

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2020

THESE

**POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 16 janvier 2004)**

Présentée et soutenue publiquement
Le 03 septembre 2020
Par Mme Héloïse Ducouso
Née le 12/09/1989

**Trajectoires de créatininémie en post-transplantation
immédiate : apport du modèle mixte à classes latentes**

Composition du Jury

Président :

Monsieur le Professeur Benoit Barrou

Membres :

Monsieur le Docteur Pierre Pillot

Madame le Professeur Stéphanie Ragot

Monsieur le Docteur Thomas Kerforne

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Antoine Thierry



Le Doyen,

Année universitaire 2019 - 2020

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- BOULETI Claire, cardiologie (**absente jusque début mars 2020**)
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- ISAMBERT Nicolas, cancérologie
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (**en détachement**)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie

- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, hépato-gastro- entérologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (**en détachement**)
- BILAN Frédéric, génétique
- BOISSON Matthieu, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- CAYSSIALS Emilie, hématologie
- COUDROY Rémy, réanimation
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie
- JAVAUGUE Vincent, néphrologie
- KERFORNE Thomas, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- MARTIN Mickaël, médecine interne
- PALAZZO Paola, neurologie
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- SAPANET Michel, médecine légale
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités

- PELLERIN Luc, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe

Professeurs associés de médecine générale

- BIRAULT François
- FRECHE Bernard
- MIGNOT Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VALETTE Thierry
- VICTOR-CHAPLET Valérie

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann

Enseignants d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié

Professeurs émérites

- ALLAL Joseph, thérapeutique (08/2020)
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie (08/2020)
- CARRETIER Michel, chirurgie générale (08/2021)
- DORE Bertrand, urologie (08/2020)
- GIL Roger, neurologie (08/2020)
- GOMES DA CUNHA José, médecine générale (08/2021)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2020)
- HERPIN Daniel, cardiologie (08/2020)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (16/02/2021)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (24/11/2020)
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (08/2021)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2020)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2020)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2021)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion

- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- EUGENE Michel, physiologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- TOURANI Jean-Marc, oncologie
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

A mon grand-père, Camille.

REMERCIEMENTS

A mon président de jury :

Monsieur le Professeur Benoit Barrou

Votre enseignement lors des sessions de l'EFPMO et votre passion pour la transplantation rénale ont été précieux lors de mon internat. Ils m'ont poussé à m'investir dans ce domaine. Vous me faites l'honneur de présider ce jury, veuillez trouver dans ce travail le témoignage de ma profonde reconnaissance.

A mon directeur de thèse

Monsieur le Professeur Antoine Thierry,

Il y a maintenant 3 ans, vous m'aviez offert la chance de réaliser mon master 2 dans le groupe IRATI à l'INSERM de Poitiers. Je vous remercie pour m'avoir confié ce travail, pour votre aide précieuse et vos conseils tout au long de l'élaboration de cette thèse. Vous me faites l'honneur de diriger cette Thèse, recevez ici l'expression de ma gratitude et de ma profonde reconnaissance.

Aux membres de mon jury :

Madame le Professeur Stéphanie Ragot

Je tiens à vous remercier sincèrement pour la patience dont vous avez fait preuve envers moi pour m'expliquer les classes latentes. Vous me faites l'honneur d'être le membre de ce jury, veuillez trouver ici l'expression de toute ma gratitude.

Monsieur le Docteur Thomas Kerforne

Tes connaissances et ton dévouement pour l'enseignement sont pour moi une source d'inspiration. Lors de mes passages en réanimation cardio-thoracique, tu as toujours trouvé le temps de répondre à mes questions de jeune interne. Travailler à tes côtés lors des prélèvements Maastricht 3 est toujours un immense plaisir. Tu me fais l'honneur d'être un membre de ce jury, reçois ici l'expression de mon admiration.

Monsieur le Dr Pierre Pillot

Ta rigueur sans faille, ta pugnacité, ta recherche du plan parfait ont toujours forcé mon admiration. Ton implication dans le service d'urologie et auprès de tes patients ont été une source d'inspiration. Tu m'as remis dans le droit chemin plus d'une fois et je ne l'oublierai pas. Je n'oublierai pas non plus tes phrases choc qui m'ont poursuivi tout l'internat et encore pour de nombreuses années. Je regrette sincèrement de ne pouvoir bénéficier de ton enseignement ces deux prochaines années. Tu me fais l'honneur d'être membre de ce jury, reçois ici le témoignage de mon admiration et de mon respect.

Aux urologues de Poitiers,

A Thomas, pour m'avoir accepté dans la maquette d'urologie et me permettre de faire partie de l'équipe de Poitiers.

A POD, pour m'avoir transmis ton amour de la transplantation, pour m'avoir fait découvrir Surgères. Pour ta motivation qui résiste à quasiment tout, pour tes « pour du coup », pour ton niveau en anglais. Pour ce week-end d'astreinte où on a failli y rester. Travailler à tes côtés est un réel plaisir.

A Simon, ta capacité à surpasser les difficultés dès le début de ton clinicat m'a toujours impressionné. Pour les « machines de guerre » et la classification des truites.

A Maxime, tu as toujours été disponibles pour me donner des conseils. Pour ta capacité à transformer les longues soirées de transplantation en un épisode de the Voice. Tu es le premier que je rencontre qui est capable de chanter du maître Gims avec la voix de Nelson Monfort.

A Clément, d'abord co-interne puis chef. Tu m'as sorti de quelques mauvaises passes au début de mon internat. Pour ton don pour créer des couches stratosphériques et tes imitations d'accent hors pair.

A Alexandre Vallat, pour toutes tes questions existentielles hors du commun pour lesquelles je n'ai jamais trouvé les réponses

A l'équipe du bloc opératoire, grâce à vous venir chaque jour à l'hôpital est un plaisir. Toujours motivés et bienveillants même dans les heures les plus tardives. Cœur avec les mains.

Aux infirmières du 5B. Anne-claire, Elodie, Mathilde, Steph, Priscilla et Christophe vous avez supporté mes débuts d'interne et avez toujours été là dans les moments difficiles. Je vous en remercie.

Au service d'urologie d'Angoulême,

Au Dr Bon, votre enseignement a profondément changé ma vision de l'urologie. Votre calme, même dans les situations les plus complexes, a forcé mon respect.

Au Dr Estrade, vous m'avez transmis votre passion pour les calculs. Votre exigence m'a permis de repousser mes limites. Je n'oublierai pas les débats « Games of Thrones » du mercredi matin.

A Racha, pour ta ténacité à me faire réaliser de « gros copeaux ». Tu n'es jamais loin sur toutes mes résections.

Au service d'urologie de Saintes,

Au Dr Emeriau et Forgues pour votre enthousiasme et votre énergie.

Au Dr Rudelle, pour votre élégance chirurgicale et pour m'avoir appris à réaliser des prostatectomies par voies ouvertes.

A Guillaume, je n'aurais probablement pas dû te montrer cette vidéo sur le couscous. Depuis ce surnom me poursuit partout où tu es passé.

A mes co-internes d'urologie,

A Damien, pour toutes les fois où l'on a bu trop de chouffe pour obtenir ce DU et ce DESC de cancéro.

A Julie Breton, notre amitié a commencé d'une manière non conventionnelle que je ne saurai oublier. C'est un réel plaisir de t'avoir comme co-chef en novembre.

A Humphrey et à Cyprien, personne ne peut survivre à votre complémentarité.

A Queen NAB et à Caro pour votre motivation sans faille, vos pintades et saucisses.

A Stessy, tu ne m'as jamais respecté mais je te le pardonne bien volontiers.

Aux gynécologues que l'on aime quand même bien volontiers,

A Amélie, pour toutes ces années depuis LR. Toujours présente, toujours compréhensive pour la note du shopping. Comment je vais faire en novembre ?

A Marlène, ce semestre à Angoulême restera dans mon cœur à jamais.

A Marion Duvoux, pour tes conseils pour un accouchement glamour.

A Raphael, pour ces 2 semestres inoubliables où l'on a tant appris et surtout « je ne dis pas c'que pense mais je pense c'que je dis », c'est tellement « simple, basique ».

A tous mes anciens co-internes,

A Chris, Anaïs et Rose pour ce semestre d'ortho. A Iris, pour tous les apéros et cette prise en charge mémorable d'un hématome sous cutanée. A Khalil et Emmanuelle, pour m'avoir supporté cette dernière année.

A Chloé et Tony,

Je ne pouvais espérer meilleurs co-internes pour commencer l'internat. Pour votre courage, votre volonté et votre dévouement qui forcent le respect. Vous m'avez poussé plus haut. Je n'oublierai jamais ce semestre.

A Aurélie Robin pour avoir transcendé ce master 2. Pour m'avoir fait découvrir mon meilleur ami le cryostat. Pour toutes ses heures à côté des souris à refaire le monde. Ces 10 mois à tes côtés ont été mémorable.

A ma belle-famille pour votre amour et pour m'avoir accepté parmi vous sans concession

A ma famille,

A mes parents, qui m'ont offert de merveilleux frères et sœurs. A mon père, beaucoup trop fier de moi. A ma mère, tu n'as jamais voulu que je fasse médecine mais tu as toujours été là. Grâce à ton soutien sans faille, on a eu la première année. A mes frères et sœurs, Aline, Baptiste et Isaure dont je suis tellement fière. Vous avoir à mes côtés a toujours été d'un réconfort sans limite.

A ma petite grand-mère, pour tout ton amour.

A mes cousins, cousines, tantes et oncles qui m'ont offert des souvenirs impérissables au cours des GRAF et GREF.

