | 18 |
| b) Cohortes d'étude : | 18 |
| 2) Collection des données : | 20 |
| 3) Evènements : | 21 |
| 4) Analyses statistiques : | 22 |
| a) Description de la population et des évènements au cours du suivi : | 22 |
| b) Analyse des facteurs de risque d'évocation de la réinscription et de réinscription effective : | 22 |
| Résultats | 24 |

| | |
|---|----|
| 1) Constitution des cohortes :..... | 25 |
| 2) Description de la population à l'inclusion : | 25 |
| a) Cohorte 1 (tableau 1) :..... | 25 |
| b) Cohorte 2 (tableau S1) | 26 |
| 3) Evènements au cours du suivi : | 29 |
| a) Cohorte 1 :..... | 29 |
| b) Cohorte 2 :..... | 29 |
| 4) Analyse des facteurs de risque... .. | 31 |
| a) ... d'évoquer l'inscription sur liste pour retransplantation (cohorte 1) : | 31 |
| b) ... de réinscription effective (cohorte 2) :..... | 32 |
| Discussion | 34 |
| 1) Facteurs associés à l'évocation de la réinscription sur liste : | 34 |
| 2) Facteurs associés à la réinscription sur liste :..... | 35 |
| 3) Parcours patient et information : | 37 |
| 4) Suivi conjoint :..... | 38 |
| 5) Cause de perte de greffon : | 39 |
| 6) Forces et limites :..... | 40 |
| Conclusion..... | 44 |
| Références | 45 |
| Annexes..... | 51 |

Liste des abréviations

ABM : Agence de la BioMédecine

AFG : Arrêt Fonctionnel du Greffon

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CIT : Contre-Indication Temporaire

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

DFG(e) : Débit de Filtration Glomérulaire (estimé)

DIVAT : Données Informatisées et VALidées en Transplantation

DynPG : Dynamic Prediction of patient and kidney Graft survival

HAS : Haute Autorité de Santé

HLA : Human Leukocyte Antigen

HR : Hazard Ratio

HTA : HyperTension Artérielle

IC 95% : Intervalle de Confiance à 95%

IMC : Indice de Masse Corporelle

IPCW : Inverse Probability of Censoring Weighting

IPTW : Inverse Probability of Treatment Weighting

KDIGO : Kidney Disease – Improving Global Outcomes

MDRD : Modification of Diet in Renal Disease

MRC : Maladie Rénale Chronique

MSM : Modèle Structurel Marginal

NPDC : Nord-Pas-de-Calais

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OPTN : Organ Procurement and Transplantation Network

PKRAD : Polykystose Rénale Autosomique Dominante

REIN : Réseau Epidémiologique et Information en Néphrologie

RR : Risque Relatif

SRTR : Scientific Registry of Transplant Recipients

TGI : Taux de Greffons Incompatibles

UNOS : United Network for Organ Sharing

Introduction

1) Généralités sur la maladie rénale chronique :

La maladie rénale chronique (MRC) est définie comme une altération de la fonction rénale, c'est-à-dire une baisse du débit de filtration glomérulaire (DFG) en dessous de 60 mL/min/1,73m², et/ou la présence de marqueurs d'atteinte rénale, pendant au moins 3 mois, quelle qu'en soit l'étiologie. La MRC peut se manifester par une albuminurie (≥ 30 mg/24h, ratio albuminurie/créatininurie ≥ 30 mg/g), des anomalies du sédiment urinaire, une altération des fonctions tubulaires à l'origine de troubles hydroélectrolytiques, des anomalies histologiques, des anomalies structurelles détectées en imagerie, ou un antécédent personnel de transplantation rénale. Les causes de la MRC varient selon les pays. Dans les pays développés, le diabète et l'hypertension artérielle (HTA) sont les principales étiologies. En Asie, en Inde et en Afrique sub-Saharienne, les glomérulonéphrites et les causes indéterminées sont les plus fréquentes. Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), 864 226 décès (soit 1,5% des décès dans le monde) étaient attribuables à la MRC en 2012, ce qui en faisait la 14^{ème} cause de mortalité.¹ La MRC est classée en 5 stades de sévérité selon le DFG :²

- Stade 1 lorsque le DFG est ≥ 90 mL/min/1,73m² ;
- Stade 2 pour un DFG entre 60 et 89 mL/min/1,73m² ;
- Stade 3a pour un DFG entre 45 et 59 mL/min/1,73m² ;
- Stade 3b pour un DFG entre 30 et 44 mL/min/1,73m² ;
- Stade 4 pour un DFG entre 15 et 29 mL/min/1,73m² ;
- Stade 5 lorsque le DFG est < 15 mL/min/1,73m².

A partir du stade 5 (également nommé « insuffisance rénale terminale »), la fonction rénale est telle qu'elle ne permet plus de maintenir durablement la vie. Les options thérapeutiques se divisent alors en deux catégories : les méthodes de suppléance ou le traitement conservateur. Parmi les traitements de suppléance, trois techniques sont actuellement possibles : l'hémodialyse, la dialyse péritonéale et la transplantation rénale. En France, on estime grâce au registre du REIN (« Réseau Epidémiologique et Information en Néphrologie ») le taux d'incidence globale de l'insuffisance rénale terminale traitée à 157 par million d'habitants en 2020.³ Ce taux d'incidence varie selon les régions, indépendamment de l'âge et du sexe, probablement en lien avec des conditions socio-économiques différentes, le diabète et l'hétérogénéité des prises en charge. En termes de variation temporelle, le nombre total de patients dialysés et greffés a respectivement augmenté de 24% et 26% entre 2012 et 2020. On dénombre ainsi en France au 31 décembre 2021, 51 235 patients dialysés dont 6% en dialyse péritonéale, et 41 210 patients porteurs d'un greffon rénal.⁴

2) La transplantation rénale :

En comparaison avec la dialyse, la transplantation rénale offre de meilleurs résultats en termes de survie à long terme⁵⁻¹¹, de qualité de vie^{12,13} et de coût économique¹⁴. Celle-ci peut être réalisée chez un patient déjà traité par dialyse, ou alors de manière préemptive (*i.e.* avant l'initiation d'un traitement de suppléance par dialyse), avec un greffon provenant d'un donneur vivant ou décédé. En France, pour pouvoir bénéficier d'une transplantation rénale, quel que soit le lieu de résidence de la personne, une inscription préalable sur la liste d'attente nationale gérée par l'Agence de la Biomédecine (ABM) est obligatoire, que la transplantation soit envisagée à partir de donneur vivant ou décédé.¹⁵ Un greffon rénal provenant d'un donneur cadavérique est attribué à un receveur inscrit sur la liste d'attente active sur la base du calcul du

score Rein.¹⁶ Ainsi, les greffons rénaux issus d'un même donneur sont proposés aux receveurs ayant le meilleur score : l'un à l'échelon local, l'autre à l'échelon national (équipe locale exclue). Les critères d'attribution pris en compte dans le calcul du score de répartition des greffons comprennent 1) des critères dit d'équité : la durée d'attente sur liste, la durée de dialyse et la difficulté d'accès à la greffe (au sens immunologique), 2) des critères dits d'efficacité : l'appariement HLA (« Human Leukocyte Antigen », *i.e.* le degré de compatibilité immunologique) et le risque d'immunisation d'un greffon qui impacte la possibilité d'une deuxième greffe en cas de perte du greffon, et 3) des critères à la fois d'efficacité et de faisabilité : l'appariement en âge qui permet d'attribuer les greffons avec une durée potentielle de fonctionnement proportionnelle à l'espérance de vie du receveur, et le temps de trajet entre les lieux de prélèvement et de greffe. Pour un patient déjà dialysé, le temps d'attente sur liste est un des principaux facteurs de risque de mortalité, modifiable sous certains aspects.¹⁷⁻¹⁹ Pour un patient non dialysé, étant donné que la transplantation préemptive offre des avantages en termes de survie^{17,20-24}, de réduction des complications^{21,25-28} et de coût économique^{26,27}, l'inscription précoce sur liste avant le début de la dialyse (inscription préemptive) trouve tout son intérêt d'un point de vue individuel (même si l'ABM prévoit que si un patient n'est toujours pas dialysé après un an d'attente, alors il ne cumule plus de points supplémentaires en lien avec la durée d'attente sur liste dans le calcul du score d'attribution des greffons, ceci pour éviter les dérives qui consisteraient à inscrire des patients sur liste d'attente de façon préemptive très précocement). Cette démarche est plus discutable d'un point de vue collectif, car allouer un greffon à un receveur de façon préemptive revient à ne pas attribuer ce greffon à une personne traitée par dialyse inscrite sur liste. Or le coût et la morbi-mortalité de la dialyse sont élevés, et en sevrer un patient permet un bénéfice important.¹³

3) La transplantation rénale répétée (ou retransplantation) :

Au cours de sa vie, un patient avec une MRC de stade 5 peut être amené à connaître des périodes où il sera transplanté et d'autres où il sera dialysé. Ainsi, un patient ayant une dysfonction chronique sévère d'un premier greffon aura la possibilité d'être traité par une seconde transplantation rénale (en l'absence de contre-indication, préemptive ou non), par dialyse, ou même par traitement conservateur en fonction de son état général, de son espérance de vie et de son souhait. Le principe reste le même en cas de dysfonction chronique d'un deuxième ou troisième greffon, si bien qu'un patient jeune peut, au cours de sa vie, bénéficier de plusieurs greffes rénales. Parmi les patients inscrits sur liste, ceux en attente d'une retransplantation représentent une part substantielle, soit 12% aux Etats-Unis²⁹ et 20% dans les 8 pays membres de l'Eurotransplant.³⁰ En France, 2 006 (22,4%) malades inscrits sur liste d'attente active au 1^{er} janvier 2021, et 753 (14%) nouveaux malades inscrits attendent une retransplantation.³¹

Au premier abord, la survie associée à une retransplantation rénale semble moins bonne que celle associée à une première greffe. En effet, l'analyse des données de transplantations aux Etats-Unis entre 2000 et 2005, issues de l'« Organ Procurement and Transplantation Network » (OPTN) et du « Scientific Registry of Transplant Recipients » (SRTR), retrouvait après ajustement sur les facteurs liés au donneur et au receveur, un risque relatif (RR) de perte de greffon significativement augmenté à 3 ans lorsqu'il s'agissait d'une retransplantation rénale (RR = 1,24, p = 0,0001 pour les donneurs décédés, et RR = 1,33, p = 0,0005 pour les donneurs vivants).³² Malgré l'évolution des traitements immunosuppresseurs, l'analyse de données plus récentes du registre de transplantation de l'OPTN/UNOS (« United Network for Organ Sharing ») retrouvait également une meilleure survie greffon lorsqu'il s'agissait d'une

première greffe, en comparaison avec la retransplantation.³³ Cependant, comparer la survie des premières greffes rénales avec celle des greffes subséquentes n'est certainement pas la bonne approche méthodologique, le groupe contrôle n'étant pas le bon. De plus, l'initiation ou le retour en dialyse suite à la perte d'un greffon est associé à une plus forte augmentation du risque de décès en comparaison avec l'initiation de la dialyse en l'absence d'antécédent de transplantation, notamment en raison des risques cardiovasculaires et infectieux majeurs durant cette période de transition.^{34,35} En effet, le maintien d'une immunosuppression minimale souvent nécessaire pour éviter la survenue d'un rejet aigu symptomatique (lequel étant une indication de transplantectomie) majore le risque infectieux chez des patients exposés de par la présence de cathéter de dialyse et/ou de circuit extra-corporel. Si la pénurie de greffons a pu faire débattre sur la pertinence et l'éthique de la retransplantation^{36,37}, plusieurs études montrent un bénéfice de survie en sa faveur lorsqu'elle est comparée au retour en dialyse, bien que ces études soient toutes observationnelles et par conséquent soumises à des biais de sélection tels que le biais d'immortalité.³⁸⁻⁴⁶ En théorie, le design de l'étude idéale serait de comparer la survie globale des secondes greffes rénales, avec la survie des patients inscrits sur liste mais non greffés. Mais une randomisation entre ces deux groupes est impossible dans la vraie vie, pour des raisons éthiques évidentes. Pour s'affranchir de cette impossibilité de randomisation et du biais d'immortalité, Kainz et al. ont eu recours à l'utilisation de modèles structurels marginaux (MSM), méthode d'inférence causale introduite par Hernán^{47,48} permettant une « pseudo-randomisation » en pondérant par l'inverse de probabilité de traitement (IPTW) ou de censure (IPCW). Les auteurs ont ainsi montré sur la base des données du registre de dialyse et de transplantation Autrichien et de l'Eutransplant, un gain de survie moyen de 5,8 mois (IC 95% : 0,9 – 11,1 mois) à 10 ans de suivi pour les patients

ayant bénéficié d'une seconde transplantation rénale, comparés à ceux restés sur liste d'attente.⁴⁹ Le bénéfice de survie observé diminuait progressivement avec le temps d'attente sur liste, jusqu'à devenir non significatif au-delà de 3 ans sur liste pour une seconde transplantation.

4) Le système d'allocation des greffons en France :

Ainsi, devant ces études mettant en évidence un bénéfice en termes de survie, la retransplantation semble de manière générale être la meilleure option, et la démarche utilitariste qui consisterait à prioriser les patients n'ayant pas encore accédé à la transplantation rénale n'est pas la règle à ce jour. La HAS stipule d'ailleurs dans ses recommandations de 2015 que « *le manque de greffons devant être combattu par une politique incitative au don (vivant ou décédé) et non par une restriction des personnes inscrites sur liste d'attente, le manque de greffons ne doit pas en soi limiter le nombre de personnes inscrites (principe d'équité). Toutefois, l'optimisation du bénéfice de la transplantation à une échelle collective (principe d'utilité) ne peut être exclue, notamment en proposant de ne pas inscrire sur liste des patients dont l'espérance de vie post-transplantation est limitée (principe d'efficacité, et son pendant, le principe d'effectivité, en cas d'absence probable d'effets ou de bénéfices)* ». ⁵⁰ Mais ce principe d'équité relatif à l'accès à la transplantation rénale ne peut être respecté uniquement à l'aide d'un système d'allocation des greffons performant, car ce dernier ne concerne pas tous les patients éligibles à une transplantation rénale, mais seulement ceux déjà inscrits sur liste active. En France, le parcours d'accès à la liste d'attente de greffe est coordonné entre l'équipe de néphrologie référente et l'équipe de transplantation. L'équipe de néphrologie référente est celle qui assure le suivi régulier du patient en lien avec le médecin traitant, en cabinet libéral, en structure de dialyse ou dans une équipe hospitalière, avec ou sans unité de transplantation. Elle délivre l'information

concernant les différentes modalités de traitement idéalement dans les 12 à 18 mois avant l'initiation d'un traitement de suppléance (6 à 12 mois selon les recommandations KDIGO)⁵¹, de telle sorte que l'orientation puisse être décidée en accord avec le patient dès lors que le DFGe devient $< 20 \text{ mL/min/1,73m}^2$, ou 12 mois avant le stade 5, pour favoriser la greffe préemptive, ou dans les 3 mois suivant l'initiation ou le retour en dialyse. En cas d'orientation justifiée (*i.e.* en l'absence de contre-indication et lorsqu'un bénéfice en termes d'espérance et de qualité de vie est attendu), un bilan pré-transplantation est alors débuté par l'équipe référente, qui adresse ensuite le patient à l'équipe de transplantation. Suite à cette consultation pré-greffe, le patient peut être inscrit sur liste active si le bilan pré-greffe est complet et ne révèle pas de contre-indication. Il peut également être inscrit sur liste d'emblée en contre-indication temporaire (CIT), en attendant la résolution d'une pathologie transitoire contre-indiquant la greffe ou la réalisation d'une chirurgie ne pouvant être différée après la transplantation par exemple. L'intérêt pour le patient ici est de ne pas perdre le bénéfice de l'ancienneté d'inscription sur liste (même si la durée anticipée de CIT ne devrait pas excéder 1 an). Enfin, il peut ne pas être inscrit, en cas de contre-indication révélée par le bilan pré-greffe, ou de refus du patient. Malgré l'existence de recommandations françaises et internationales, le parcours d'accès à la liste d'attente de greffe en France a été révélé comme imparfaitement équitable par plusieurs études. En effet, Calvar et al. ont montré que le statut socio-économique mesuré par l'index de déprivation européen semblait indépendamment associé à la probabilité d'être inscrit sur liste, chez les 11 655 patients dialysés incidents du registre du REIN entre janvier 2017 et juin 2018.⁵² Plusieurs études, en France et à l'international, ont montré non seulement que la probabilité pour un patient dialysé d'être évalué pour la transplantation ou d'être inscrit sur liste dépendait de ses caractéristiques

individuelles⁵³⁻⁵⁸, mais également qu'il existait une variabilité non négligeable entre les régions et les centres de suivi (notamment entre les centres référents en transplantation).^{53-55,59-62}

5) Réinscription sur liste et retransplantation préemptives :

Si les recommandations concernant le parcours de greffe rénale s'appliquent aussi bien aux candidats à une première greffe qu'à une retransplantation, ces derniers présentent des particularités. Par exemple, la présence d'un précédent greffon peut transitoirement être un obstacle médical s'il constitue un foyer infectieux, inflammatoire ou tumoral, ou un obstacle chirurgical en cas d'anastomoses vasculaires délicates liées à une artériopathie sévère. De plus, la durée de la première greffe, ses complications et la raison ayant amené à la perte du greffon peuvent impacter d'une part la motivation du patient, et d'autre part la faisabilité d'une retransplantation. En outre, l'expérience d'une première greffe facilite la compréhension des enjeux concernant une nouvelle transplantation, et peut être à l'origine d'un engagement plus important de la part du candidat. Par ailleurs, les patients transplantés sont dans un parcours de soin qui exige un suivi rapproché auprès de plusieurs professionnels de santé, dont le néphrologue, le médecin traitant, le dermatologue, le cardiologue, le gynécologue et le radiologue. Ainsi, le bilan minimal nécessaire pour évaluer la faisabilité d'une retransplantation est habituellement réalisé en grande partie au cours du suivi de greffe. Et pourtant, l'accès à la liste d'attente de greffe ne semble pas totalement équitable pour ces patients. En effet, Schold et al. ont montré à partir des données du SRTR de 2007 à 2018, que le taux de réinscriptions préemptives variait significativement en fonction du sexe, de l'origine ethnique, de l'âge, du statut socio-économique, du temps de dialyse avant transplantation, de la survie du premier greffon, du centre de suivi et des antécédents d'obésité et de diabète.⁶³ Les auteurs

estiment également que près de 15% des patients aux USA ayant perdu leur premier greffon rénal entre 2007 et 2018 ont été réinscrits sur liste de façon préemptive ou ont été retransplantés. En France, 1 101 arrêts fonctionnels de greffon (AFG) ont été enregistrés en 2021 au sein du registre du REIN, soit 8,7% des patients arrivés en dialyse la même année. Quatorze pourcents de ces AFG concernaient des greffes réalisées depuis moins d'un an. Fin 2021, parmi ces 1 101 patients, 10,8% sont décédés dans un délai médian de 4 mois après l'AFG. La modalité de traitement après l'AFG était dans 73% des cas une hémodialyse en centre, et 0,5% des patients ont été retransplantés dans le mois qui a suivi.⁴ Néanmoins, peu de données existent sur le devenir de l'ensemble des patients éligibles à une réinscription, notamment préemptive.

6) Justification et objectif de l'étude :

Les patients greffés rénaux dans la région Nord-Pas-de-Calais (NPDC) étant suivis au moins une fois par an dans le centre hospitalo-universitaire (CHU) de Lille, et tous les 3 mois dans le centre référent, les données concernant leur devenir une fois greffés constituent une opportunité d'analyser les différents parcours dès lors qu'une dysfonction chronique sévère du greffon s'est installée. En effet, les données de l'ABM précisent le taux de réinscription sur liste au niveau national, sans fournir le détail à l'échelle régional. Bien que d'une région à l'autre, les patients ne soient pas tout à fait comparables en termes d'âge, de comorbidités et de niveau de vie, l'estimation du taux de réinscriptions sur liste au sein de la région constitue un point de comparaison sur la qualité du parcours de prise en charge de la perte du greffon. De la même manière que pour les premières transplantations, le pourcentage de réinscriptions préemptives est également un indicateur de la qualité de prise en charge de la perte du greffon, et au-delà, constitue un marqueur descriptif du parcours de

retransplantation dans la région. L'estimation de l'incidence de la réinscription sur liste (dont la réinscription préemptive), et l'identification de facteurs de risque seraient ainsi une première étape dans l'analyse des pratiques régionales concernant la perte du greffon. En effet, cette étape est nécessaire afin d'identifier des axes d'amélioration, qui pourraient par la suite être réévalués selon les mêmes indicateurs.

L'objectif de cette thèse est de décrire le parcours de réinscription sur liste des patients transplantés rénaux entre 2007 et 2018 dans la région Nord-Pas-de-Calais et d'analyser les facteurs cliniques, biologiques et socio-démographiques associés à une évocation de la retransplantation et une réinscription plus précoces.

Méthode

1) Design de l'étude et population :

a) Population source et périodes d'intérêt dans le parcours de réinscription :

L'analyse du parcours de retransplantation rénale nécessite d'identifier les patients « à risque » de se voir évoquer une réinscription sur liste d'attente, et ceux « à risque » d'être réinscrits. Nous avons donc déterminé deux périodes imbriquées suivant la transplantation rénale (figure 1). La première est celle du déclin de la fonction du greffon à partir de 30 mL/min/1,73m² de DFGe. En effet, nous avons considéré que l'information du patient concernant une seconde transplantation pouvait survenir à partir d'un DFGe inférieur à 30 mL/min/1,73m² en cas d'évolution défavorable prévisible de la maladie rénale. La deuxième période débute dès le passage du DFGe sous les 20 mL/min/1,73m², seuil à partir duquel un patient devient éligible à la réinscription sur liste (en l'absence de contre-indication à une retransplantation). De façon schématique, 2 cohortes rétrospectives ont ainsi été constituées : la cohorte 1 avait pour objectif d'analyser le processus d'évocation de la réinscription, et la cohorte 2 avait pour objectif d'évaluer la réinscription effective.

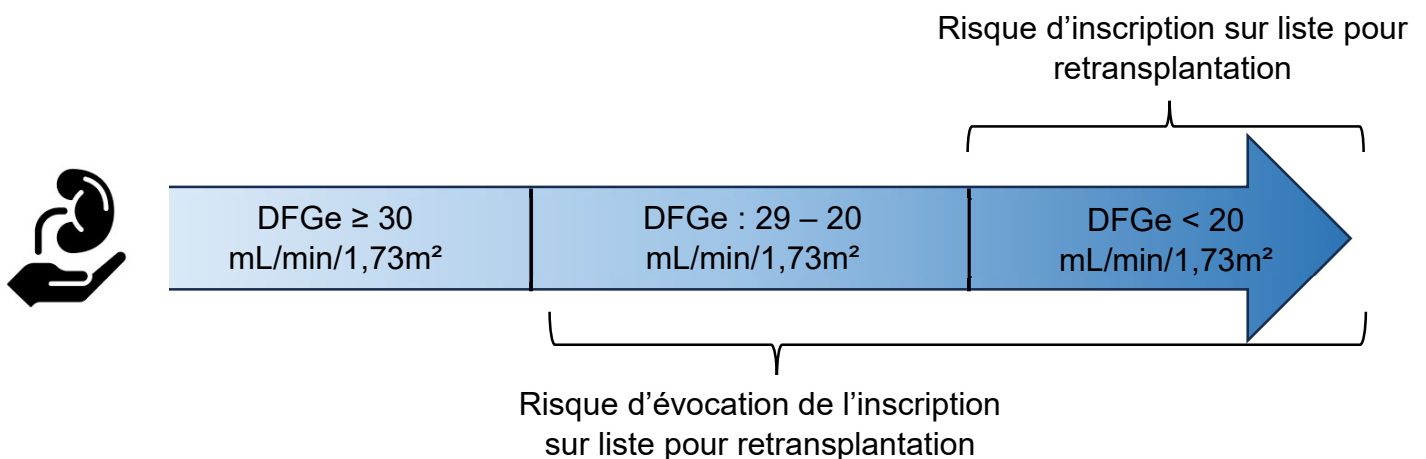
b) Cohortes d'étude :

La cohorte 1 est composée de l'ensemble des patients adultes âgés d'au moins 18 ans, ayant bénéficié d'une première transplantation rénale au CHU de Lille entre 2007 et 2018, avec au moins une mesure de DFGe < 30 mL/min/1,73m² après 3 mois de suivi post-greffe. Les patients avec un antécédent de deuxième ou troisième greffe rénale, ceux ayant présenté une insuffisance rénale aiguë à l'origine d'une diminution de leur DFGe < 30 mL/min/1,73m², et ceux dont le suivi post-greffe était inférieur à 3 mois n'ont pas été inclus. Ceux pour lesquels aucune valeur de DFGe n'était disponible

ont été exclus. L'origine de la cohorte correspondait à la première valeur de DFGe < 30 mL/min/1,73m² connue. La cohorte 2 est imbriquée avec la cohorte 1, mais avec une origine fixée au premier constat de DFGe < 20 mL/min/1,73m². De plus, les patients pour lesquels la non-réinscription avait été évoquée n'ont pas été inclus au sein de la cohorte 2 (l'évocation de la non-réinscription survenant pour la majorité des cas avant le passage du DFG < 20 mL/min/1,73 m²).