A Morgui, 25 ans c'est beaucoup trop mais ce n'est pas assez. Quel que soit la distance tu as toujours été là. C'est toujours comme « si c'était hier » avec toi.

A Angèle, Elisa et Mathilde. Pour toutes ses heures à la BU, pour ces soirées mémorables. Votre amitié a été essentielle. On ne se voit que trop rarement mais à chaque fois ce sont toujours des week-ends fabuleux. Je suis fière de ce que vous êtes devenues.

A Sherlock, pour ta participation active dans l'écriture de cette thèse. Malheureusement je n'ai pas pu garder tes passages. Tu es trop en avance sur le monde pour être comprise.

A Hélios, pour toujours et à jamais.

SOMMAIRE

Abréviations.....	1
I-Introduction.....	2
.....	4
II-Matériels et méthodes.....	5
2.1 Population à l'étude :.....	5
2.2 Données analysées :.....	5
2.3 Analyses statistiques :.....	6
III-Résultats.....	8
3.1 Description de la cohorte.....	8
3.2 Trajectoire moyenne de la créatininémie selon le modèle mixte à classes latentes.....	13
3.3 Association des caractéristiques des patients selon la trajectoire de créatininémie.....	15
3.4 Résultats cliniques et biologiques de la transplantation rénale en fonction des classes latentes.....	15
3.5 Survie des greffons associée aux classes latentes.....	16
IV-Discussion.....	18
V-Conclusion.....	23
BIBLIOGRAPHIE.....	24
Annexes.....	29
Résumé.....	31
SERMENT.....	32

Abréviations

BIC : Critère d'information Bayésien

DDAC : Donneurs décédés par arrêt cardiaque

DIM : Département d'information médicale

DSA : Donor specific antibodies

EME : Etat de mort encéphalique

HLA : Human leukocyte antigen

I/R : Ischémie/reperfusion

IF : Ischémie froide

IRCT : Insuffisance rénale chronique terminale

JLCM : Modèle joint à classes latentes

LCMM : Modèle mixte à classes latentes

I-Introduction

La transplantation d'organe est une des avancées médicales majeures du XXe siècle. La transplantation la plus pratiquée dans le monde est la transplantation rénale avec en France 3567 greffes réalisées en 2018 (1). Après les premières greffes réalisées notamment en France et aux Etats-Unis dans les années 60, l'amélioration des résultats n'a été notable qu'après les années 80, grâce en particulier à l'introduction de nouveaux traitements immunosuppresseurs qui ont permis une meilleure prévention du rejet aigu (2–8). Depuis, en dépit de l'amélioration de la survie du greffon la première année suivant la transplantation, la survie à long terme des greffons rénaux n'a que peu progressée (9–12) avec une survie médiane estimée, en France, à 13,9 années (1). Aussi la survie du greffon représente un paramètre clef que les équipes cherchent à améliorer, en particulier dans le contexte actuel de pénurie d'organes.

En effet, on observe depuis plus de 10 ans une augmentation régulière du nombre de patients inscrits sur la liste d'attente, expliquée par l'importante incidence de l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) en France de 0,5% par an (13), par l'encouragement des inscriptions préemptives (14) et par un taux de refus de prélèvement d'organes qui reste élevé (32%) (15). En parallèle, le nombre de donneurs en état de mort encéphalique (EME), qui représente encore la majorité des donneurs (92% en 2018) en France, soit 2 782 greffes, est en diminution (-154 greffes) (1). De nouvelles sources de donneurs ont été mobilisées pour augmenter le nombre d'organes disponibles avec le développement du don vivant (541 transplantations rénales) et du prélèvement des donneurs décédés par arrêt cardiaque de type Maastricht 3 (DDAC) (213 greffes), sans pour autant répondre complètement aux « besoins de greffes » de la population. Ces éléments se traduisent par un accès limité à la transplantation rénale, avec un greffon pour 5,5 candidats en 2018 (1), alors même que la transplantation

demeure le traitement optimal de l'IRCT, tant pour la survie du patient que pour sa qualité de vie, ou encore pour le coût du traitement (16,17).

Dans ce contexte de pénurie et en l'absence de progrès récents et significatifs sur le long terme, de nombreuses équipes se sont intéressées aux facteurs prédictifs de la survie des greffons à long terme. Parmi ces facteurs, une séquence précoce et « stratégique » est le syndrome d'ischémie/reperfusion (I/R), inéluctablement associée à la transplantation d'organe, qui regroupe un ensemble de mécanismes physiopathologiques complexes conduisant à une souffrance cellulaire plus ou moins marquée du greffon (18). Ce syndrome d'I/R peut se traduire par une reprise différée de la fonction rénale, classiquement définie par la nécessité de dialyse dans les 7 premiers jours suivant la transplantation (19). L'un des principaux paramètres associé à l'intensité du syndrome d'I/R et à la survenue d'une reprise différée de la fonction rénale est la durée d'ischémie froide (IF) (20–22) qui est de 15,9 heures en moyenne en France en 2018 (1). Ainsi, les transplantations issues d'un donneur vivant et/ou des greffons issus de donneurs DDAC ont des taux moindres de reprise différée de fonction que les donneurs EME en partie dus à un contrôle strict de la durée d'IF avec un délai qui doit être inférieur à 18h chez les DDAC (23–25). De plus les donneurs EME sont plus sensibles à l'I/R de par la présence d'une instabilité hémodynamique (26) et d'une libération des protéines de l'inflammation (27–30) liée à l'EME. La reprise différée de la fonction rénale est associée à une augmentation du rejet aigu et une survie à long terme moindre des greffons rénaux (31–34). D'autres facteurs prédictifs de la survie à long terme ont été identifiés, comme la fonction rénale à 1 an (35,36), les incompatibilités HLA (Human Leukocyte Antigen) (37,38), l'obésité (39,40). Cependant l'impact de l'évolution initiale de la fonction rénale sur les résultats à long terme de la greffe rénale est une donnée qui reste peu étudiée (41,42).

Le déclin de la fonction rénale dans les suites de la transplantation rénale a souvent été décrit comme une trajectoire linéaire (43,44), alors qu'il semblerait que celle-ci ait une trajectoire non linéaire (45,46). De nouvelles méthodes de modélisation ont émergé ces dernières années, comme le modèle mixte à classe latente (LCMM) qui permet de prendre en compte la non linéarité et également l'hétérogénéité d'évolution de la créatininémie au sein d'une population (47). Cette méthode a montré son intérêt notamment pour identifier des sous-groupes de trajectoires de fonction rénale au sein d'une cohorte de patients insuffisants rénaux chroniques (48), mais encore plus récemment chez des patients diabétiques (49,50) où les trajectoires permettaient d'identifier des marqueurs biologiques et génétiques associés à une mauvaise évolution de la fonction rénale (49).

Fort de ces données, notre hypothèse est qu'il serait possible d'identifier, à l'aide de l'outil LCMM, différents profils de trajectoires de créatininémie au décours immédiat de la transplantation rénale. Aussi nous avons appliqué le LCMM à une population de transplantés rénaux ayant reçu un greffon issu de donneur EME pour identifier et décrire ces différentes trajectoires de la créatininémie. Notre travail a ensuite cherché à déterminer les éventuelles variables associées aux différentes trajectoires.

II-Matériels et méthodes

2.1 Population à l'étude :

Les critères d'inclusion des patients dans l'étude étaient une transplantation rénale de rang 1, issues de donneurs en état de mort encéphalique, entre janvier 2008 et juillet 2017, au CHU de Poitiers. Les donneurs étaient prélevés au CHU de Poitiers ou dans l'un des établissements français habilités au prélèvement. Les donneurs à critères élargis étaient définis par un âge supérieur ou égal à 60 ans ou des donneurs âgés de 50 à 59 ans avec la présence de deux comorbidités parmi l'hypertension artérielle, la créatinine $\geq 133\mu\text{mol/L}$ ou une cause de décès d'origine cérébro-vasculaire (51,52). Les critères de non-inclusion étaient les transplantations issues de donneurs vivants et de DDAC, un échec précoce de greffe défini par le décès du patient ou la perte du greffon dans les 3 mois, ou encore une non-fonction primaire suivant la greffe.

Le consentement écrit a été obtenu de tous les patients pour la participation à la base de données ASTRE.

2.2 Données analysées :

Les données démographiques, cliniques et biologiques des receveurs et des donneurs ont été recueillies dans le Registre Français National des Transplantation (CRISTAL) administré par l'Agence de Biomédecine. Les données sur la réalisation de séances de dialyse en post-transplantation ont été récupérées auprès du Département d'Information Médical (DIM) du CHU de Poitiers. Les autres données d'intérêt ont été recueillies dans la base ASTRE, commune à 12 centres français de transplantation (groupe SPIESSER), dont Poitiers.

Pour chaque patient inclus dans l'étude, toutes les valeurs de créatininémie enregistrées dans la base de données biologiques du CHU de Poitiers ont été recueillies. La créatininémie était

déterminée quotidiennement, par méthode enzymatique dans le laboratoire de Biochimie du CHU de Poitiers pendant toute la durée d'hospitalisation. Les valeurs de créatinine considérées pour établir les trajectoires comprenaient toutes les déterminations du séjour hospitalier réalisées à partir de 24 heures après la greffe. Pour les patients pour lesquels il existait plusieurs déterminations de créatininémie en 24h, seul le premier dosage de créatinine était considéré. Pour les patients présentant une reprise de fonction retardée, de manière arbitraire, les valeurs de créatinine du lendemain de la dialyse ont été exclues.

2.3 Analyses statistiques :

Modèle mixte à classes latentes : L'ensemble des données a été analysé à l'aide du logiciel RStudio. Nous avons utilisé le package 'lcm' sur RStudio (47) pour identifier les différentes trajectoires de créatinine au cours du temps selon un modèle mixte à classes latentes. Ce modèle est une extension du modèle linéaire mixte classique (53) qui suppose que toutes les personnes appartiennent à une même population et que les trajectoires individuelles sont réparties autour d'une seule trajectoire moyenne. A la différence, le modèle mixte à classes latentes prend en compte l'hétérogénéité de la population et classe la population en différents sous-groupes « non-observés », appelés classes latentes. De plus ce modèle prend en compte les données manquantes qui sont susceptibles d'introduire un biais lors de l'analyse de données longitudinales (54). Chaque sujet ne peut appartenir qu'à une seule classe latente dont la probabilité d'appartenance est définie par un modèle de régression logistique multinomial. Pour prendre en compte la potentielle non-linéarité des trajectoires, une fonction quadratique du temps a été intégrée au modèle. Pour choisir le nombre optimal de classes latentes, nous avons fait varier leur nombre de 1 à 5 et nous avons sélectionné le nombre adéquat en se basant sur la valeur du Critère d'Information Bayésien (BIC), qui doit être minimal, et sur la taille des classes latentes identifiées (**Annexe 1**). Du modèle sélectionné, nous avons calculé pour chaque patient

la probabilité postérieure d'appartenir à chaque classe et nous l'avons mis dans la classe où il avait la plus forte probabilité d'appartenir (**Annexe 2**). Cette classification postérieure des sujets a permis de vérifier la qualité du modèle choisi. Des co-variables d'ajustement, c'est à dire connues pour influencer la dynamique des trajectoires de décroissance de créatinine, ont été intégrées dans les modèles. Les co-variables d'ajustement choisies dans les modèles d'évolution de la créatininémie au cours du temps étaient « durée d'ischémie froide », « donneurs à critères élargis » et « greffe préemptive ».

Analyse recherchant une association entre les classes latentes mises en évidence et les caractéristiques des donneurs ou receveurs : Pour évaluer la pertinence clinique des différentes classes latentes identifiées, une analyse univariée a été réalisée à l'aide des tests du Chi2 ou de Fischer pour les variables qualitatives et des tests de Kruskal-Wallis pour les variables quantitatives ont été réalisés.

Evaluation de l'association entre la trajectoire de créatininémie et la survie des greffons : Les courbes de survie sans perte de greffon ont été construites selon la méthode de Kaplan Meier pour chacune des classes latentes. Les courbes de survie ont été comparées par un test du logrank.

Les résultats étaient considérés comme significatif pour des valeurs de $p < 0,05$.

III-Résultats

3.1 Description de la cohorte

Au sein de la cohorte ASTRE, 496 patients ont bénéficié d'une transplantation rénale de rang 1 au CHU de Poitiers. Après application des critères d'exclusion, 432 patients transplantés d'un rein issu d'un donneur EME ont été inclus dans l'analyse (**Figure 1**).

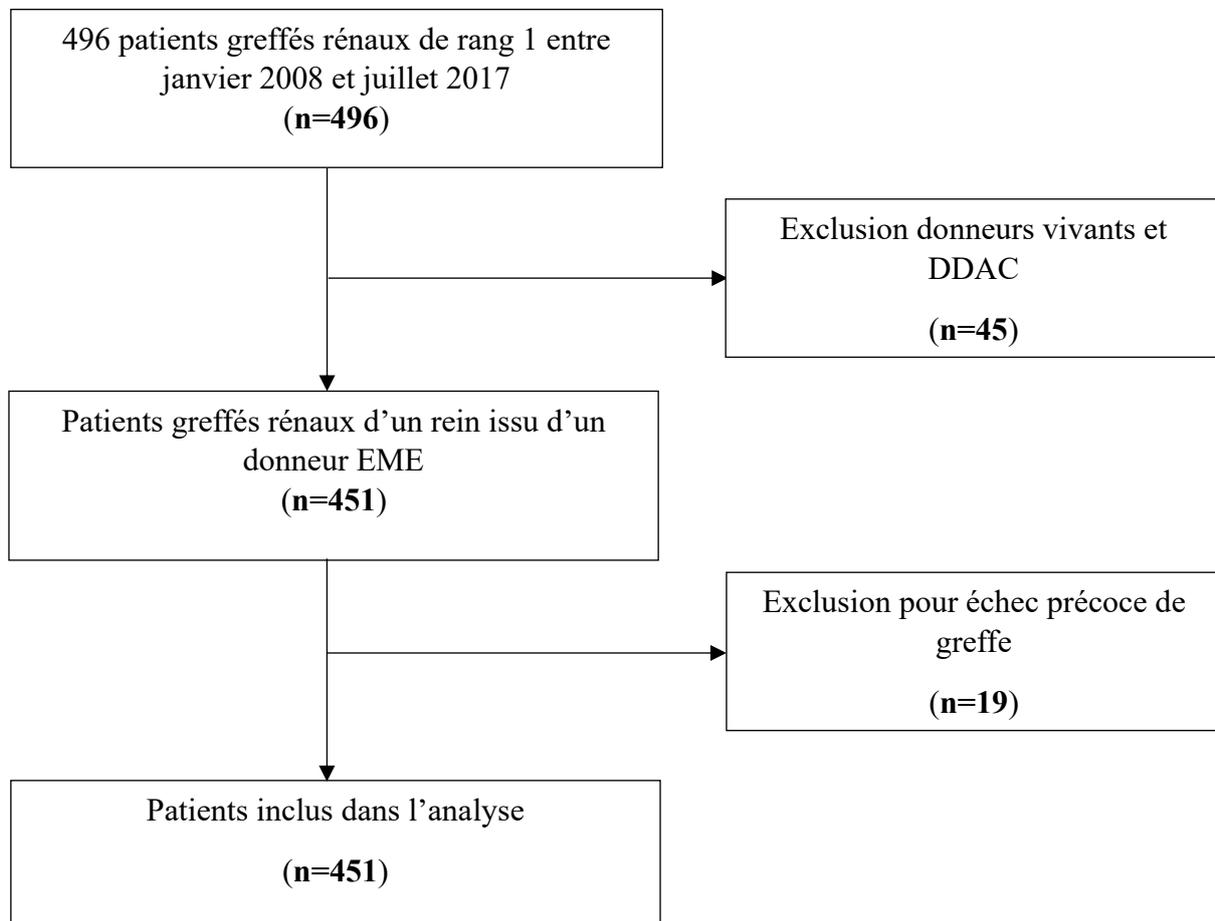


Figure 1 : Flowchart exposant la sélection des receveurs inclus dans l'étude

Les receveurs avaient un âge médian de 56 ans (47-63) et étaient majoritairement des hommes (59%) (**Tableau 1**). Les donneurs avaient un âge médian de 55 ans (45-64) et 47% étaient des donneurs à critères élargis, soit 201 patients. La durée médiane d'ischémie froide était de 14,86 heures (12,18-17,72) (**Tableau 2**). Quatre-vingt patients (19%) ont présenté une reprise retardée de la fonction rénale et 57 patients sont décédés au cours du suivi. La durée médiane d'hospitalisation était de 12 jours (11-15). Pendant l'hospitalisation suivant la transplantation rénale, 5415 mesures de la créatininémie ont été comptabilisées sur l'ensemble de la cohorte. Sur la totalité du suivi, la perte du greffon était rapportée chez 71 patients (16%). La durée médiane de suivi était de 6 ans (4-8 ans).

	Cohorte (n=432)	Groupe1 ■ (n=44)	Groupe2 ■ (n=15)	Groupe3 ■ (n=44)	Groupe4 ■ (n=329)	P
Caractéristiques du receveur						
Age (en années)	56 (47-63)	55 (46-62)	58 (45-66)	54 (49-64)	57 (47-63)	0.71
Homme, n	256 (59%)	32 (73%)	13 (87%)	33 (75%)	178 (54%)	0.01
IMC	25 (22-28)	26 (22-30)	28 (24-33)	27 (24-31)	24 (22-28)	0.01
HTA, n	367 (85%)	36 (82%)	13 (87%)	40 (91%)	278 (84%)	0.66
Diabète, n	60 (14%)	5 (11%)	1 (7%)	9 (20%)	45 (14%)	0.55
TGI (%)	0 (0-23)	2 (0-21)	0 (0-24)	10 (0-30)	0 (0-21)	0.31
Taux anti-HLA C2, n	74 (17%)	9 (20%)	2 (13%)	11 (25%)	52 (16%)	0.39
Durée d'attente en dialyse (mois)	20 (10-32)	30 (18-46)	23 (14-39)	18 (11-29)	18 (9-31)	<0.01
Caractéristiques du donneur						
Age (en années)	55 (45-64)	54 (40-62)	54 (43-66)	56 (48-62)	56 (45-65)	0.61
Sexe, n	252 (58%)	25 (57%)	9 (60%)	31 (70%)	187 (57%)	0.38
IMC	25 (22-29)	24 (22-28)	27 (21-30)	25 (22-30)	25 (22-29)	0.80
Donneur à critères élargis, n	201 (47%)	18 (41%)	7 (47%)	19 (43%)	157 (48%)	0.81
Dernière créatinémie (µmol/L)	72 (55-96)	80 (64-119)	63 (53-91)	81 (64-106)	69 (54-93)	<0.01
HTA, n (%)	134 (31%)	12 (27%)	4 (27%)	10 (23%)	108 (33%)	0.64
Diabète, n (%)	32 (7%)	4 (9%)	2 (13%)	2 (5%)	24 (7%)	0.39

Résultats en médiane (quartile 1-quartile3) pour les variables quantitatives et en nombre (%) pour les variables qualitatives.