Ainsi, un patient avec un DFG < 20 mL/min/1,73m² au cours du suivi a été inclus dans la cohorte 1 à la date du premier DFGe < 30 mL/min/1,73m² connu, et dans la cohorte 2 à la date du premier DFGe < 20 mL/min/1,73m² (à condition que la non-réinscription n'ait pas été évoquée). En revanche, un patient dont le DFGe était < 30 mL/min/1,73m², mais qui restait ≥ 20 mL/min/1,73m² au cours du suivi pouvait être inclus dans la cohorte 1, mais pas dans la cohorte 2.

Figure 1 : Périodes à risque d'évocation de la réinscription sur liste, et de réinscription effective, déterminée par l'évolution du DFGe :



2) Collection des données :

Les patients porteurs d'un greffon fonctionnel étaient suivis au moins une fois par an au CHU de Lille, et au minimum de façon trimestrielle dans leur centre de néphrologie référent. A partir du retour en dialyse, le suivi était assuré exclusivement par le centre de néphrologie référent. Les données à l'inclusion et lors du suivi ont été extraites de l'application CRISTAL gérée par ABM, et recueillies à partir des comptes rendus d'hospitalisations, de consultations et d'examens disponibles dans le dossier patient informatisé via le logiciel Sillage (déclaration CNIL numéro 2214184).

Pour les deux cohortes, ont été recueillis à l'inclusion :

- Pour le donneur et le receveur : l'âge (en années), le sexe, le groupe sanguin, l'indice de masse corporelle (IMC en Kg/m²) ;
- Le type de donneur : vivant, décédé en état de mort encéphalique de cause vasculaire ou non vasculaire, décédé après arrêt cardiaque (M1 – M2, ou M3 selon la classification de Maastricht)⁶⁴ ;
- Pour le receveur : le DFGe selon l'équation MDRD (en mL/min/1,73m², en considérant l'ensemble des patients caucasiens)⁶⁵, le centre de néphrologie référent, les antécédents de transplantations non rénales et de greffes combinées, la modalité de traitement de l'insuffisance rénale avant la première greffe (hémodialyse, dialyse péritonéale, greffe rénale préemptive), le temps passé en dialyse avant la première greffe (en années), la maladie rénale initiale (glomérulopathie primitive, néphropathie vasculaire ou liée à l'HTA, néphropathie diabétique, polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD), néphropathie interstitielle chronique, autre, inconnue), la présence d'anticorps dirigés contre le HLA (Human Leucocyte Antigen) de classe 1 ou classe 2, le taux de greffons

incompatibles (TGI, en %) et les antécédents de virémie à BK virus (définie par une virémie > 4 log).

- Pour la première transplantation rénale : la durée d'ischémie froide (en heures), le nombre d'incompatibilités (parmi HLA-A, -B et -DR) et l'utilisation d'une machine à perfusion.

Au cours de la période de suivi, les variables suivantes ont été recueillies :

- La survenue d'une virémie à BK virus > 4 log,
- L'inobservance, définie par son évocation dans les comptes-rendus médicaux,
- La survenue d'un rejet aigu traité,
- La date du premier examen réalisé dans le cadre du bilan pré-retransplantation,
- La perte du premier greffon (définie par le retour en dialyse),
- Le décès.

3) Evènements :

Pour la cohorte 1, le critère de jugement principal était l'évocation de la réinscription sur liste d'attente pour une seconde transplantation rénale, recherchée dans les comptes rendus médicaux contenus dans le dossier patient informatisé (consultations de néphrologie, consultations de suivi annuel du patient greffé rénal, comptes rendus d'examens, rapports de réunions de concertation pluridisciplinaire). L'évocation de la non-réinscription, en raison d'une contre-indication ou du refus du patient, a également été considérée comme un évènement. Pour la cohorte 2, le critère de jugement principal était la réinscription sur liste d'attente pour une seconde transplantation, renseignée dans l'application CRISTAL. Dans les deux cohortes, la fin de suivi était fixée au 03/05/2022. Le décès du patient et la fin de suivi étaient censurés à droite.

4) Analyses statistiques :

a) Description de la population et des évènements au cours du suivi :

Les cohortes 1 et 2 ont été décrites séparément selon leurs caractéristiques à l'inclusion. Les variables quantitatives ont été décrites par leur moyenne et écart-type, ou médiane et intervalle interquartile en cas de distribution non normale, et les variables catégorielles par les effectifs et pourcentages de chaque modalité.

Les incidences cumulées de l'évocation de la réinscription sur liste (cohorte 1), de la réinscription effective sur liste (cohorte 2) et du décès (cohortes 1 et 2) ont été calculées à l'aide de l'estimateur d'Aalen-Johansen⁶⁶, et représentées de manière graphique séparément pour les deux cohortes, avec les intervalles de confiance à 95%. Le décès du patient était alors considéré comme un évènement compétitif. La durée médiane de suivi (en années) a été déterminée par méthode du Kaplan-Meier inverse.

b) Analyse des facteurs de risque d'évocation de la réinscription et de réinscription effective :

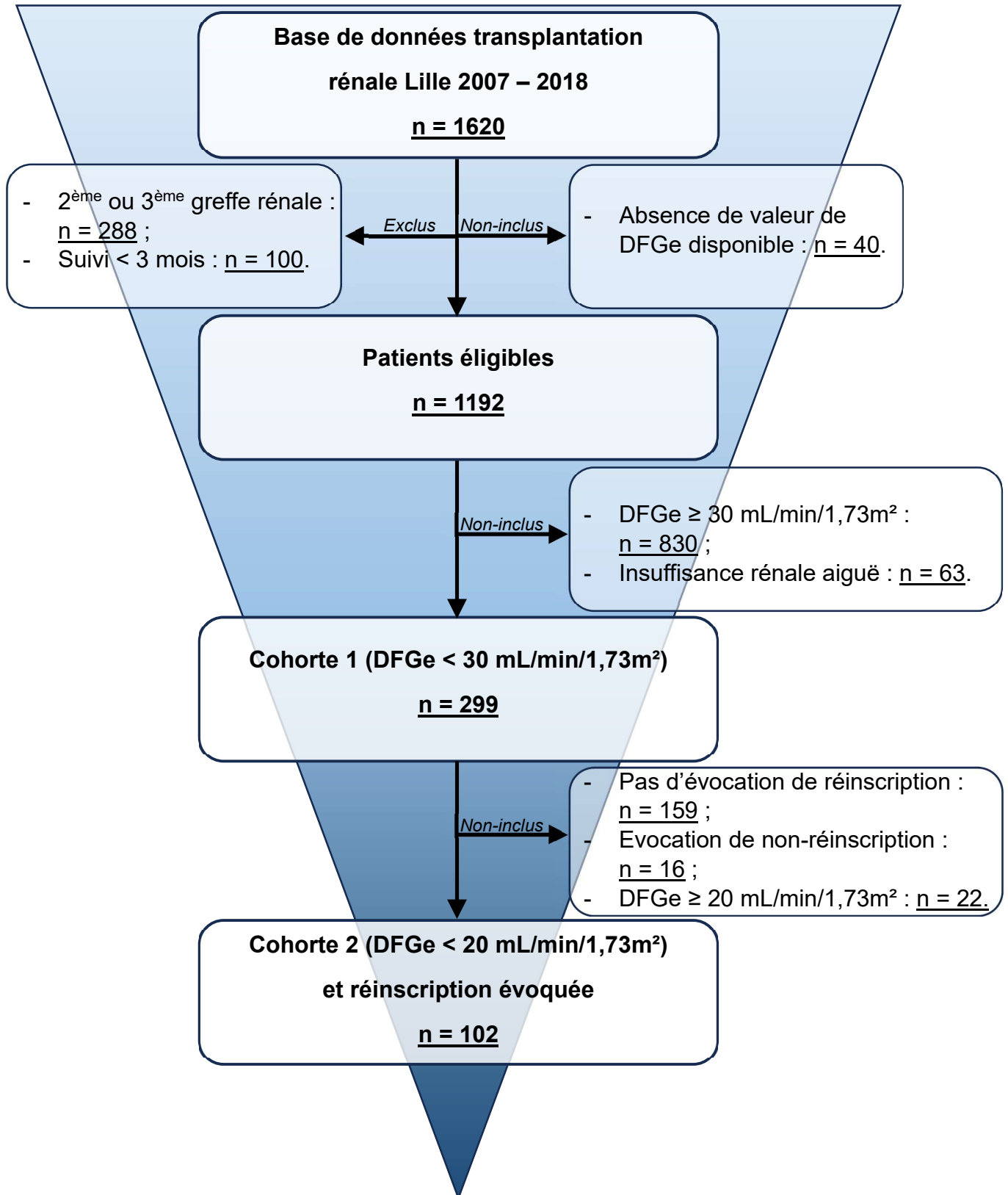
Pour analyser les facteurs de risque d'évocation de la réinscription sur liste dans la cohorte 1, et de réinscription effective dans la cohorte 2, deux modèles de Cox cause spécifique ont été élaborés (un modèle pour chaque évènement d'intérêt, appliqué sur la cohorte correspondante). Le processus de sélection des variables retenues au sein du modèle final a été fait séparément pour les deux modèles. Les variables significativement associées à la survenue de l'évènement d'intérêt en analyse univariée (avec un seuil de significativité de 20%) étaient intégrées dans un modèle de Cox multivarié. Puis les variables ont été sélectionnées par processus pas-à-pas descendant, en ne gardant que celles significativement associées au seuil de 5%. Les variables analysées concernaient les caractéristiques à l'inclusion, et l'évènement

« perte du premier greffon » comme variable dépendante du temps. Les résultats ont été présentés sous la forme de rapports de risques instantanés ou Hazard Ratios (HR), avec leur intervalle de confiance à 95% (IC 95%). L'hypothèse de proportionnalité des risques a été vérifiée graphiquement par la courbe du $\log(-\log(S(t)))$ (avec $S(t)$ la fonction de survie). Pour les variables continues, l'hypothèse de log-linéarité a été vérifiée numériquement, par test du rapport de vraisemblance en ajoutant un terme quadratique.

L'ensemble des analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R version 3.6.3.

Résultats

Figure 2 : Diagramme de flux :



1) Constitution des cohortes :

La figure 2 représente le diagramme de flux schématisant le processus de sélection des patients constituant les cohortes 1 et 2. Entre 2007 et 2018, 1 620 transplantations rénales ont été effectuées au CHU de Lille, dont 288 concernaient des retransplantations. Cent patients avec un suivi inférieur à 3 mois ont été exclus, et 40 patients sans aucune valeur de DFGe renseignée n'ont pas été inclus. Sur les 1 192 patients éligibles, 830 avaient l'ensemble de leurs mesures de DFGe ≥ 30 mL/min/1,73m² au cours du suivi. Soixante-trois patients n'ont pas été inclus car une insuffisance rénale aiguë était à l'origine de la diminution du DFGe en dessous des 30 mL/min/1,73m². Ainsi, 299 patients ayant bénéficié d'une première greffe rénale, avec au moins une valeur de DFGe < 30 mL/min/1,73m², constituent la cohorte 1. Pour 159 de ces patients, la réinscription sur liste n'a jamais été évoquée, alors qu'une non-réinscription a été évoquée pour 16 d'entre eux, et 22 patients n'ont jamais atteint un DFGe < 20 mL/min/1,73m². La cohorte 2 est donc constituée de 102 participants ayant au moins une valeur de DFGe < 20 mL/min/1,73m², et pour qui la réinscription sur liste a été évoquée.

2) Description de la population à l'inclusion :

a) Cohorte 1 (tableau 1) :

La cohorte 1 est composée de 299 patients, âgés de $58,6 \pm 12,5$ ans en moyenne, dont 59% sont des hommes. Le DFGe moyen à l'inclusion est de $23,3$ mL/min/1,73m². Le délai moyen d'inclusion à partir de la première transplantation rénale est de $2,6 \pm 2,1$ ans. La glomérulopathie primitive est la pathologie rénale initiale la plus fréquente (22%), avec la PKRAD (21%) et la néphropathie de cause indéterminée (15%). Le CHU de Lille est le centre de suivi néphrologique référent pour 48 patients (16%). Vingt-six patients (9%) ont bénéficié d'une première greffe rénale de façon préemptive.

Hormis pour ces derniers, le temps médian passé en dialyse avant la première greffe est de 2,3 ans (IIQ : 1,6 – 3,9). Douze pourcents des patients ont des anticorps dirigés contre le HLA de classe 1, et 10% contre le HLA de classe 2. Le TGI n'était pas disponible pour près de 40% des patients. Ces greffes étaient effectuées à partir d'un donneur vivant pour 17 patients (6%), d'un donneur décédé en état de mort encéphalique pour 273 patients (91%), et d'un donneur décédé après arrêt cardiaque pour 9 patients (3%).

b) Cohorte 2 (tableau S1)

La cohorte 2 est composée des 102 patients de la cohorte 1 ayant atteint un DFGe < 20 mL/min/1,73m² pendant la période de suivi, et pour lesquels la réinscription sur liste de transplantation a été évoquée. Ils sont âgés de 54,5 ± 11,2 ans en moyenne et 65% sont des hommes. Le DFGe médian à l'inclusion est de 17,8 mL/min/1,73m² (IIQ : 14,1 – 19,0). La glomérulopathie primitive est la maladie rénale initiale la plus fréquente (28%), avec la PKRAD (22%) et la néphropathie interstitielle chronique (15%). Le CHU de Lille est le centre de suivi néphrologique référent pour 23 patients (23%). Dix patients (10%) ont bénéficié d'une première greffe rénale de façon préemptive. Hormis pour ces derniers, le temps médian passé en dialyse avant la première greffe est de 2 ans (IIQ : 1,3 – 4,0). Vingt pourcents des patients ont des anticorps dirigés contre le HLA de classe 1, et 11% contre le HLA de classe 2. La première transplantation rénale était faite à partir d'un donneur vivant pour 8 patients (8%), d'un donneur décédé en état de mort encéphalique pour 89 patients (87%), et d'un donneur décédé après arrêt cardiaque pour 5 patients (5%).

Tableau 1 : Caractéristiques à l'inclusion de la cohorte 1 :

| | N = 299 [§] | NA [§] |
|--|----------------------|-----------------|
| Caractéristiques receveurs[£] | | |
| Age (années) | 58,6 ± 12,5 | 0 (0%) |
| Sexe masculin | 177 (59%) | 0 (0%) |
| IMC (Kg/m ²) | 26,2 ± 4,5 | 0 (0%) |
| Groupe sanguin | | 0 (0%) |
| - A | 127 (43%) | |
| - AB | 7 (2%) | |
| - B | 32 (11%) | |
| - O | 133 (44%) | |
| DFGe selon MDRD (mL/min/1,73m ²) | 23,3 ± 5,6 | 0 (0%) |
| Maladie rénale initiale | | 0 (0%) |
| - Glomérulopathie primitive | 65 (22%) | |
| - Néphropathie vasculaire ou liée à l'HTA | 27 (9%) | |
| - Néphropathie diabétique | 36 (12%) | |
| - PKRAD | 61 (20%) | |
| - Néphropathie interstitielle chronique | 31 (10%) | |
| - Autre | 35 (12%) | |
| - Inconnue | 44 (15%) | |
| Antécédent de greffe non rénale | 5 (2%) | 0 (0%) |
| Centre de néphrologie référent | | 0 (0%) |
| - Centre hospitalo-universitaire de Lille | 48 (16%) | |
| - Centre périphérique | 251 (84%) | |
| Délai d'inclusion à partir de la 1 ^{ère} greffe (années) | 2.6 ± 2,1 | 0 (0%) |
| Mode de prise en charge de la MRC avant la 1 ^{ère} greffe | | 0 (0%) |
| - Hémodialyse | 239 (80%) | |
| - Dialyse péritonéale | 34 (11%) | |
| - Greffe préemptive | 26 (9%) | |
| Temps passé en dialyse avant la 1 ^{ère} greffe (années) | 2,3 [1,6 ; 3,9] | 0 (0%)* |

| | | |
|---|-------------|-----------|
| Présence d'anticorps dirigés contre le HLA de classe 1 | 37 (12%) | 0 (0%) |
| Présence d'anticorps dirigés contre le HLA de classe 2 | 30 (10%) | 6 (2%) |
| TGI à la 1ère greffe (%) | 0 [0 ; 31] | 118 (40%) |
| <u>Caractéristiques donneurs</u> | | |
| Age (années) | 58,2 ± 14,3 | 0 (0%) |
| Sexe masculin | 180 (60%) | 0 (0%) |
| IMC (Kg/m ²) | 27,2 ± 5,8 | 0 (0%) |
| Groupe sanguin | | 0 (0%) |
| - A | 120 (40%) | |
| - AB | 6 (2%) | |
| - B | 28 (9%) | |
| - O | 145 (49%) | |
| Type de donneur | | 0 (0%) |
| - Donneur vivant | 17 (5%) | |
| - Donneur décédé en état de mort encéphalique de cause vasculaire | 169 (56%) | |
| - Donneur décédé en état de mort encéphalique de cause non vasculaire | 104 (35%) | |
| - Donneur décédé après arrêt cardiaque M1 | 8 (3%) | |
| - M2 | | |
| - Donneur décédé après arrêt cardiaque M3 | 1 (< 1%) | |
| <u>Caractéristiques greffes rénales n°1</u> | | |
| Année de greffe ≤ 2012 | 158 (53%) | 0 (0%) |
| Greffe multiple | 9 (3%) | 0 (0%) |
| Durée d'ischémie froide (heures) | 17,3 ± 6,9 | 2 (< 1%) |
| Nombre d'incompatibilités HLA-A, -B, -DR | 3,8 ± 1,3 | 0 (0%) |
| Recours à une machine à perfusion | 78 (26%) | 1 (< 1%) |

£ IMC = « Indice de masse corporelle », DFGe = « Débit de filtration glomérulaire estimé », HTA = « Hypertension artérielle, PKRAD = « Polykystose rénale autosomique dominante », MRC = « Maladie rénale chronique », HLA = « Human Leucocyte Antigen », TGI = « Taux de Greffons Incompatibles ».

§ Moyenne ± écart-type ; n (%) ; Médiane [IIQ].

§ N manquant (% manquant).

* Parmi les 273 patients traités par hémodialyse ou dialyse péritonéale avant la première greffe.

3) Evènements au cours du suivi :

a) Cohorte 1 :

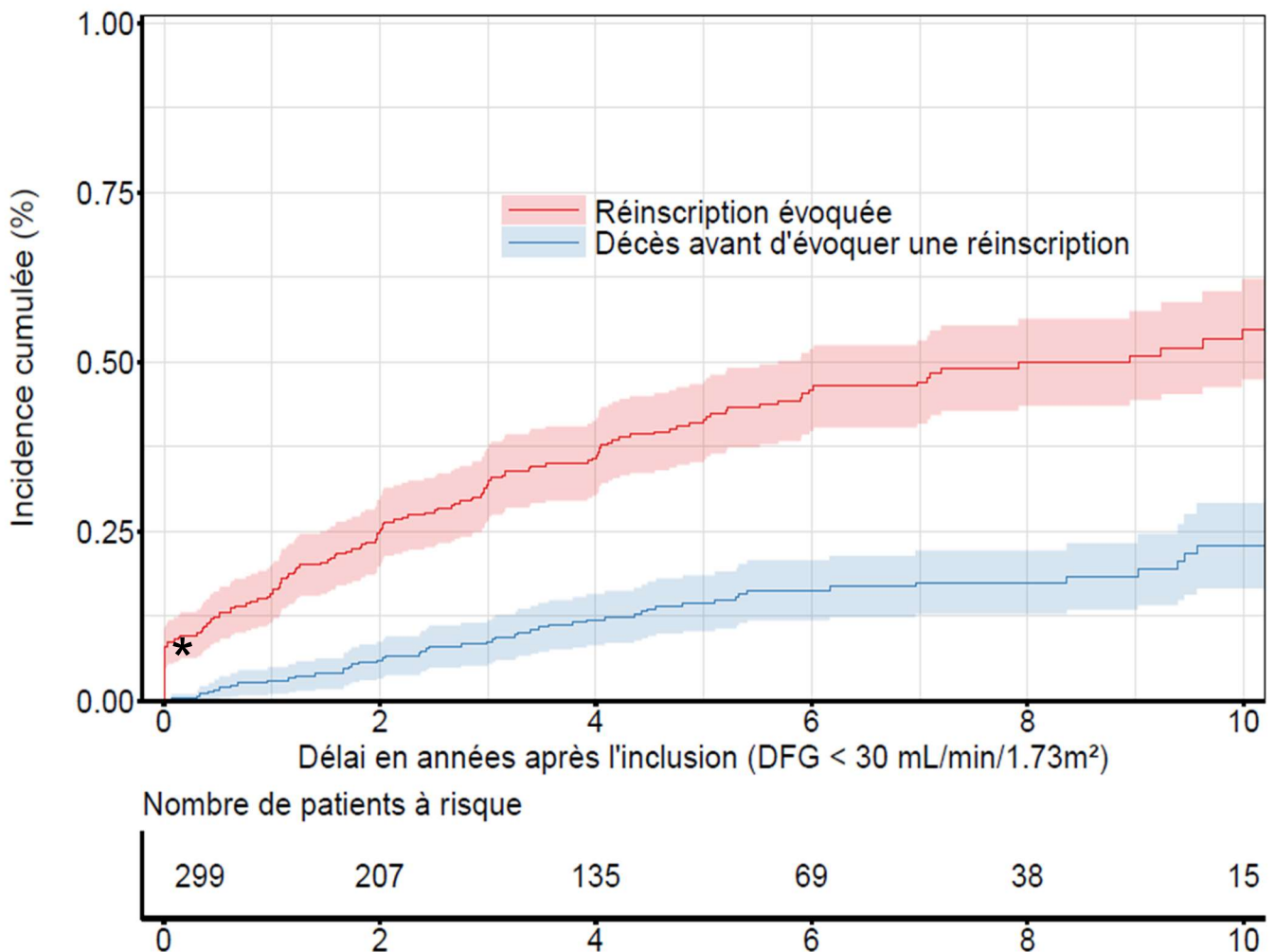
Les 299 patients de la cohorte 1 ont été suivis pendant une durée médiane de 7 ans (IIQ : 5 – 9,7). Pendant la période de suivi, la réinscription sur liste de greffe a été évoquée pour 140 d'entre eux, avec un délai médian de 1,9 ans (IIQ : 0,4 – 3,9) à partir de l'inclusion. Cinquante-deux patients sont décédés au cours du suivi avant qu'une éventuelle réinscription ne soit évoquée. L'incidence cumulée de l'évocation de la réinscription à 1 an, 2 ans et 4 ans de suivi était respectivement de 15,7% (IC 95% : 12,1 – 20,4), 24,7% (IC 95% : 20,2 – 30,0) et 35,8% (IC 95% : 30,6 – 41,6) (figure 3). Parmi les 140 patients pour lesquels la réinscription a été évoquée, 107 ont perdu leur greffon au cours du suivi. Pour 78 (73%) de ces derniers, la réinscription a été évoquée avant la survenue de la perte du greffon. Considérant les patients pour lesquels l'information est disponible, le délai médian entre l'évocation de la réinscription sur liste et le début du bilan pré-retransplantation était de 177 jours (IIQ : 88 – 495). Par ailleurs, une virémie à BK virus > 4 log a été présente chez 17 patients (6%) à l'inclusion, et 58 patients (19%) ont été traités pour un rejet aigu. Une inobservance a été mentionnée pour 21 sujets (7%).

b) Cohorte 2 :

Les 102 patients de la cohorte 2 ont été suivis pendant une durée médiane de 6,4 ans (IIQ : 4,1 – 8). Pendant la période de suivi, 47 patients ont été inscrits sur liste pour retransplantation et 5 sont décédés avant une éventuelle réinscription. Le délai médian de réinscription sur liste était de 1,7 ans (IIQ : 1 – 3,2). L'incidence cumulée de l'inscription effective sur liste pour retransplantation à 1 an, 2 ans et 4 ans était respectivement de 10,8% (IC 95% : 6,1 – 18,6), 27,5% (IC 95% : 19,8 – 37,2) et 41,2% (IC 95% : 32,2 – 51,6) (figure 4). Dans cette cohorte, 83 patients ont perdu leur greffon