IMC : indice de masse corporelle ; TGI : taux de greffons incompatibles

Tableau 1 : Caractéristiques des receveurs, des donneurs, et de la transplantation en fonction des classes latentes.

	Cohorte (n=432)	Groupe1 ■ (n=44)	Groupe2 ■ (n=15)	Groupe3 ■ (n=44)	Groupe4 ■ (n=329)	P
Caractéristiques de la greffe						
Durée d'ischémie froide (h)	14,9 (12,2-17,7)	15,6 (13,6-19)	16,2 (14-19,9)	14,9 (13-18,5)	14,8 (11,8-17,5)	0.03
Durée d'ischémie tiède (min)	40 (32-50)	42 (32-55)	56 (30-78)	42 (36-54)	39 (31-48)	0.05
Machine de perfusion, n (%)	112 (26%)	16 (36%)	3 (20%)	9 (20%)	84 (26%)	0.39
Greffe préemptive, n (%)	92 (21%)	3 (7%)	0 (0%)	3 (7%)	86 (26%)	<0,01
Incompatibilité HLA-A, n (%)						0.80
0	56 (13%)	6 (14%)	2 (13%)	5 (11%)	43 (13%)	
1	233 (54%)	20 (45%)	10 (67%)	23 (52%)	180 (55%)	
2	143 (33%)	18 (41%)	3 (20%)	16 (36%)	106 (32%)	
Incompatibilité HLA-B, n (%)						0.55
0	24 (6%)	1 (2%)	1 (7%)	1 (2%)	21 (6%)	
1	201 (47%)	23 (52%)	4 (27%)	20 (45%)	154 (47%)	
2	207 (48%)	20 (45%)	10 (67%)	23 (52%)	154 (47%)	
Incompatibilité HLA-DR, n (%)						<0,01
0	105 (24%)	17 (39%)	2 (13%)	1 (2%)	85 (26%)	
1	240 (56%)	21 (48%)	9 (60%)	31 (70%)	179 (54%)	
2	87 (20%)	6 (14%)	4 (27%)	12 (27%)	65 (20%)	

Résultats en médiane (quartile 1-quartile3) pour les variables quantitatives et en nombre (%) pour les variables qualitatives.

Tableau 1 : Caractéristiques des receveurs, des donneurs, et de la transplantation en fonction des classes latentes (suite).

	Cohorte (n=432)	Groupe1 ■ (n=44)	Groupe2 ■ (n=15)	Groupe3 ■ (n=44)	Groupe4 ■ (n=329)	P
Caractéristiques de la greffe						
Créatinémie à J1 (en µmol/L)	188 (126-310)	277 (216-381)	770 (626-967)	450 (400-580)	149 (116-225)	<0.01
Délais créatinine inférieure à 250µmol/L	3 (2-5)	7 (6-9)	33 (20-44)	12 (11-15)	3 (2-4)	<0.01
Nadir de la créatininémie (µmol/L)	139 (103-202)	188 (134-218)	338 (259-450)	292 (231-350)	124 (96-164)	<0.01
Dialyses post-greffe, n (%)	80 (19%)	9 (20%)	12 (80%)	24 (55%)	35 (11%)	<0.01
Durée d'hospitalisation (jours)	12 (11-15)	12 (11-13)	20 (19-27)	14 (13-18)	12 (11-14)	<0.01
Sevrage des corticoïdes à 1 an, n (%)	235 (54%)	25 (57%)	7 (47%)	181 (41%)	185 (56%)	0,06
Anticorps anti-HLA (DSA*)						
A 1 An, n (%)	52 (12%)	5 (11%)	3 (20%)	4 (9%)	40 (12%)	0.66
Aux dernières nouvelles, n (%)	68 (16%)	5 (11%)	3 (20%)	7 (16%)	53 (16%)	0,31
Rejet aigu cellulaire, n (%)	46 (11%)	3 (7%)	3 (20%)	3 (7%)	37 (11%)	0,41

Résultats en médiane (quartile 1-quartile 3) pour les variables quantitatives et en nombre (%) pour les variables qualitatives.

*Anticorps anti-HLA spécifique du donneur (Donor Specific Antibodies) ; HLA : Human Leukocyte Antigen

Tableau 2 : Résultats biologiques et cliniques de la greffe en fonction des différentes classes latentes.

3.2 Trajectoire moyenne de la créatininémie selon le modèle mixte à classes latentes

Dans le but de déterminer le nombre optimal de classes latentes, nous avons comparé le BIC des différents modèles en faisant varier le nombre de classe de 1 à 5. Le modèle à 4 classes a été sélectionnés car il avait le BIC le plus faible (62431) et des effectifs par classe suffisants (**Annexe 1**). Puis, des modèles avec des variables d'ajustement ont été construits pour vérifier si le nombre de classes était différent (**Annexe 3**). Le nombre de classes latentes était identique et les effectifs similaires. De plus les probabilités postérieures d'appartenance à chaque classe étaient élevées et variaient de 89,4 à 97,44% (**Annexe 2**), témoignant de la bonne capacité de discrimination du modèle choisi.

La **Figure 2** représente les trajectoires moyennes de créatininémie de chaque classe. Une représentation des trajectoires moyennes de la créatinine avec la répartition individuelle de chaque patient est schématisée en **Annexe 4**. Les classes 1, 2 et 3 avaient des taux de créatininémie à 24h de la transplantation similaires mais qui se différenciaient rapidement dans les jours suivant la transplantation rénale. A contrario, la trajectoire de la classe 4, regroupant la majorité des patients (n= 329 patients,76%), se caractérisait dès la 24^{ème} heure après la transplantation rénale avec une créatininémie significativement plus basse. Après une décroissance initiale peu importante, la fonction rénale se dégradait secondairement pour rejoindre les valeurs de créatininémie de la classe 3 en fin d'hospitalisation. Les patients appartenant à la classe 1 (n=44 patients, 10,25%) avaient une décroissance très rapide de la créatininémie et rejoignaient rapidement les valeurs de la classe 4 sans altération de la fonction rénale dans les suites. La courbe de la classe 1 se stoppait plus tôt car les patients avaient une durée d'hospitalisation plus courte (**Tableau 2**). La trajectoire de la classe 3 (n=44 patients, soit 10,25%) avait une décroissance progressive de la créatininémie mais avec des taux qui

demeuraient élevés durant toute l'hospitalisation. La classe 2 avait un effectif faible (n=15, 3,5%) et gardait des taux très élevés de créatininémie tout le long de l'hospitalisation.

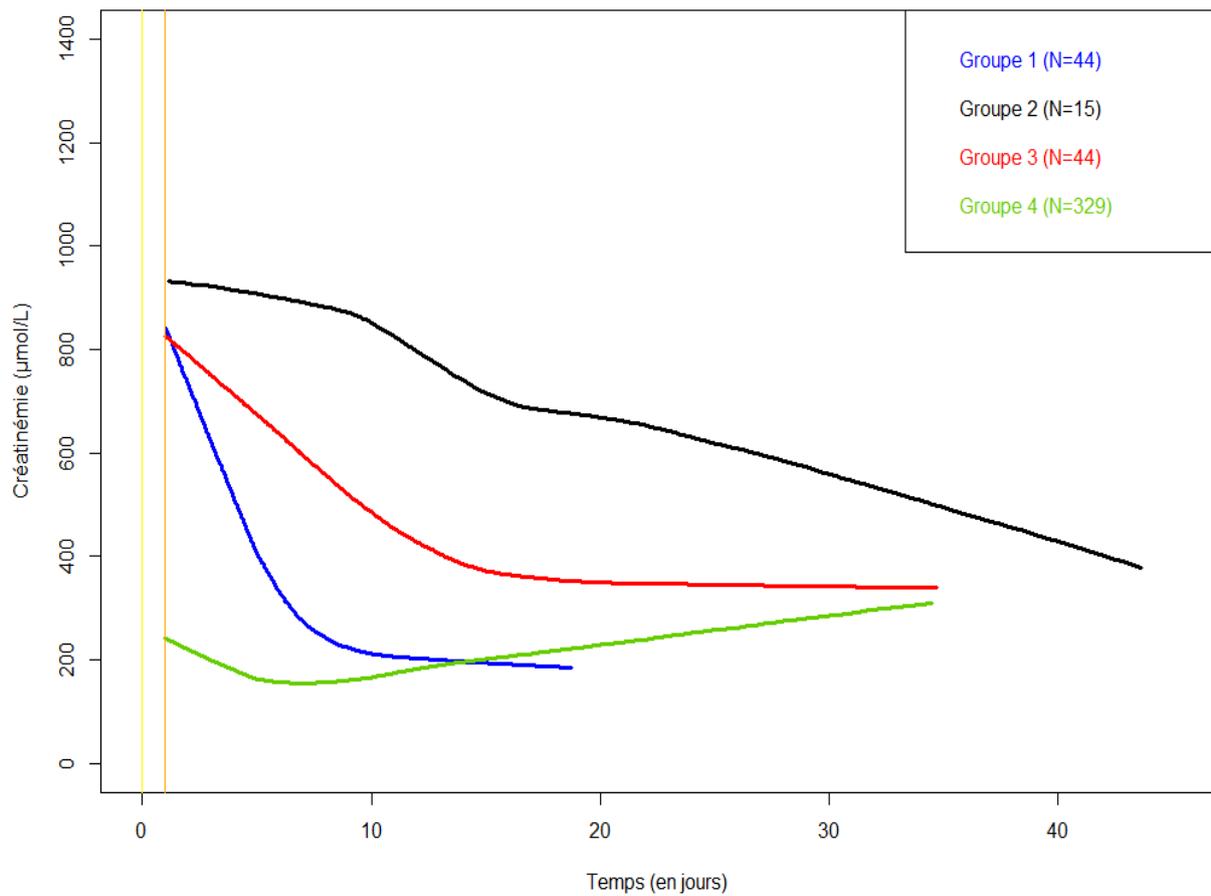


Figure 2 : Modélisation des trajectoires moyennes de la créatinine au cours de l'hospitalisation selon le modèle mixte à classes latentes.

3.3 Association des caractéristiques des patients selon la trajectoire de créatininémie

Les caractéristiques des receveurs, des donneurs et de la greffe sont exposées dans le **tableau**

1. Les receveurs ne différaient pas en terme d'âge, d'antécédent d'HTA, de diabète et d'immunisation. En comparaison des 15 patients de la classe 2 (diminution lente des taux de créatininémie), les patients appartenant à la classe 4 étaient en majorité des femmes (n=151 soit 46%, $p<0,01$) et avaient un IMC plus faible ($p<0,01$). Ils avaient également une durée d'attente de greffe en dialyse significativement plus courte ($p<0,01$). Aucune différence significative concernant les caractéristiques des donneurs n'était mise en évidence.

Pour les patients appartenant à la classe 4, la durée d'ischémie froide était de 1,4 heures plus courte ($p=0,01$). Les greffes étaient réalisées de manière préemptive plus fréquemment (86, soit 26%, $p<0,01$) dans ce groupe. On observait moins d'incompatibilité HLA-DR dans les classes 1 et 4 ($p<0,01$).

3.4 Résultats cliniques et biologiques de la transplantation rénale en fonction des classes latentes.

Le nadir de la créatininémie au cours de l'hospitalisation et le délai pour obtenir une créatininémie inférieure à $250\mu\text{mol/L}$ étaient plus court pour les patients appartenant à la classe 1 et 4 ($p<0,01$) (**Tableau 2**) de 26 et 30 jours. Les patients appartenant à la classe 4 présentaient moins de reprise de fonction retardée ($p<0,01$). Enfin, il n'y avait pas de différence sur la survenue d'un rejet aigu cellulaire entre les différentes classes, le sevrage des corticoïdes à 1 an et la présence d'anticorps anti-DSA.

3.5 Survie des greffons associée aux classes latentes

Sur les 432 patients, 71 patients ont perdu leur greffon, soit 16% sur la totalité du suivi. A un an la perte de greffon était de 2%, soit 9 greffons (**Tableau 3**). Il n'y avait pas de différence significative entre les différentes classes mais le nombre de pertes de greffons semblait inférieur dans les classes 1 et 4.

	Cohorte (n=432)	Groupe1  (n=44)	Groupe2  (n=15)	Groupe3  (n=44)	Groupe4  (n=329)	P
Perte greffon, n (%)	71 (16%)	4 (9%)	3 (20%)	13 (30%)	51 (16%)	0.056
Perte greffon à 1 an, n (%)	9 (2%)	0 (0%)	1 (7%)	3 (7%)	5 (2%)	0.056

Tableau 3 : Pertes des greffons rénaux en fonction des différentes classes latentes à 1 an et sur la totalité du suivi.

Il n'y avait pas de différence significative pour la survie globale du greffon censurée sur les décès entre les différentes classes ($p=0,88$) (**Figure 3**). A 12 ans de suivi, les patients appartenant aux classes 1,2 et 3 avaient tous perdu leurs greffons.

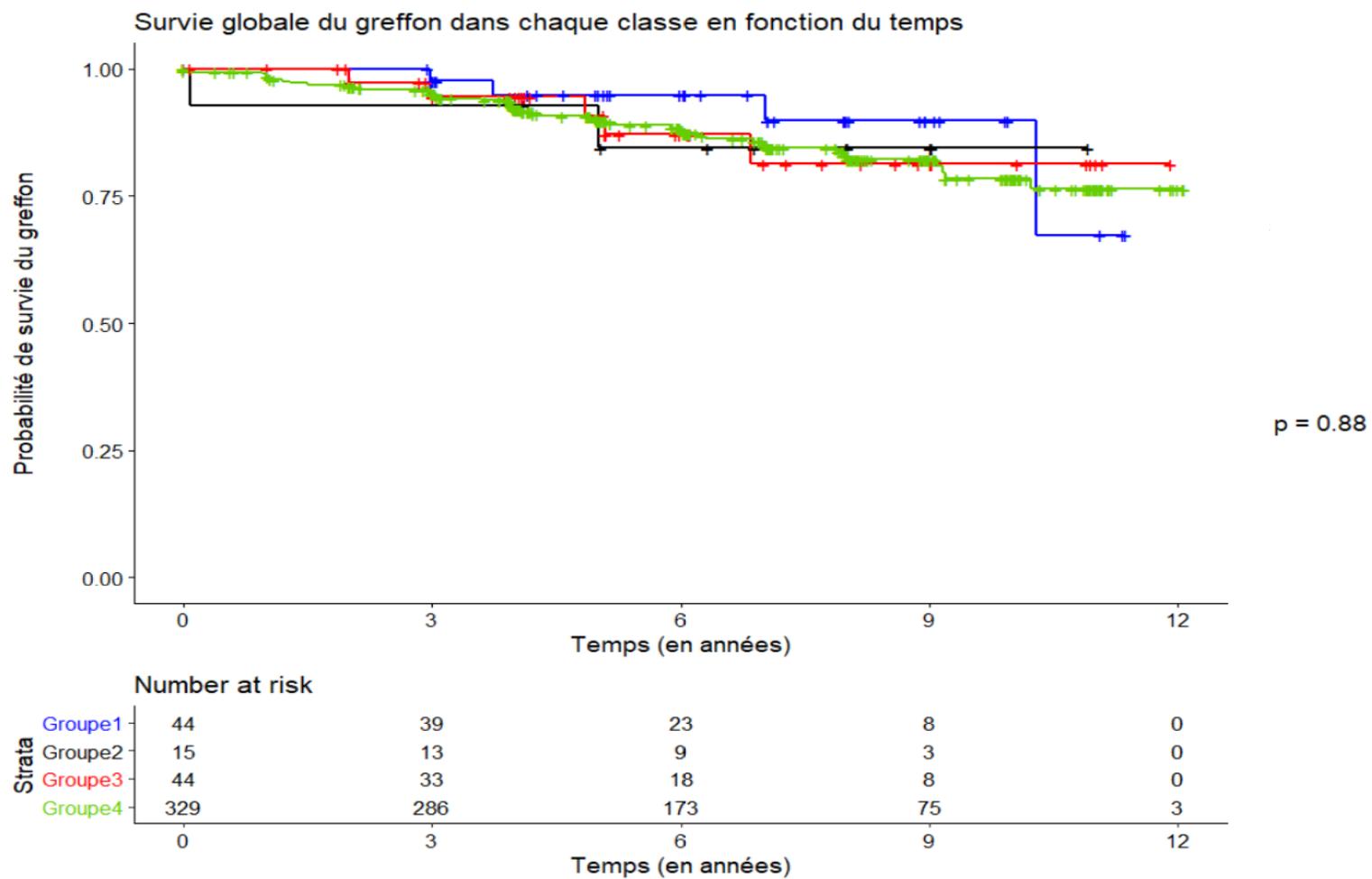


Figure 3 : Survie globale du greffon, censuré des décès au cours du temps dans chaque classe latente : la classe 1 (n=44) est en bleu, la classe 2 (n=15) est en noir, la classe 3 (n=44) est en rouge et la classe 4 (n=329) est en vert.

IV-Discussion

Dans notre travail, nous mettons en évidence la faisabilité d'une approche de type LCMM pour identifier des groupes homogènes de patients selon l'évolution de la créatininémie, dans les suites immédiates d'une transplantation rénale avec donneur décédé de type EME. L'utilisation du LCMM pour l'identification de trajectoires d'évolution de fonction rénale a suscité beaucoup d'intérêt ces dernières années mais cela n'avait jamais été appliqué pour individualiser des trajectoires de la créatininémie au cours de l'hospitalisation suivant la transplantation rénale. Les LCMM sont particulièrement intéressants dans ce contexte, car ils permettent d'identifier des sous-groupes homogènes de patients en prenant en compte l'hétérogénéité de chaque trajectoire individuelle.

Cette approche a néanmoins été utilisée sur le suivi et l'évolution à moyen terme de la fonction des greffons. Récemment, Stamenic *et al.* ont décrit, dans une population greffée d'un rein issu d'un donneur EME, l'évolution de la créatininémie dans les 18 mois suivant la transplantation rénale selon 3 classes latentes (55). A la différence de notre étude qui évaluait de manière temporelle l'évolution de la fonction rénale, les auteurs considéraient des taux de créatininémie à des dates ponctuelles pour la construction des classes latentes. Le profil des trajectoires de créatininémie était différent des nôtres. En effet dans leur cohorte, une minorité de patients avait une dégradation rapide de la fonction rénale dans les 18 mois suivant la transplantation rénale ce qui n'était pas observé dans notre cohorte. De plus, notre analyse précoce de l'évolution de la fonction rénale nous a permis de mettre en évidence un groupe de patients qui avaient une cinétique d'évolution totalement différente des autres classes. La classe 1 avait une diminution très rapide des taux de créatinine, signant une reprise de la fonction rénale précoce, par rapport aux autres classes qui avaient des cinétiques beaucoup plus lentes.

Notre modèle semble idéal pour identifier les différents profils d'évolution dans les 20 premiers jours suivant la transplantation rénale. En effet, comme on peut l'observer sur l'**Annexe 4**, la modélisation des trajectoires de la créatinine après le 20^{ème} jour reposait sur un effectif très réduit de patients qui avaient des durées d'hospitalisation prolongée.