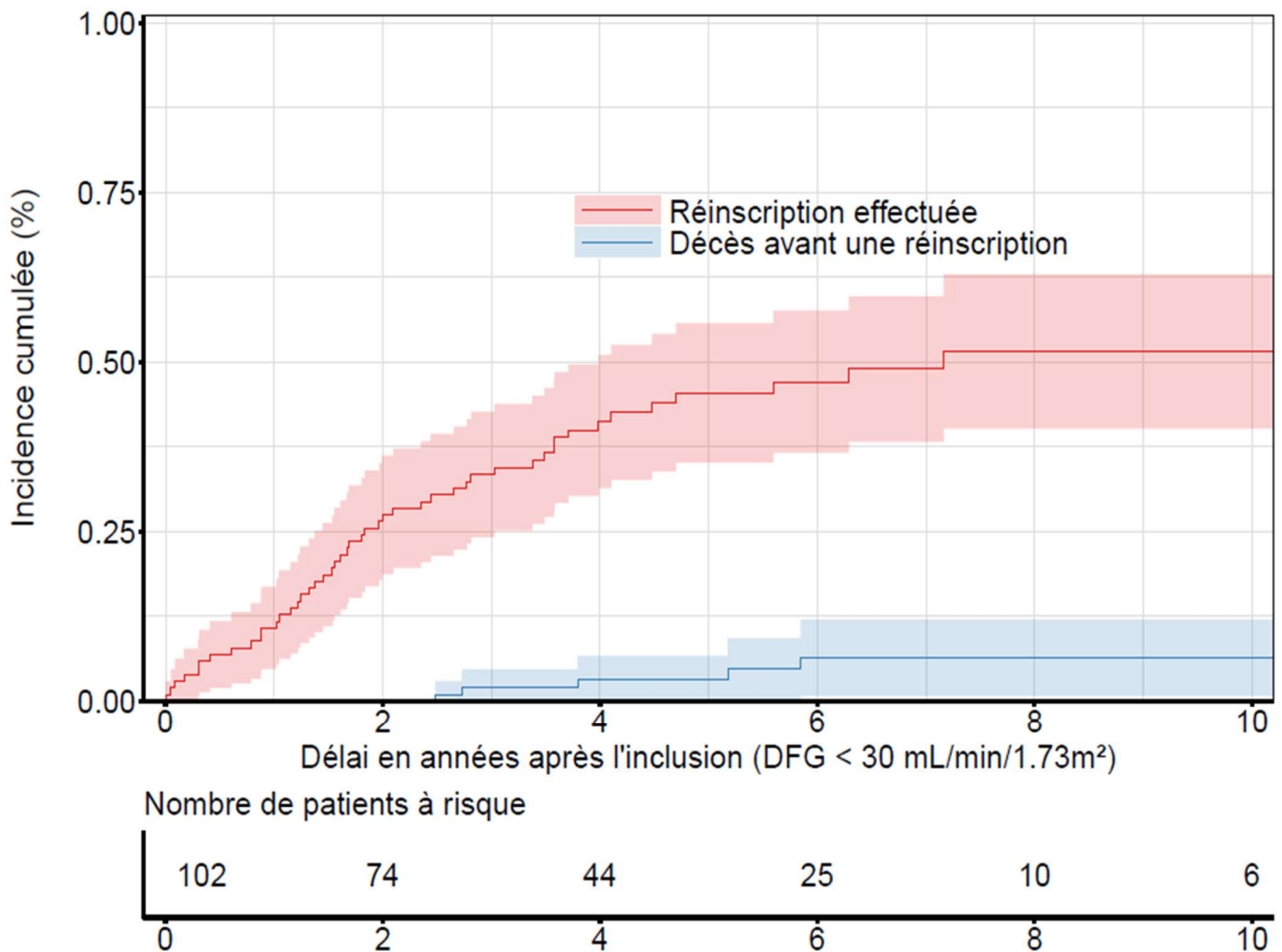
au cours de la période de suivi. Parmi les 47 patients ayant été réinscrits sur liste, 45 (96%) ont perdu leur premier greffon rénal, dont 39 (83%) avant la réinscription. Ainsi, 8 patients ont été réinscrits de façon préemptive. Parmi les 47 patients réinscrits sur liste, 27 ont été retransplantés pendant la période de suivi, avec un délai médian de 1,3 ans (IIQ : 0,6 – 2,1). Une virémie à BK virus > 4 log a été présente chez 9 patients (9%), et 18 sujets (18%) ont été traités pour un rejet aigu.

Figure 3 : Incidence cumulée de l'évocation de la réinscription sur liste (courbe rouge) et du décès (courbe bleue), avec les intervalles de confiance à 95%, au sein de la cohorte 1 :



* Pour 9 patients, l'évocation de la réinscription est survenue le jour du premier DFGe connu < 30 mL/min/1,73m², soit le jour de l'inclusion, à l'origine de l'augmentation brutale de la courbe d'incidence cumulée à T0.

Figure 4 : Incidence cumulée de la réinscription sur liste (courbe rouge) et du décès (courbe bleue), avec les intervalles de confiance à 95%, au sein de la cohorte 2 :



4) Analyse des facteurs de risque...

a) ... d'évoquer l'inscription sur liste pour retransplantation (cohorte 1) :

Le processus de sélection des variables a permis de retenir l'âge, le sexe du receveur et la présence d'anticorps dirigés contre le HLA de classe 1 comme significativement associés au risque d'évoquer la réinscription sur liste (tableau 2). Ainsi, en analyse multivariée, le risque d'évocation de la réinscription était plus élevé chez les hommes (HR = 1,84, IC 95% : 1,27 – 2,68), chez les patients immunisés

contre le HLA de classe 1 (HR = 2,04, IC 95% : 1,27 – 3,29) et diminuait avec l'âge du receveur (HR = 0,97, IC 95% : 0,95 – 0,98, pour une augmentation de 1 an).

Tableau 2 : Hazard ratios (HR) avec leur intervalle de confiance à 95% (IC 95%) concernant le risque instantané d'évoquer la réinscription sur liste :

| Variables | HR | IC 95% |
|--|-----------|---------------|
| - Age receveur (par année supplémentaire) | 0,97 | (0,95 – 0,98) |
| - Receveur masculin (réf. = femme) | 1,84 | (1,27 – 2,68) |
| - Immunisation contre le HLA de classe 1 (réf. = non immunisé) | 2,04 | (1,27 – 3,29) |

b) ... de réinscription effective (cohorte 2) :

Le processus de sélection des variables a permis de retenir le DFGe à l'inclusion, la virémie à BK virus > 4 log et l'indicatrice de perte du greffon dépendante du temps comme significativement associés au risque de réinscription effective sur liste (tableau 3). Ainsi, en analyse multivariée, la probabilité de réinscription était plus élevée chez les patients ayant un antécédent de virémie à BK virus (HR = 2,94, IC 95% : 1,27 – 6,77) et augmentait avec la baisse du DFGe à l'inclusion (HR = 0,92, IC 95% : 0,85 – 0,99, pour l'augmentation de 1 mL/min/1,73m²). De plus, dès qu'un patient perdait son greffon, il avait une augmentation significative du risque de réinscription, comparativement à un patient avec un greffon fonctionnel ayant les mêmes caractéristiques par ailleurs (HR = 3,14, IC 95% = 1,37 – 7,23).

Tableau 3 : Hazard ratios (HR) avec leur intervalle de confiance à 95% (IC 95%)
concernant le risque instantané de réinscription effective sur liste :

| Variables | HR | IC 95% |
|---|-----------|---------------|
| - Virémie à BK virus > 4 log | 2,94 | (1,27 – 6,77) |
| - DFGe (par ml/min/1,73m ² supplémentaire) | 0,92 | (0,85 – 0,99) |
| - Perte du greffon | 3,14 | (1,37 – 7,23) |

Discussion

1) Facteurs associés à l'évocation de la réinscription sur liste :

Dans notre étude, nous avons montré que l'évocation de la réinscription sur liste d'attente au sein de la cohorte était influencée par le sexe, l'âge du patient et l'immunisation contre le HLA de classe 1. Cependant, ces trois variables ne sont pas retrouvées comme significativement associées au risque de réinscription effective sur liste. Ainsi, une inégalité entre hommes et femmes semble exister concernant le questionnement et la délivrance de l'information sur la réinscription. Cette inégalité s'efface néanmoins lorsqu'il s'agit de la réinscription effective, même si un manque de puissance lié à la réduction des effectifs entre les cohortes 1 et 2 peut favoriser l'absence de significativité. Concernant le degré d'immunisation, ce résultat est cohérent avec l'idée que les patients déjà très immunisés doivent être informés assez tôt sur les possibilités d'une réinscription, car leur délai d'attente sur liste sera probablement plus important. En revanche, nos analyses ne retrouvent pas d'association significative entre le risque de réinscription effective et le degré d'immunisation. Cela témoigne du fait que l'information sur la retransplantation est préférentiellement délivrée à des patients déjà hyperimmunisés lors de leur première greffe, et qui sont donc d'avantage sensibilisés à cette problématique. L'information pourrait ainsi être mieux reçue et perçue par le patient. Enfin, la réinscription sur liste est de moins en moins évoquée avec l'âge, ce qui est attendu en raison de l'augmentation du nombre de comorbidités et de la diminution de l'espérance de vie. Bien que ne représentant pas une contre-indication absolue, l'âge du patient a pu favoriser une forme d'auto-censure des cliniciens sur l'information quant à une éventuelle réinscription, principalement pour limiter les faux espoirs en cas d'impossibilité de réinscription. Cependant, comme Sandal et al. ont pu le montrer à

partir des données américaines du SRTR, la fraction de patients retransplantés parmi les receveurs âgés d'au moins 65 ans a significativement augmenté au cours des trois dernières décennies, soit 2,7% entre 1995 et 2002, 4,2% entre 2003 et 2014, et 5,7% entre 2015 et 2016. En parallèle, l'âge médian à la retransplantation, le temps passé en dialyse après la perte du greffon, l'âge du donneur, la proportion de receveurs hyperimmunisés, diabétiques ou souffrant d'HTA et la proportion de donneurs décédés après un arrêt cardiaque ont augmenté au cours de ces périodes. Pour autant, les auteurs mettent en évidence une amélioration significative avec le temps de l'incidence cumulée du décès (22,3% – 19,1% – 11,5%, $p = 0,002$) et de la perte de greffon censurée sur le décès (13,3% – 10,0% – 5,1%, $p = 0,01$) à 3 ans.⁶⁷ Même si la population étudiée est hautement sélectionnée (il s'agit des patients âgés dont les caractéristiques étaient favorables à une retransplantation, donc potentiellement ceux en meilleure santé), ces résultats encouragent à ne pas exclure trop rapidement d'un parcours de retransplantation les patients âgés de plus de 65 ans. L'évaluation de ces patients âgés, candidats potentiels à une seconde greffe est complexe et multidisciplinaire. Au-delà du simple âge civil, c'est toute la dimension de fragilité qui doit être évaluée afin de savoir si une réinscription et *in fine* une retransplantation pourraient bénéficier à ces patients.⁶⁸

2) Facteurs associés à la réinscription sur liste :

En France, les données issues de l'ABM concernant l'année 2021 nous indiquent que 753 inscriptions sur liste concernaient des retransplantations, dont 285 (37,8%) de manière préemptive.³¹ Nos résultats montrent que sur les 47 patients réinscrits sur liste au sein de notre cohorte, 8 (17%) l'étaient de façon préemptive, soit un taux de réinscriptions préemptives bien en dessous du taux national. A noter que ce pourcentage au niveau national est en augmentation constante depuis plusieurs

années (30,2% en 2016, 35% en 2018)³¹, et que la période de suivi de notre cohorte s'étalait de 2007 à 2018. La comparaison de ces chiffres est néanmoins difficile car notre cohorte d'étude ne correspond pas à l'ensemble des patients suivi dans notre centre (uniquement les patients pour lesquels les premières greffes ont eu lieu entre 2007 et 2018), mais un retard sur le taux de réinscriptions préemptives est perceptible.

Aux Etats-Unis, Schold et al. ont estimé le taux de réinscriptions et retransplantations préemptives à 15,3% (3,0% retransplantés de façon préemptive, et 15,1% réinscrits de façon préemptive, certains ayant été également retransplantés) sur la période de 2007 à 2018.⁶³ A l'inverse de la tendance observée en France, les auteurs ont retrouvé une diminution des taux de réinscriptions et de retransplantations préemptives au cours de la période d'étude, de 15,8% entre 2007 et 2010 à 14,3% entre 2015 et 2018. Dans les autres registres internationaux de transplantation, les informations concernant les réinscriptions préemptives sur liste d'attente sont souvent limitées empêchant toute comparaison.