Certes ces résultats pouvaient être spécifiques à notre cohorte. Cependant la comparaison entre les différentes classes a donné des résultats cohérent avec les données cliniques. Par exemple, on observait un temps d'ischémie froide significativement plus élevé dans la classe 2. La durée d'ischémie froide a été identifiée dans la littérature comme un facteur de risque d'une survie diminuée du greffon et du patient, et d'une reprise de fonction différée (21,22,56). De plus Summers *et al.* ont montré que la survie des greffons passait de 91% à 81% à 3 ans si la durée d'ischémie froide dépassait 12 heures (57). Elle a également été identifiée comme l'un des principaux facteurs de risque modifiable lors de la réalisation des transplantations rénales (58). On pouvait également voir que si l'utilisation des machines de perfusion ne ressortait pas de manière significative entre les différentes classes latentes, on notait néanmoins que son utilisation était moins répandue dans les classes 2 et 3. Une étude récente montrait que l'utilisation de machine de perfusion diminuait le risque de reprise différée de fonction rénale de 38 à 24% (59). Il a également été mis en évidence que la survie des greffons à 1 an était de 92,3%, pour les greffons mis sur machine de perfusion, *versus* 80,2% pour les greffons conservés de manière statique (60).

De plus, les résultats de cette cohorte sont robustes car notre modèle a été ajusté, grâce à un modèle de régression logistique multinomiale, sur les variables connues pour influencer la dynamique du marqueur étudié, à savoir la durée d'ischémie froide, la réalisation de transplantation rénale de manière préemptive et l'utilisation de greffons issus d'un donneur à critères élargis.

Une des faiblesses de notre étude est qu'elle est réalisée de manière rétrospective ce qui est propice à la multiplication des données manquantes. Le LCMM permet la prise en compte de ces données mais une de ses limites est qu'il suppose que les données manquantes le sont soit de manière complètement aléatoire et sans rapport avec la fonction rénale (par exemple « absence de prise de sang »), soit de manière aléatoire et lié aux valeurs de la fonction rénale avant la perte de donnée (par exemple « perte du greffon ») (61). Cependant si la donnée est manquante de manière non aléatoire - dans notre modèle il s'agissait des valeurs de créatininémie du lendemain de la dialyse qui ont été non prises en compte de manière arbitraire - le LCMM ne l'intégrera pas à sa modélisation. Dans notre série 80 patients ont présenté une reprise retardée de la fonction du greffon avec au total 190 séances de dialyse réalisées. De ce fait 190 valeurs de créatininémie n'ont pas été prises en compte par notre modèle. Pour cette situation, l'utilisation d'un modèle joint à classe latente (JLCM) permet de prendre en compte ces données manquantes (62). Néanmoins, une étude récente n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre ces deux modèles pour l'établissement de trajectoire de créatininémie chez des patients insuffisants rénaux chroniques malgré des données manquantes dues à la mise en route d'une dialyse (63). De plus, le JCLM est particulièrement intéressant lorsque que l'intérêt de l'étude est de comprendre le lien entre les données répétées d'un marqueur et la survenue d'un événement. Dans l'étude de Stamenic *et al.* le JCLM a été appliqué à une population de transplantés rénaux. Ils ont démontré que les patients qui présentaient une augmentation rapide de leur fonction rénale dans les 18 mois suivant la transplantation rénale, avaient un survie du greffon de 7 ans maximum (55).

Une autre faiblesse à noter est l'absence d'analyse multivariée de type régression polynomiale compte tenu d'un effectif de patients trop faible dans certaines classes.

Connaître les facteurs prédictifs associés à la durée de vie du greffon en transplantation rénale est une question primordiale pour le clinicien pour guider sa prise en charge médicale, pour identifier les receveurs à haut risque d'échec de greffon et pour trouver une adéquation optimale entre les donneurs et les receveurs. Cependant, la mise au point d'un score pronostic adapté reste complexe. Ces dernières années, de nombreux auteurs ont tenté de développer des scores pour prédire les résultats des transplantations rénales (64–67). Malheureusement, tous ces scores avaient de nombreuses limitations comme par exemple de petits effectifs, l'absence de validation interne ou l'absence d'intégration de facteurs pronostic connus pour influencer les résultats de la greffe. Pour s'acquitter de ces limites, Loupy *et al.* ont développé un score, nommé iBox, qui a été validé dans de nombreuses cohortes aux Etats-Unis et en Europe. Il permet de prédire la perte du greffon en intégrant de nombreuses variables sur les receveurs et les donneurs, notamment des données immunologiques et histologiques (68). Néanmoins, aucunes de ces méthodes ne prennent en compte les valeurs répétées de créatininémie, c'est pourquoi l'utilisation du LCCM, pour l'intégration d'une évaluation dynamique de la fonction rénale, dans les scores pronostics semble attrayante.

Si le LCMM ne semble pas être un outil applicable à l'échelle individuelle pour prédire la survie du greffon, il pourrait constituer un moyen pertinent d'évaluation de la typologie des transplantations au sein d'un centre donné, voire entre plusieurs centres. Il pourrait également être utile à l'évaluation des pratiques au sein d'un centre de transplantation. Cet outil permettrait en effet une auto-évaluation du centre avec un indicateur qualité comme le pourcentage de receveurs appartenant à la classe 2, et aiderait ainsi à l'analyse des facteurs impliqués dans les résultats du centre. Enfin, ce modèle semble intéressant pour identifier les patients susceptibles d'avoir une mauvaise évolution de la fonction rénale en post-transplantation rénale. L'analyse

de ces situations au sein du centre pourrait constituer une aide en vue d'améliorer notamment l'appariement donneurs/receveurs.

Enfin, faisons la remarque que cette approche n'est sans doute pas limitée aux donneurs EME. Ainsi, nous pourrions appliquer ce modèle à une population de transplantés rénaux issus de DDAC de type Maastricht 3 qui semble être plus homogène. En effet, dans le cadre du protocole Maastricht 3, une sélection stricte des donneurs et des receveurs est appliquée, en terme d'âge et de compatibilité immunologique (69). Une gestion drastique de la durée de l'ischémie froide est également réalisée avec une durée moyenne de 10 heures en France (1). Ce qui se traduit par d'excellents résultats en France chez les receveurs d'un rein issu d'un donneur de catégorie 3 de Maastricht (25) . Le LCCM pourrait mettre en évidence une population plus hétérogène qu'attendue et venir compléter les résultats français initiaux. Ces résultats pourraient potentiellement faire évoluer les critères de sélection des receveurs comme par exemple donner l'autorisation de greffer des patients jusqu'à 70 ans, ou encore permettre une augmentation des délais d'ischémie froide.

V-Conclusion

Le modèle mixte à classes latentes nous a permis de mettre en évidence quatre trajectoires de la créatininémie au cours de l'hospitalisation suivant la transplantation rénale. Nous avons pu déterminer les facteurs cliniques et biologiques associés aux différentes trajectoires de la créatininémie. Ce travail pourrait aider à identifier les patients qui sont susceptibles d'avoir une évolution défavorable de la fonction rénale après une transplantation rénale. Néanmoins notre étude n'a pas permis de prédire la survie des greffons associée à chaque classe latente et d'identifier les facteurs prédictifs de la survie des greffons. Pour cela, l'utilisation d'un JCLM pourrait être utile.

BIBLIOGRAPHIE

1. Rapport annuel de l'Agence de Biomédecine 2018. Disponible sur : <https://rams.agence-biomedecine.fr>
2. Ferguson R. Acute rejection episodes-best predictor of long-term primary cadaveric renal transplant survival. *Clin Transplant*. 1994;8:328-31.
3. Almond PS, Matas A, Gillingham K, Dunn DL, Payne WD, Gores P, et al. Risk factors for chronic rejection in renal allograft recipients. *Transplantation*. 1993;55 :752-6;756-757.
4. Pirsch JD, Ploeg RJ, Gange S, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Sollinger HW, et al. Determinants of graft survival after renal transplantation. *Transplantation*. 1996;61(11):1581-6.
5. Tesi RJ, Elkhammas EA, Henry ML, Davies EA, Salazar A, Ferguson RM. Acute rejection episodes: best predictor of long-term primary cadaveric renal transplant survival. *Transplant Proc*. 1993 ;25:901-2.
6. Favi E, Salerno MP, Romagnoli J, Castagneto M, Citterio F. Significant improvement in patient survival after renal transplantation in the last decade. *Transplant Proc*. 2011;43(1):285-7.
7. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med*. 2000 ;342(9):605-12.
8. Keown PA, Balshaw R, Khorasheh S, Chong M, Marra C, Kalo Z, et al. Meta-Analysis of Basiliximab for Immunoprophylaxis in Renal Transplantation. *BioDrugs*. 2003 ;17(4):271-9.
9. Meier-Kriesche H-U, Schold JD, Srinivas TR, Kaplan B. Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. *Am J Transplant*. 2004 ;4(3):378-83.
10. Meier-Kriesche H-U, Schold JD, Kaplan B. Long-term renal allograft survival: have we made significant progress or is it time to rethink our analytic and therapeutic strategies? *Am J Transplant*. 2004 ;4(8):1289-95.
11. Lamb KE, Lodhi S, Meier-Kriesche H-U. Long-term renal allograft survival in the United States: a critical reappraisal. *Am J Transplant*. 2011 ;11(3):450-62.
12. Coemans M, Süsal C, Döhler B, Anglicheau D, Giral M, Bestard O, et al. Analyses of the short- and long-term graft survival after kidney transplantation in Europe between 1986 and 2015. *Kidney Int*. 2018 ;94(5):964-73.
13. REIN : rapport annuel 2018. Disponible sur: https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_rein_2018.pdf
14. Recommandation HAS : transplantation rénale, accès à la liste d'attente nationale, 2015. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr>

15. Plan 2017-2021 pour la greffe d'organes et de tissus. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr>
16. Évaluation médico-économique des stratégies de prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale en France . Haute Autorité de Santé. Disponible sur : <https://www.has-sante.fr>
17. Blotière P-O, Tuppin P, Weill A, Ricordeau P, Allemand H. The cost of dialysis and kidney transplantation in France in 2007, impact of an increase of peritoneal dialysis and transplantation. *Nephrol Ther.* 2010 ;6(4):240-7.
18. Dufour L, Ferhat M, Robin A, Inal S, Favreau F, Goujon J-M, et al. [Ischemia-reperfusion injury after kidney transplantation]. *Nephrol Ther.* 19 juin 2020;
19. Mallon DH, Summers DM, Bradley JA, Pettigrew GJ. Defining Delayed Graft Function after Renal Transplantation: Simplest Is Best. *Transplantation.* 2013;96(10):885–889.
20. Wong G, Teixeira-Pinto A, Chapman JR, Craig JC, Pleass H, McDonald S, et al. The Impact of Total Ischemic Time, Donor Age and the Pathway of Donor Death on Graft Outcomes After Deceased Donor Kidney Transplantation. *Transplantation.* 2017;101(6):1152-8.
21. Kayler LK, Srinivas TR, Schold JD. Influence of CIT-induced DGF on kidney transplant outcomes. *Am J Transplant.* 2011;11(12):2657-64.
22. Mikhalski D, Wissing KM, Ghisdal L, Broeders N, Touly M, Hoang A-D, et al. Cold ischemia is a major determinant of acute rejection and renal graft survival in the modern era of immunosuppression. *Transplantation.* 2008;85(7 Suppl):S3-9.
23. Ab Chkhotua et al. Kidney transplantation from living-unrelated donors: comparison of outcome with living-related and cadaveric transplants under current immunosuppressive protocols . *Urology*; 2003
24. Cecka JM. The OPTN/UNOS Renal Transplant Registry. *Clin Transpl.* 2005;1-16.
25. E.Savoye et al. Benefits of normothermia regional perfusion, hypothermic machine perfusion and short cold ischemia time for kidney transplants with controlled donation after circulatory death.
26. van der Hoeven JAB, Molema G, Ter Horst GJ, Freund RL, Wiersema J, van Schilfgaarde R, et al. Relationship between duration of brain death and hemodynamic (in)stability on progressive dysfunction and increased immunologic activation of donor kidneys. *Kidney Int.* 2003;64(5):1874-82.
27. Leon FA van Dullemen et al. Brain death induces renal expression of heme oxygenase-1 and heat shock protein 70. *Journal of translational medicine.* 2013
28. Jassem W, Koo DDH, Cerundolo L, Rela M, Heaton ND, Fuggle SV. Leukocyte infiltration and inflammatory antigen expression in cadaveric and living-donor livers before transplant. *Transplantation.* 2003;75(12):2001-7.

29. Kusaka M, Pratschke J, Wilhelm MJ, Ziai F, Zandi-Nejad K, Mackenzie HS, et al. Activation of inflammatory mediators in rat renal isografts by donor brain death. *Transplantation*. 2000;69(3):405-10.
30. Jassem W, Koo DDH, Cerundolo L, Rela M, Heaton ND, Fuggle SV. Cadaveric versus living-donor livers: differences in inflammatory markers after transplantation. *Transplantation*. 2003;76(11):1599-603.
31. Giral-Classe M, Hourmant M, Cantarovich D, Dantal J, Blancho G, Daguin P, et al. Delayed graft function of more than six days strongly decreases long-term survival of transplanted kidneys. *Kidney Int*. 1998;54(3):972-8.
32. Jayaram D, Kommareddi M, Sung RS, Luan FL. Delayed graft function requiring more than one-time dialysis treatment is associated with inferior clinical outcomes. *Clin Transplant*. 2012;26(5):E536-43.
33. Tapiawala SN, Tinckam KJ, Cardella CJ, Schiff J, Cattran DC, Cole EH, et al. Delayed graft function and the risk for death with a functioning graft. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(1):153-61.
34. Yarlagadda SG, Coca SG, Formica RN, Poggio ED, Parikh CR. Association between delayed graft function and allograft and patient survival: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(3):1039-47.
35. Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS, Tolleris CB, Bresnahan BA, Johnson CP. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney Int*. 2002;62(1):311-8.
36. Salvadori M, Rosati A, Bock A, Chapman J, Dussol B, Fritsche L, et al. Estimated one-year glomerular filtration rate is the best predictor of long-term graft function following renal transplant. *Transplantation*. 2006;81(2):202-6.
37. Opelz G, Döhler B. Effect of human leukocyte antigen compatibility on kidney graft survival: comparative analysis of two decades. *Transplantation*. 2007;84(2):137-43.
38. Napat Leeaphorn et al. HLA-DQ Mismatching and Kidney Transplant Outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*; 2018
39. Hill CJ, Courtney AE, Cardwell CR, Maxwell AP, Lucarelli G, Veroux M, et al. Recipient obesity and outcomes after kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(8):1403-11.
40. Massarweh NN, Clayton JL, Mangum CA, Florman SS, Slakey DP. High body mass index and short- and long-term renal allograft survival in adults. *Transplantation*. 2005;80(10):1430-4.
41. Smail N, Tchervenkov J, Paraskevas S, Baran D, Mucsi I, Hassanain M, et al. Impact of early graft function on 10-year graft survival in recipients of kidneys from standard- or expanded-criteria donors. *Transplantation*. 2013;96(2):176-81.
42. Wan SS, Cantarovich M, Mucsi I, Baran D, Paraskevas S, Tchervenkov J. Early renal function recovery and long-term graft survival in kidney transplantation. *Transpl Int*. 2016;29(5):619-26.

43. Gill JS, Tonelli M, Mix CH, Pereira BJG. The change in allograft function among long-term kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(6):1636-42.
44. Marcén R, Morales JM, Fernández-Rodríguez A, Capdevila L, Pallardó L, Plaza JJ, et al. Long-term graft function changes in kidney transplant recipients. *NDT Plus*. 2010;3:ii2-8.
45. Ferro CJ, Hodson J, Moore J, McClure M, Tomson CRV, Nightingale P, et al. Bayesian Analysis of Glomerular Filtration Rate Trajectories in Kidney Transplant Recipients: A Pilot Study. *Transplantation*. 2015;99(3):533-539.
46. Li L, Astor BC, Lewis J, Hu B, Appel LJ, Lipkowitz MS, et al. Longitudinal progression trajectory of GFR among patients with CKD. *Am J Kidney Dis*. 2012;59(4):504-12.
47. Proust-Lima C, Philipps V, Lique B. Estimation of extended mixed models using latent classes and latent processes: the R package lcmm. *J Stat Softw*. 2017;78(2).
48. Boucquemont J, Loubère L, Metzger M, Combe C, Stengel B, Leffondre K, et al. Identifying subgroups of renal function trajectories. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(suppl_2):ii185-93.
49. Jiang G, Luk AOY, Tam CHT, Xie F, Carstensen B, Lau ESH, et al. Progression of diabetic kidney disease and trajectory of kidney function decline in Chinese patients with Type 2 diabetes. *Kidney Int*. 2019;95(1):178-87.
50. Vistisen D, Andersen GS, Hulman A, Persson F, Rossing P, Jørgensen ME. Progressive Decline in Estimated Glomerular Filtration Rate in Patients With Diabetes After Moderate Loss in Kidney Function-Even Without Albuminuria. *Diabetes Care*. 2019;42(10):1886-94.
51. Metzger RA, Delmonico FL, Feng S, Port FK, Wynn JJ, Merion RM. Expanded criteria donors for kidney transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2003;3 Suppl 4:114-25.
52. Rosengard BR, Feng S, Alfrey EJ, Zaroff JG, Emond JC, Henry ML, et al. Report of the Crystal City meeting to maximize the use of organs recovered from the cadaver donor. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. sept 2002;2(8):701-11.
53. Leffondre K, Boucquemont J, Tripepi G, Stel VS, Heinze G, Dunkler D. Analysis of risk factors associated with renal function trajectory over time: a comparison of different statistical approaches. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(8):1237-43.
54. Dantan E, Proust-Lima C, Letenneur L, Jacqmin-Gadda H. Pattern mixture models and latent class models for the analysis of multivariate longitudinal data with informative dropouts. *Int J Biostat*. 2008;4(1):Article 14.
55. Stamenic D, Rousseau A, Essig M, Gatault P, Buchler M, Filloux M, et al. A Prognostic Tool for Individualized Prediction of Graft Failure Risk within Ten Years after Kidney Transplantation. *J Transplant*. 2019;2019:7245142.
56. Pérez-Canga JL, Martín Penagos L, Ballesteros Diego R, Valero San Cecilio R, Rodrigo Calabia E, Belmar Vega L, et al. Effect of Cold Ischemia Time on Kidney Graft

Function and Survival: Differences Between Paired Kidney Transplants From the Same Donor. *Transplant Proc.* 2019;51(2):321-3.