Nous avons choisi de nous intéresser essentiellement à la réinscription préemptive, car il s'agit du seul élément réellement modifiable par le clinicien pour espérer une retransplantation préemptive. Le taux de réinscriptions préemptives peut être apprécié comme un indicateur moins empreint d'aléa que le taux de retransplantations préemptives. En effet, dans la cadre de la retransplantation, il existe une compétition entre la perte du premier greffon et l'accès à une seconde greffe qui ne dépend pas du clinicien. L'utilisation du taux de réinscriptions préemptives est donc une approche plus objective dans l'évaluation des pratiques d'un centre. Si ce travail ne permet pas d'analyser les raisons du retard constaté, des hypothèses peuvent être formulées.

3) Parcours patient et information :

Le parcours patient est probablement perfectible pour les réinscriptions préemptives, car celles-ci sont souvent évoquées lors des consultations de suivi de greffe, sans qu'il y ait de temps dédié à une explication plus ample des modalités aux patients. A l'inverse, les patients dialysés sont vus plus fréquemment, ce qui permet de donner des informations de façon plus répétée. Nos résultats étayent cet argument, car ils montrent que la perte du premier greffon est un facteur favorisant important de réinscription. Il est également possible que la demande du patient soit plus insistante suite aux conséquences du retour en dialyse sur sa qualité de vie. De plus, ce retour en dialyse permet indirectement de revenir sur des parcours de soins mieux établis et plus efficaces dans le cadre des réinscriptions sur liste.

Le rôle de l'information est primordial afin de susciter une adhésion au projet thérapeutique par le patient. Des outils simples ont déjà été développés afin de favoriser l'échange autour de la perte du greffon avec les patients. Par exemple, l'outil DynPG (« Dynamic Prediction of patient and kidney Graft survival ») développé par l'équipe de Nantes sur les données de la cohorte DIVAT (« Données Informatisées et VALidées en Transplantation ») a récemment été validé sur les données lilloises.^{69,70} Une application avait été développée dans ce sens, fournissant une représentation graphique dans le but de faciliter la compréhension du risque de perte de greffon pour le patient. En effet, il peut être difficile pour les patients de se représenter correctement la valeur numérique de créatinine. Délivrer une information temporelle plus précise sur la survie greffon pourrait faciliter la prise de conscience et favoriser l'adhérence thérapeutique. Cependant, celle-ci ne doit pas majorer l'anxiété du patient quant à son devenir et doit être réalisée en consultation et de façon accompagnée.

4) Suivi conjoint :

Le suivi conjoint CHU – centre de périphérie peut complexifier la réinscription, du fait de la multiplication des intervenants. Notre étude n'a pas montré de lien significatif entre le centre de suivi (CHU exclusif *versus* suivi partagé CHU et établissements de périphérie) et la probabilité d'évoquer la réinscription, ou d'être réinscrit sur liste. Le faible nombre de réinscriptions préemptives dans notre cohorte ne permet pas de conclure définitivement concernant l'impact du suivi. De façon intéressante, parmi les 8 patients réinscrits de façon préemptive recensés dans notre cohorte, tous bénéficiaient d'un suivi partagé. A notre connaissance, aucune autre étude ne s'est intéressée à l'inégalité d'accès à la réinscription sur liste à une échelle régionale, possiblement parce qu'il est communément admis que les patients avec un antécédent de greffe sont suffisamment informés pour formuler la demande d'une réinscription sur liste, peu importe le centre de suivi. En revanche, des inégalités d'accès à la liste d'attente pour une première greffe rénale, selon le type de centre de suivi (centre référent en transplantation *versus* autres centres, privé à but lucratif *versus* publique) avaient déjà été mis en évidence par Bayat et al. en Lorraine.⁵⁶ De plus, Couchoud et al. avaient montré une variabilité importante du taux d'inscriptions précoces sur liste d'attente de greffe entre les centres référents de transplantation, et entre les centres de dialyse en France, à partir d'un modèle hiérarchique à trois niveaux (patient, centre de transplantation, centre de dialyse).⁵⁹ Par extension à notre situation, ces travaux corroborent l'importance de l'optimisation du parcours patient dans le cadre des réinscriptions sur liste. Aux Etats-Unis, Schold et al. avaient retrouvé une variabilité importante d'accès à la réinscription sur liste ou retransplantation rénale préemptive associée au centre de transplantation rénale, en faveur également d'une hétérogénéité des pratiques.⁶³ En effet, le taux de réinscriptions préemptives, ajusté sur le niveau de

vie et la distance jusqu'au centre de transplantation, variait d'un facteur 4 entre le 10^{ème} et le 90^{ème} percentile, avec une corrélation significative entre ce taux et la taille du centre de transplantation, suggérant un suivi post-transplantation facilité par d'avantage de ressources humaines, techniques et/ou financières.

5) Cause de perte de greffon :

Certaines pertes de greffon sont plus facilement anticipables au cours du suivi permettant ainsi de bénéficier d'une réinscription plus précoce. C'est notamment le cas des patients avec une néphropathie BK virus pour lesquels le suivi est rapproché, et dont la mauvaise évolution est prévisible en cas de non réponse au traitement. Dans notre étude, 17 patients (5,7%) ont présenté avant ou pendant leur suivi une virémie à BK virus > 4 log copies/mL. Ce facteur était associé dans notre cohorte à une augmentation significative de la probabilité de réinscription sur liste. Ce résultat est la conséquence de deux facteurs. Premièrement, la littérature ne montre pas d'argument évoquant que la perte d'un premier greffon liée à une néphropathie à BK virus affecterait la survie d'un greffon subséquent. Sur les bases du registre de transplantation américain (OPTN), Dharnidharka et al. ont recensé 823 patients ayant perdu leur greffon entre 2004 et 2008, soit en raison d'une néphropathie à BK virus, soit pour une autre cause mais avec un suivi post-greffe marqué par un traitement contre le BK virus.⁷¹ Parmi ces patients, 126 ont été retransplantés durant la période de suivi. Seulement 17,5% de ces derniers ont reçu un traitement contre le BK virus après retransplantation, et le taux d'incidence du rejet aigu à 1 an était de 7%. Les auteurs rapportaient également des taux de survie greffon de 98,5% et 93,6% respectivement à 1 et 3 ans après retransplantation. Le deuxième facteur pouvant expliquer nos résultats est la précocité d'apparition de la néphropathie à BK virus, principalement dans les 2 ans post-transplantation.⁷² Etant donnés les bons résultats

associés à la retransplantation dans le cadre de la néphropathie liée au BK virus, la réinscription rapide de ces patients ayant perdu rapidement leur greffon paraît cohérente. De plus, l'infection à BK virus n'a pas de conséquence systémique autre que l'atteinte du greffon, et la réévaluation de l'éligibilité à une greffe est plus rapide car elle s'appuie sur le bilan pré-greffe précédent. Les recommandations KDIGO préconisent de ne pas exclure du parcours de retransplantation rénale les patients dont la perte du greffon est liée au BK virus.⁵¹ La société britannique de transplantation recommande néanmoins la résolution de la virémie avant retransplantation, même si la présence d'une faible charge virale malgré la réduction appropriée de l'immunosuppression ne représente pas une contre-indication absolue.⁷³ En revanche, il n'existe à ce jour pas de données en faveur de la néphrectomie pour éliminer un éventuel réservoir de BK virus avant retransplantation.⁷⁴

6) Forces et limites :

La principale force de notre étude réside dans la sélection des patients selon leur niveau de DFGe, principal élément déclencheur du processus de retransplantation. A notre connaissance, il s'agit de la seule étude s'intéressant à l'évocation du processus de retransplantation. En effet, la plupart des données de la littérature concernent le délai de réinscription sur liste ou de retransplantation. Cependant, un patient dont la perte du greffon est prévisible à courte échéance doit recevoir une information éclairée de la part de son néphrologue sur les différentes options thérapeutiques, avant d'être réinscrit sur liste le cas échéant. Le délai de réinscription est donc directement dépendant de la précocité de l'information délivrée et de l'intégration de celle-ci par le patient. C'est pour cette raison que nous avons considéré un seuil de DFGe < 30 mL/min/m², à partir duquel l'information concernant la réinscription sur liste pouvait être évoquée, au moins pour avertir et informer le patient, voire pour commencer un

éventuel bilan pré-retransplantation à l'approche d'un DFG_e < 20 mL/min/m². De plus, ce travail constitue une opportunité d'évaluer les pratiques locales sur la période d'étude, ce qui est nécessaire à la détermination d'axes d'amélioration, notamment en ce qui concerne la réinscription sur liste de façon préemptive.

Cette étude présente également plusieurs limites. Tout d'abord, il existe un biais de sélection secondaire à la méthode de constitution de la cohorte 2. En effet, pour la majorité des patients (environ 70%), l'évocation de la réinscription est survenue après le passage du DFG_e sous le seuil des 20 mL/min/1,73m². Or, les patients étaient inclus au moment de la première mesure de DFG_e inférieure à 20 mL/min/1,73m², et l'évocation de la réinscription était un critère d'inclusion dans la cohorte 2. Il existe donc un conditionnement sur le futur à l'origine d'un potentiel biais de sélection. Mais, la solution qui consisterait à inclure uniquement les patients à la date d'évocation de leur réinscription présente néanmoins une autre limite, car certains patients seraient suivis alors que leur DFG_e est supérieur à 20 mL/min/1,73m², en contradiction avec l'hypothèse de positivité (la réinscription sur liste ne pouvant pas survenir tant que le DFG_e reste supérieur à 20 mL/min/1,73m²). De plus, cette méthode aurait inclus des patients dont on sait qu'ils n'auraient jamais pu être réinscrits (16 patients). Il n'existe pas de solution simple permettant de prendre en compte les deux biais et nous avons donc préféré obtenir des résultats sur une population partiellement sélectionnée plutôt que des résultats biaisés suite à l'inclusion de patients non concernés par une réinscription. Selon le même raisonnement, certains patients auraient pu être exclus de la cohorte suite à l'évocation d'une non-réinscription survenant après le passage du DFG_e en dessous de 20 mL/min/1,73m². Néanmoins, ce conditionnement sur le futur ne concerne qu'un seul patient, à l'origine donc d'un biais de sélection négligeable. Ensuite, d'avantage de mesures de DFG_e étaient disponibles pour les

patients exclusivement suivis au CHU (au minimum tous les 3 mois selon le suivi habituel), en comparaison avec les patients suivis dans d'autres centres pour lesquels nous disposons d'au moins une mesure par an. Par ailleurs, nous n'avons pas d'information concernant les patients qui ont pu être réinscrits dans une autre région, bien que cela représentait une très faible minorité. Nos résultats ont permis de montrer que la réinscription ou la non-réinscription sur liste avait été évoquée pour 118 patients (39%) de la cohorte 1. Parmi les autres patients, 22 (7%) n'ont jamais franchi un seuil de DFGe $< 20 \text{ mL/min/1,73m}^2$ durant le suivi, reflétant une possible stabilité de la fonction de leur greffon, justifiant l'absence de précipitation vers un parcours de retransplantation. En revanche, pour 159 patients (53%) de la cohorte 1, la réinscription n'a jamais été évoquée au cours du suivi, ou du moins n'a pas été retranscrite dans les comptes-rendus médicaux disponibles. D'ailleurs, aucun de ces patients n'a été réinscrit sur liste. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer ce dernier résultat : il est possible qu'une partie de ces patients avaient une fonction de leur greffon relativement stable, malgré un DFGe $< 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$, justifiant à nouveau l'absence de précipitation vers un parcours de retransplantation. Cependant, nous ne pouvons exclure le fait que certains de ces patients aient été informés à l'oral au cours d'une consultation, sans que cette information ne soit retranscrite dans le dossier médical. Enfin, certains comptes-rendus médicaux décrivaient des patients dont l'état général était fortement altéré, laissant comprendre que la retransplantation n'était pas une option envisageable, sans que cela soit écrit noir sur blanc. Cependant, l'absence de protocole d'orientation sur la prise en charge au cours cette période laisse probablement certains patients ignorant la possibilité d'une retransplantation préemptive. Ensuite, certains facteurs de risque de réinscription n'ont pas pu être étudiés. C'est le cas par exemple du statut socio-économique pour lequel nous ne