57. Summers DM, Johnson RJ, Allen J, Fuggle SV, Collett D, Watson CJ, et al. Analysis of factors that affect outcome after transplantation of kidneys donated after cardiac death in the UK: a cohort study. *Lancet Lond Engl.* 2010;376(9749):1303-11.
58. Debout A, Foucher Y, Trébern-Launay K, Legendre C, Kreis H, Mourad G, et al. Each additional hour of cold ischemia time significantly increases the risk of graft failure and mortality following renal transplantation. *Kidney Int.* 2015;87(2):343-9.
59. Savoye E, Macher M-A, Videcoq M, Gatault P, Hazzan M, Abboud I, et al. Evaluation of outcomes in renal transplantation with hypothermic machine perfusion for the preservation of kidneys from expanded criteria donors. *Clin Transplant.* 2019;33(5):e13536.
60. Treckmann J, Moers C, Smits JM, Gallinat A, Maathuis M-HJ, van Kasterop-Kutz M, et al. Machine perfusion versus cold storage for preservation of kidneys from expanded criteria donors after brain death. *Transpl Int.* 2011;24(6):548-54.
61. Missing Data in Experiments. In: *Statistical Analysis with Missing Data*, Third Edition. John Wiley & Sons, Ltd; 2019. p. 29-46.
62. Proust-Lima C, Séne M, Taylor JM, Jacqmin-Gadda H. Joint latent class models for longitudinal and time-to-event data: A review. *Stat Methods Med Res.* 2014;23(1):74-90.
63. Asar Ö, Ritchie J, Kalra PA, Diggle PJ. Joint modelling of repeated measurement and time-to-event data: an introductory tutorial. *Int J Epidemiol.* 2015;44(1):334-44.
64. Baskin-Bey ES, Kremers W, Nyberg SL. A recipient risk score for deceased donor renal allocation. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2007;49(2):284-93.
65. Tiong HY, Goldfarb DA, Kattan MW, Alster JM, Thuita L, Yu C, et al. Nomograms for predicting graft function and survival in living donor kidney transplantation based on the UNOS Registry. *J Urol.* 2009;181(3):1248-55.
66. Foucher Y, Daguin P, Akl A, Kessler M, Ladrière M, Legendre C, et al. A clinical scoring system highly predictive of long-term kidney graft survival. *Kidney Int.* 2010;78(12):1288-94.
67. Schnitzler MA, Lentine KL, Axelrod D, Gheorghian A, You M, Kalsekar A, et al. Use of 12-month renal function and baseline clinical factors to predict long-term graft survival: application to BENEFIT and BENEFIT-EXT trials. *Transplantation.* 2012;93(2):172-81.
68. Loupy A, Aubert O, Orandi BJ, Naesens M, Bouatou Y, Raynaud M, et al. Prediction system for risk of allograft loss in patients receiving kidney transplants: international derivation and validation study. *BMJ.* 17 2019;366:14923.
69. Conditions à respecter pour réaliser des prélèvements d'organes sur des donneurs décédés après arrêt circulatoire de la catégorie III de Maastricht dans un établissement de santé. Version n°7.2019

Annexes

Annexe 1 : Choix du nombre de classes estimé sans les variables d'ajustement

Modèle	BIC	Fréquence des classes latentes: n (%)				
		1	2	3	4	5
Model1T2	62859.4	100 (100)	-	-	-	-
Model2T2	62883.7	417 (96.5)	15 (3.5)	-	-	-
Model3T2	62568.6	50 (11.6)	40 (9.2)	342 (79.2)	-	-
Model4T2	62431.0	42 (9.7)	16 (3.7)	49 (11.3)	325 (75.2)	-
Model5T2	62455.3	42 (9.7)	16 (3.7)	50 (11.6)	324 (75.0)	0 (0)

Annexe 2 : Tableau de la classification postérieure

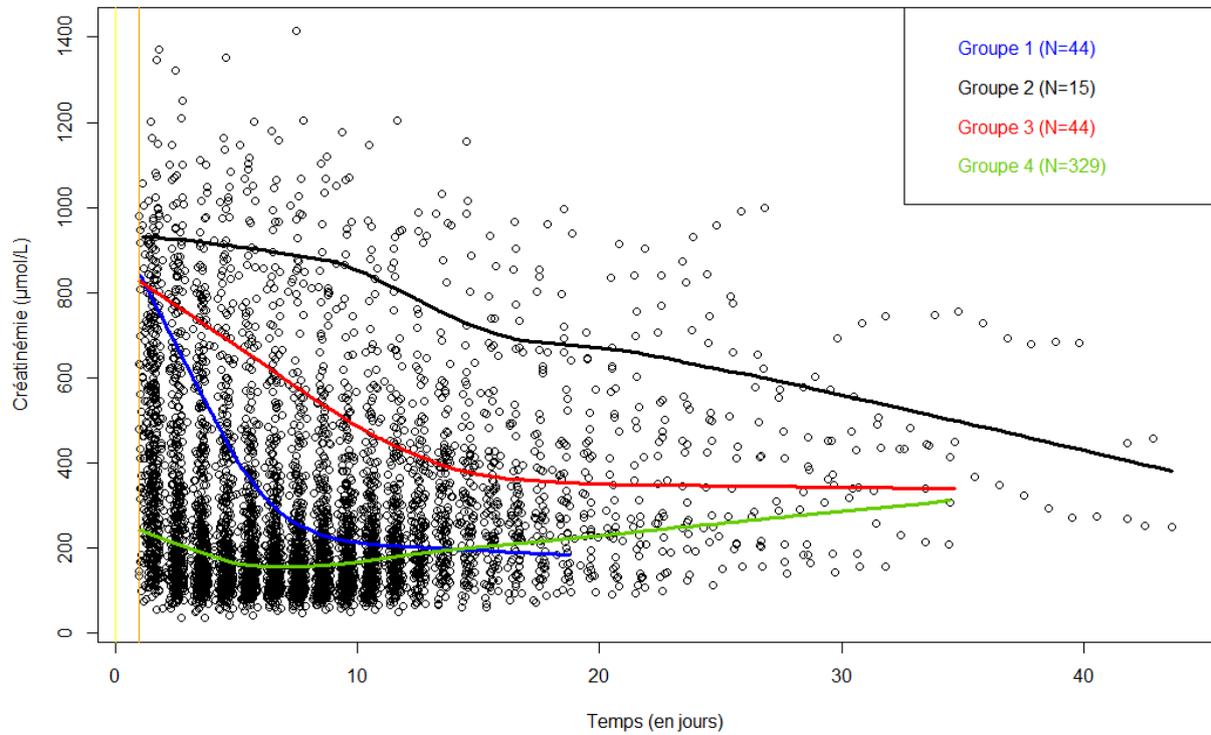
Classement final	Nombre de sujets (%)	Probabilité moyenne d'appartenance à la classe (%)			
		1	2	3	4
Classe 1	44 (10.2)	89.40	0	0.77	9.83
Classe 2	15 (3.5)	0	97.44	2.56	0
Classe 3	44 (10.2)	1.85	0.36	94.39	3.40
Classe 4	329 (76.2)	2.58	0	0.54	96.88

Annexe 3 : Choix du nombre de classes estimé avec les variables d'ajustement

Modèle	BIC	Fréquence des classes latentes: n (%)				
		1	2	3	4	5
Model1T2	62861.1	100 (100)	-	-	-	-
Model2T2	62639.7	37 (8.6)	395 (91.4)	-	-	-
Model3T2	62578.1	47 (10.8)	38 (8.8)	347 (80.3)	-	-
Model4T2	62436.9	44 (10.2)	15 (3.5)	44 (10.2)	329 (76.2)	-
Model5T2	62461.1	46 (10.7)	15 (3.5)	44 (10.2)	327 (75.7)	0 (0)

Ce modèle contient les variables d'ajustement suivantes : greffe préemptive, donneurs à critères élargis, temps d'ischémie froide

Annexe 4 : Modélisation des trajectoires moyennes de la créatinine au cours de l'hospitalisation selon le modèle mixte à classe latente avec la répartition individuelle de chaque patient.



Résumé

Introduction :

Les résultats précoces de la transplantation rénale ont un impact sur les résultats à long terme mais restent peu étudiés. Le modèle linéaire mixte à classes latentes a été développé pour étudier l'hétérogénéité d'évolution d'un marqueur au cours du temps. L'objectif de cette étude était d'identifier différentes trajectoires de la fonction rénale au cours de l'hospitalisation dans une population de greffés rénaux de reins issus de donneurs en état de mort encéphalique (EME) et leur association avec des marqueurs cliniques et biologiques.

Matériels et méthodes :

Une cohorte rétrospective monocentrique a été menée, incluant tous les patients ayant eu une greffe rénale de rang 1 issue d'un donneur EME entre janvier 2008 et juillet 2017. Les valeurs de créatinine considérées comprenaient les déterminations du séjour hospitalier à partir de 24h après la greffe. Un modèle mixte à classes latentes a été utilisé pour identifier les différentes trajectoires de créatinine au cours de l'hospitalisation. Une analyse univariée a été réalisée pour comparer les données cliniques et biologiques des receveurs, des donneurs et de la transplantation.

Résultats :

Au total, 432 patients ont été inclus dans l'analyse. Quatre classes latentes distinctes ont été mises en évidence. Le groupe de patients qui avait une évolution favorable comprenait la majorité des patients (n=329). Ils étaient majoritairement des hommes ($p < 0,01$) et avaient un IMC plus faible ($p < 0,01$) que le groupe qui avait une mauvaise évolution de la fonction rénale. La durée d'ischémie froide était plus courte dans ce groupe ($p = 0,03$).

Conclusion :

Notre étude met en évidence l'hétérogénéité d'évolution de la créatinémie dans les suites immédiates de la transplantation rénale et identifie des facteurs cliniques et biologiques associés à une évolution défavorable de la fonction rénale.

SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