dispositions d'aucun indicateur. Or, Schold et al. ont montré dans leur analyse de la base de données américaine de transplantation, que la proportion de patients réinscrits ou retransplantés de façon préemptive était significativement plus basse parmi les patients couverts par une assurance santé publique, ceux résidant au sein des communautés les plus défavorisées, ceux ayant le plus long trajet jusqu'à leur centre de transplantation, et ceux avec le plus faible niveau d'étude.⁶³ De plus, nous ne connaissions pas le traitement immunosuppresseur reçu à chaque temps de suivi, qui en outre aurait dû être traité comme une variable complexe dépendante du temps. Néanmoins, ce facteur aurait été interprété avec précaution dans sa relation causale avec la réinscription sur liste, car étant certainement plus une conséquence qu'un facteur causal. De même, nous n'avons pas étudié la pente d'évolution du DFGe comme facteur de risque. En effet, il est possible que les patients dont la fonction rénale décline plus rapidement soient plus à risque de se voir évoquer une réinscription sur liste et/ou d'être effectivement réinscrits. Cependant, une telle analyse nécessiterait pour être précise et non biaisée, l'utilisation d'un modèle conjoint, plus complexe. De plus, seule la période avant dialyse serait prise en compte, le DFGe une fois en dialyse étant ininterprétable. Les effectifs réduits de patients au sein de chaque centre de suivi ne permettaient pas de rechercher une éventuelle hétérogénéité des pratiques entre les différents centres. Nous avons pour cette raison, regroupé sous la forme d'une variable binaire (CHU *versus* autres centres de suivi) l'information du centre de suivi. Enfin, notre travail était focalisé sur la réinscription sur liste, sans étudier la retransplantation en elle-même. Bien que nous ayons décidé de le souligner ici, cela ne constitue pas une limite à notre sens. En effet, l'objectif de ce travail était d'évaluer les pratiques locales concernant le parcours de réinscription sur liste. Une fois le patient réinscrit, la survenue de la retransplantation devient quasi indépendante

de la prise en charge médicale, puisqu'elle dépend alors des règles de répartition des greffons dans le cas d'une greffe issue de donneur décédé.

Conclusion

En conclusion, notre étude a permis de montrer que le taux de réinscriptions préemptives restait relativement faible dans la région Nord-Pas-de-Calais, malgré les bénéfices démontrés en termes de survie et de qualité de vie de cette pratique. L'absence de recommandations standards sur la gestion de la période autour de la perte du greffon, ou de protocole de service permettant d'identifier les patients éligibles à une réinscription sur liste en sont probablement à l'origine. Le développement ou l'amélioration d'outils tels qu'un score de prédiction de perte du greffon, calculé à partir d'un ensemble de données cliniques, biologiques, thérapeutiques et histologiques pourrait améliorer le déclenchement du parcours de retransplantation.

Références

1. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *The Lancet*. 25 mars 2017;389(10075):1238-52.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2013; 3: 1–150.
3. Caillet A, Mazoué F, Wurtz B, Larre X, Couchoud C, Lassalle M, et al. Which data in the French registry for advanced chronic kidney disease for public health and patient care? *Nephrol Ther.* juill 2022;18(4):228-36.
4. Les chiffres du R.E.I.N. - Agence de la biomédecine [Internet]. 2023 [cité 5 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/Les-chiffres-du-R-E-I-N>
5. Stoumpos S, Jardine AG, Mark PB. Cardiovascular morbidity and mortality after kidney transplantation. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* janv 2015;28(1):10-21.
6. Ojo AO, Port FK, Wolfe RA, Mauger EA, Williams L, Berling DP. Comparative Mortality Risks of Chronic Dialysis and Cadaveric Transplantation in Black End-Stage Renal Disease Patients. *Am J Kidney Dis.* 1 juill 1994;24(1):59-64.
7. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LYC, 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.* 2 déc 1999;341(23):1725-30.
8. 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 JASN.* mai 2000;11(5):917-22.
9. Port FK, Wolfe RA, Mauger EA, Berling DP, Jiang K. Comparison of Survival Probabilities for Dialysis Patients vs Cadaveric Renal Transplant Recipients. *JAMA.* 15 sept 1993;270(11):1339-43.
10. Oniscu GC, Brown H, Forsythe JLR. Impact of cadaveric renal transplantation on survival in patients listed for transplantation. *J Am Soc Nephrol JASN.* juin 2005;16(6):1859-65.
11. Lenain R, Boucquemont J, Leffondré K, Couchoud C, Lassalle M, Hazzan M, et al. Clinical Trial Emulation by Matching Time-dependent Propensity Scores: The Example of Estimating Impact of Kidney Transplantation. *Epidemiol Camb Mass.* 1 mars 2021;32(2):220-9.
12. van Sandwijk MS, AlArashi D, van de Hare FM, van der Torren JMR, Kersten MJ, Bijlsma JA, et al. Fatigue, anxiety, depression and quality of life in kidney transplant recipients, haemodialysis patients, patients with a haematological

malignancy and healthy controls. *Nephrol Dial Transplant*. 1 mai 2019;34(5):833-8.

13. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, Bello A, Browne S, Jadhav D, et al. Systematic Review: Kidney Transplantation Compared With Dialysis in Clinically Relevant Outcomes. *Am J Transplant*. 1 oct 2011;11(10):2093-109.
14. Axelrod DA, Schnitzler MA, Xiao H, Irish W, Tuttle-Newhall E, Chang SH, et al. An economic assessment of contemporary kidney transplant practice. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. mai 2018;18(5):1168-76.
15. Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique (1).
16. Audry B, Savoye E, Pastural M, Bayer F, Legeai C, Macher MA, et al. The new French kidney allocation system for donations after brain death: Rationale, implementation, and evaluation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. déc 2022;22(12):2855-68.
17. Prezelin-Reydit M, Combe C, Harambat J, Jacquelinet C, Merville P, Couzi L, et al. Prolonged dialysis duration is associated with graft failure and mortality after kidney transplantation: results from the French transplant database. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 1 mars 2019;34(3):538-45.
18. Meier-Kriesche HU, Port FK, Ojo AO, Rudich SM, Hanson JA, Cibrik DM, et al. Effect of waiting time on renal transplant outcome. *Kidney Int*. sept 2000;58(3):1311-7.
19. 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*. 27 nov 2002;74(10):1377-81.
20. Kasiske BL, Snyder JJ, Matas AJ, Ellison MD, Gill JS, Kausz AT. Preemptive kidney transplantation: the advantage and the advantaged. *J Am Soc Nephrol JASN*. mai 2002;13(5):1358-64.
21. 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*. 8 mars 2001;344(10):726-31.
22. Goto N, Okada M, Yamamoto T, Tsujita M, Hiramitsu T, Narumi S, et al. Association of Dialysis Duration with Outcomes after Transplantation in a Japanese Cohort. *Clin J Am Soc Nephrol*. mars 2016;11(3):497.
23. Witczak BJ, Leivestad T, Line PD, Holdaas H, Reisaeter AV, Jenssen TG, et al. Experience from an active preemptive kidney transplantation program--809 cases revisited. *Transplantation*. 15 sept 2009;88(5):672-7.
24. Helanterä I, Salmela K, Kyllönen L, Koskinen P, Grönhagen-Riska C, Finne P. Pretransplant dialysis duration and risk of death after kidney transplantation in the current era. *Transplantation*. 27 août 2014;98(4):458-64.

25. Malho A, Malheiro J, Fonseca I, Martins LS, Pedroso S, Almeida M, et al. Advantages of kidney transplant precocity in graft long-term survival. *Transplant Proc.* oct 2012;44(8):2344-7.
26. Davis CL. Preemptive transplantation and the transplant first initiative. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* nov 2010;19(6):592-7.
27. Friedewald JJ, Reese PP. The kidney-first initiative: what is the current status of preemptive transplantation? *Adv Chronic Kidney Dis.* juill 2012;19(4):252-6.
28. Mange KC, Joffe MM, Feldman HI. Dialysis prior to living donor kidney transplantation and rates of acute rejection. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* janv 2003;18(1):172-7.
29. OPTN data for Organ by Previous Transplant through July 10, 2023. [Internet]. Disponible sur: <https://optn.transplant.hrsa.gov/data/view-data-reports/national-data/#>
30. Eurotransplant data for Active kidney-only waiting list (at year end) in 2022, by country, by characteristics. [Internet]. Disponible sur: https://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=&search_organ=kidney&search_region=&search_period=&search_characteristic=active+WL&search_text=&search_collection=
31. Agence de la biomédecine [Internet]. [cité 5 juill 2023]. Disponible sur: <https://rams.agence-biomedecine.fr/greffe-renale-0>
32. Magee JC, Barr ML, Basadonna GP, Johnson MR, Mahadevan S, McBride MA, et al. Repeat Organ Transplantation in the United States, 1996–2005. *Am J Transplant.* 1 mai 2007;7:1424-33.
33. Khalil AK, Slaven JE, Mujtaba MA, Yaqub MS, Mishler DP, Taber TE, et al. Re-transplants compared to primary kidney transplants recipients: a mate kidney paired analysis of the OPTN/UNOS database. *Clin Transplant.* 2016;30(5):566-78.
34. Rao PS, Schaubel DE, Jia X, Li S, Port FK, Saran R. Survival on Dialysis Post–Kidney Transplant Failure: Results From the Scientific Registry of Transplant Recipients. *Am J Kidney Dis.* 1 févr 2007;49(2):294-300.
35. Gill JS, Rose C, Pereira BJJ, Tonelli M. The importance of transitions between dialysis and transplantation in the care of end-stage renal disease patients. *Kidney Int.* mars 2007;71(5):442-7.
36. Delmonico FL, Tolkoff-Rubin N, Auchincloss H Jr, Farrell ML, Fitzpatrick DM, Saidman S, et al. Second Renal Transplantations: Ethical Issues Clarified by Outcome; Outcome Enhanced by a Reliable Crossmatch. *Arch Surg.* 1 avr 1994;129(4):354-60.
37. Huesch MD. One and done? Equality of opportunity and repeated access to scarce, indivisible medical resources. *BMC Med Ethics.* 24 mai 2012;13:11.

38. Wong G, Chua S, Chadban SJ, Clayton P, Pilmore H, Hughes PD, et al. Waiting Time Between Failure of First Graft and Second Kidney Transplant and Graft and Patient Survival. *Transplantation*. août 2016;100(8):1767.
39. Rao PS, Schaubel DE, Wei G, Fenton SSA. Evaluating the Survival Benefit of Kidney Retransplantation. *Transplantation*. 15 sept 2006;82(5):669.
40. Florit EA, Bennis S, Rodriguez E, Revuelta I, De Sousa E, Esforzado N, et al. Pre-Emptive Retransplantation in Patients With Chronic Kidney Graft Failure. *Transplant Proc*. oct 2015;47(8):2351-3.
41. Girerd S, Girerd N, Aarnink A, Solimando E, Ladrière M, Kennel A, et al. Temporal Trend and Time-Varying Effect of Preemptive Second Kidney Transplantation on Graft Survival: A 30-Year Single-Center Cohort Study. *Transplant Proc*. oct 2016;48(8):2663-8.
42. Girerd S, Girerd N, Duarte K, Giral M, Legendre C, Mourad G, et al. Preemptive second kidney transplantation is associated with better graft survival compared with non-preemptive second transplantation: a multicenter French 2000-2014 cohort study. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. avr 2018;31(4):408-23.
43. Goldfarb-Rumyantzev AS, Hurdle JF, Baird BC, Stoddard G, Wang Z, Scandling JD, et al. The role of pre-emptive re-transplant in graft and recipient outcome. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. mai 2006;21(5):1355-64.
44. Johnston O, Rose CL, Gill JS, Gill JS. Risks and benefits of preemptive second kidney transplantation. *Transplantation*. 15 mars 2013;95(5):705-10.
45. Ojo A, Wolfe RA, Agodoa LY, Held PJ, Port FK, Leavey SF, et al. Prognosis after primary renal transplant failure and the beneficial effects of repeat transplantation: multivariate analyses from the United States Renal Data System. *Transplantation*. 27 déc 1998;66(12):1651-9.
46. Clark S, Kadatz M, Gill J, Gill JS. Access to Kidney Transplantation after a Failed First Kidney Transplant and Associations with Patient and Allograft Survival: An Analysis of National Data to Inform Allocation Policy. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 7 août 2019;14(8):1228-37.
47. Robins JM, Hernán MÁ, Brumback B. Marginal Structural Models and Causal Inference in Epidemiology. *Epidemiology*. 2000;11(5):550-60.
48. Hernán MÁ, Brumback B, Robins JM. Marginal Structural Models to Estimate the Causal Effect of Zidovudine on the Survival of HIV-Positive Men. *Epidemiology*. 2000;11(5):561-70.
49. Kainz A, Kammer M, Reindl-Schwaighofer R, Strohmaier S, Petr V, Viklicky O, et al. Waiting Time for Second Kidney Transplantation and Mortality. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. janv 2022;17(1):90-7.
50. Haute Autorité de Santé. Transplantation rénale - Accès à la liste d'attente nationale. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2015.

51. Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA, Foster BJ, Kasiske BL, Kher V, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. *Transplantation*. avr 2020;104(4S1 Suppl 1):S11-103.
52. Calvar E, Launay L, Bayat-Makoei S, Bauwens M, Lassalle M, Couchoud C, et al. Social deprivation reduced registration for kidney transplantation through markers of nephrological care: a mediation analysis. *J Clin Epidemiol*. 1 mai 2023;157:92-101.
53. Pruthi R, Robb ML, Oniscu GC, Tomson C, Bradley A, Forsythe JL, et al. Inequity in Access to Transplantation in the United Kingdom. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 8 juin 2020;15(6):830-42.
54. Bayat S, Macher MA, Couchoud C, Bayer F, Lassalle M, Villar E, et al. Individual and regional factors of access to the renal transplant waiting list in France in a cohort of dialyzed patients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. avr 2015;15(4):1050-60.
55. Sypek MP, Clayton PA, Lim W, Hughes P, Kanellis J, Wright J, et al. Access to waitlisting for deceased donor kidney transplantation in Australia. *Nephrol Carlton Vic*. juill 2019;24(7):758-66.
56. 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 Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. oct 2006;21(10):2900-7.
57. Beuscart JB, Pagniez D, Boulanger E, Duhamel A. Registration on the Renal Transplantation Waiting List and Mortality on Dialysis: an Analysis of the French REIN Registry Using a Multi-state Model. *J Epidemiol*. 5 févr 2015;25(2):133-41.
58. 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 Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. janv 2004;19(1):207-14.
59. Couchoud C, Bayer F, Rabilloud M, Ayav C, Bayat S, Bechade C, et al. Effect of age and care organization on sources of variation in kidney transplant waiting list registration. *Am J Transplant*. 1 nov 2021;21(11):3608-17.
60. Dudley CRK, Johnson RJ, Thomas HL, Ramanan R, Ansell D. Factors that influence access to the national renal transplant waiting list. *Transplantation*. 15 juill 2009;88(1):96-102.
61. Ramanan R, Udayaraj U, Ansell D, Collett D, Johnson R, O'Neill J, et al. Variation between centres in access to renal transplantation in UK: longitudinal cohort study. *BMJ*. 20 juill 2010;341:c3451.
62. Patzer RE, Plantinga LC, Paul S, Gander J, Krisher J, Sauls L, et al. Variation in Dialysis Facility Referral for Kidney Transplantation Among Patients With End-Stage Renal Disease in Georgia. *JAMA*. 11 août 2015;314(6):582-94.

63. Schold JD, Augustine JJ, Huml AM, O'Toole J, Sedor JR, Poggio ED. Modest rates and wide variation in timely access to repeat kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant*. 1 mars 2020;20(3):769-78.
64. Kootstra G, Daemen JH, Oomen AP. Categories of non-heart-beating donors. *Transplant Proc*. oct 1995;27(5):2893-4.
65. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A More Accurate Method To Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine: A New Prediction Equation. *Ann Intern Med*. 16 mars 1999;130(6):461-70.
66. Aalen OO, Johansen S. An Empirical Transition Matrix for Non-Homogeneous Markov Chains Based on Censored Observations. *Scand J Stat*. 1978;5(3):141-50.
67. Sandal S, Ahn JB, Cantarovich M, Chu NM, Segev DL, McAdams-DeMarco MA. Evolving Trends in Risk Profiles and Outcomes in Older Adults Undergoing Kidney Retransplantation. *Transplantation*. mai 2022;106(5):1051.
68. Harhay MN, Rao MK, Woodside KJ, Johansen KL, Lentine KL, Tullius SG, et al. An overview of frailty in kidney transplantation: measurement, management and future considerations. *Nephrol Dial Transplant*. 1 juill 2020;35(7):1099-112.
69. Fournier MC, Foucher Y, Blanche P, Legendre C, Girerd S, Ladrière M, et al. Dynamic predictions of long-term kidney graft failure: an information tool promoting patient-centred care. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 1 nov 2019;34(11):1961-9.
70. Lenain R, Dantan E, Giral M, Foucher Y, Asar Ö, Naesens M, et al. External Validation of the DynPG for Kidney Transplant Recipients. *Transplantation*. 1 févr 2021;105(2):396-403.
71. Dharnidharka VR, Cherikh WS, Neff R, Cheng Y, Abbott KC. Retransplantation after BK virus nephropathy in prior kidney transplant: an OPTN database analysis. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. mai 2010;10(5):1312-5.
72. Kuypers DRJ. Management of polyomavirus-associated nephropathy in renal transplant recipients. *Nat Rev Nephrol*. juill 2012;8(7):390-402.
73. British Transplantation Society. UK guideline for the management of the patient with a failing kidney transplant. [Internet]. 2023 [cité 22 août 2023]. Disponible sur: <https://bts.org.uk/uk-guideline-for-the-management-of-the-patient-with-a-failing-kidney-transplant/>
74. Hirsch HH, Randhawa PS, Practice AIDC of. BK polyomavirus in solid organ transplantation—Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33(9):e13528.

Annexes

Tableau S1 : Caractéristiques à l'inclusion de la cohorte 2 :

| | N = 102[§] | NA[§] |
|--|----------------------------|-----------------------|
| <u>Caractéristiques receveurs[£]</u> | | |
| Age (années) | 54,5 ± 11,2 | 0 (0%) |
| Sexe masculin | 66 (65%) | 0 (0%) |
| IMC (Kg/m ²) | 25,5 ± 4,2 | 0 (0%) |
| Groupe sanguin | | 0 (0%) |
| - A | 46 (45%) | |
| - AB | 2 (2%) | |
| - B | 12 (12%) | |
| - O | 42 (41%) | |
| DFGe selon MDRD (mL/min/1,73m ²) | 17,8 [14,1 ; 19,0] | 0 (0%) |
| Maladie rénale initiale | | 0 (0%) |
| - Glomérulopathie primitive | 29 (28%) | |
| - Néphropathie vasculaire ou liée à l'HTA | 6 (6%) | |
| - Néphropathie diabétique | 5 (5%) | |
| - PKRAD | 23 (22%) | |
| - Néphropathie interstitielle chronique | 15 (15%) | |
| - Autre | 11 (11%) | |
| - Inconnue | 13 (13%) | |
| Antécédent de greffe non rénale | 2 (2%) | 0 (0%) |
| Centre de néphrologie référent | | 0 (0%) |
| - Centre hospitalo-universitaire de Lille | 23 (23%) | |
| - Centre périphérique | 79 (77%) | |
| Mode de prise en charge de la MRC avant la 1 ^{ère} greffe | | 0 (0%) |
| - Hémodialyse | 74 (72%) | |
| - Dialyse péritonéale | 18 (18%) | |
| - Greffe préemptive | 10 (10%) | |
| Temps passé en dialyse avant la première greffe (années) | 2.0 [1.3 ; 4,0] | 0 (0%)* |

| | | |
|---|-------------|----------|
| Présence d'anticorps dirigés contre le HLA de classe 1 | 20 (20%) | 0 (0%) |
| Présence d'anticorps dirigés contre le HLA de classe 2 | 11 (11%) | 1 (< 1%) |
| TGI à la première greffe (%) | 0 [0 ; 52] | 49 (48%) |
| <u>Caractéristiques donneurs</u> | | |
| Age (années) | 53,0 ± 13,6 | 0 (0%) |
| Sexe masculin | 60 (59%) | 0 (0%) |
| IMC (Kg/m ²) | 26,6 ± 5,3 | 0 (0%) |
| Groupe sanguin | | 0 (0%) |
| - A | 43 (42%) | |
| - AB | 2 (2%) | |
| - B | 10 (10%) | |
| - O | 47 (46%) | |
| Type de donneur | | 0 (0%) |
| - Donneur vivant | 8 (8%) | |
| - Donneur décédé en état de mort encéphalique de cause vasculaire | 56 (55%) | |
| - Donneur décédé en état de mort encéphalique de cause non vasculaire | 33 (32%) | |
| - Donneur décédé après arrêt cardiaque M1 – M2 | 5 (5%) | |
| <u>Caractéristiques greffes rénales n°1</u> | | |
| Année de greffe ≤ 2012 | 67 (66%) | 0 (0%) |
| Greffe multiple | 4 (4%) | 0 (0%) |
| Durée d'ischémie froide (heures) | 17,2 ± 7,4 | 0 (0%) |
| Nombre d'incompatibilités HLA-A, -B, -DR | 3,8 ± 1,4 | 0 (0%) |
| Recours à une machine à perfusion | 19 (19%) | 0 (0%) |

‡ IMC = « Indice de masse corporelle », DFGe = « Débit de filtration glomérulaire estimé », HTA = « Hypertension artérielle, PKRAD = « Polykystose rénale autosomique dominante », MRC = « Maladie rénale chronique », HLA = « Human Leucocyte Antigen », TGI = « Taux de Greffons Incompatibles ».

§ Moyenne ± écart-type ; n (%) ; Médiane [IIQ].

§ N manquant (% manquant).

* Parmi les 92 patients traités par hémodialyse ou dialyse péritonéale avant la première greffe.

AUTEUR : Nom : DELANNOY

Prénom : Jean

Date de soutenance : 26 septembre 2023

Titre de la thèse : Evaluation des pratiques de réinscription sur liste d'attente des patients transplantés rénaux entre 2007 et 2018 dans la région Nord-Pas-de-Calais

Thèse - Médecine - Lille « 2023 »

Cadre de classement : Néphrologie

DES + FST/option : Néphrologie

Mots-clés : « Liste d'attente », « Retransplantation rénale », « Analyse des pratiques »

Résumé :

Contexte : Face à une perte de greffon, la retransplantation rénale préemptive est un objectif idéal à atteindre pour limiter les retours en dialyse. La réinscription préemptive est le paramètre modifiable majeur de réussite d'un tel projet. L'objectif de cette thèse est de décrire le parcours de réinscription sur liste des patients greffés rénaux à Lille et d'analyser les facteurs associés à une évocation de la retransplantation et une réinscription plus précoces.

Méthode : Deux cohortes rétrospectives ont été constituées selon l'évènement d'intérêt. Pour l'analyse de l'évocation de la réinscription, la cohorte 1 inclut l'ensemble des patients adultes primo-transplantés à Lille entre 2007 et 2018, dès la première mesure de DFGe (Débit de Filtration Glomérulaire estimé) $< 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$. Pour la réinscription effective sur liste, la cohorte 2 inclut les mêmes patients pour lesquels une réinscription a été évoquée, dès la première mesure de DFGe $< 20 \text{ mL/min/1,73m}^2$. Les facteurs de risque de ces évènements ont été analysés par un modèle de Cox.

Résultats : Parmi les 299 patients de la cohorte 1, la réinscription sur liste a été évoquée pour 140 d'entre eux, pendant un suivi médian de 7 ans (IIQ : 5 – 9,7), soit une incidence cumulée de 15,7% (IC 95% : 12,1 – 20,4) à 1 an. La cohorte 2 est constituée de 102 patients, dont 47 ont été réinscrits avec un délai médian de 1,7 ans (IIQ : 1 – 3,2), soit une incidence cumulée de 10,8% (IC 95% : 6,1 – 18,6) à 1 an. Huit patients ont été réinscrits de façon préemptive. Les sujets jeunes, masculins et immunisés contre le HLA de classe 1 étaient les plus à risque de se voir évoquer la réinscription, alors que ceux avec un antécédent de virémie à BK virus, un DFGe très altéré, et qui ont perdu leur greffon pendant le suivi étaient les plus à risque d'être réinscrits.

Conclusion : Le taux de réinscriptions (dont préemptives) sur liste de transplantation reste relativement faible dans la région, probablement en lien avec l'absence de parcours de soins individualisé ou de protocole établi. Le développement ou l'optimisation d'outils de prédiction de la perte du greffon permettrait d'apporter une information éclairée aux transplantés quant à la nécessité de recourir à une réinscription préemptive face à une évolution prévisible péjorative.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Marc HAZZAN

**Asseseurs : Monsieur le Docteur Aghilès HAMROUN
Monsieur le Docteur François PROVOT**

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Rémi LENAIN