

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2021

N°

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DES de NÉPHROLOGIE

par

Raphaël GAISNE

Présentée et soutenue publiquement le 05/02/2021

**Est-il possible de prédire le moment optimal d'inscription en
préemptif d'un patient sur la liste d'attente pour une première
transplantation rénale ?**

Président : Monsieur le Professeur Gilles BLANCHO

Directeur de thèse : Madame le Professeur Maryvonne HOURMANT

Membres du jury : Monsieur le Professeur Jacques DANTAL
Monsieur le Docteur Christian JACQUELINET
Monsieur le Docteur Victorio MENOYO
Monsieur le Professeur Emmanuel MORELON

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2021

N°

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DES de NÉPHROLOGIE

par

Raphaël GAISNE

Présentée et soutenue publiquement le 05/02/2021

Est-il possible de prédire le moment optimal d'inscription en préemptif d'un patient sur la liste d'attente pour une première transplantation rénale ?

Président : Monsieur le Professeur Gilles BLANCHO

Directeur de thèse : Madame le Professeur Maryvonne HOURMANT

Membres du jury : Monsieur le Professeur Jacques DANTAL
Monsieur le Docteur Christian JACQUELINET
Monsieur le Docteur Victorio MENOYO
Monsieur le Professeur Emmanuel MORELON

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier tout d'abord le Professeur Maryvonne HOURMANT, de m'avoir confié ce travail et de l'avoir supervisé avec tant de disponibilité, ainsi que pour son attention particulière à l'épanouissement des internes de néphrologie à Nantes.

Je remercie les Professeurs Gilles BLANCHO, Jacques DANTAL et Emmanuel MORELON ainsi que les Docteurs Christian JACQUELINET et Victorio MENOYO d'avoir consacré du temps à juger ce travail.

Je remercie aussi ceux qui m'ont aidé à le réaliser : Céline PHELIZOT pour son aide très précieuse dans le recueil des données biologiques, Clarisse KERLEAU pour l'extraction des données de DIVAT, Assia HAMI pour l'extraction des données de DIADEM ainsi que le Docteur Victorio MENOYO, pour l'extraction des données de MEDIAL.

Je tiens aussi à remercier Olivia ROUSSEAU pour son aide dans les analyses statistiques.

Merci aussi à tous les médecins et professeurs de médecine m'ayant accueilli dans leur service au cours de mes études et m'ayant transmis leur savoir au lit des malades qui m'étaient confiés.

D'autre part, je tiens à remercier ma femme Pauline, pour son soutien indéfectible, sa joie de vivre communicative et pour sa relecture mi-pointilleuse mi-humoristique.

Mes pensées vont à mes parents, merci pour tout ce que vous m'avez donné depuis ma naissance et pour m'avoir encouragé dans tous mes projets, et à mes sœurs Olivia et Auriane pour leur présence et pour tous ces bons moments partagés.

Je vous remercie aussi, mes amis nantais, co-internes de la première heure (Claire, Alice, Clara, François, Marine, Amaury) et fans de jeux de société et de génétique (Valentin, Wallid, Emma, Adeline, Samuel), mes amis parisiens du lycée franco-allemand (Thibaud, Clémence, Clarisse, Louis, Jean-Baptiste, Clément) et de la fac (Florent, Maxime, Élisabeth, Zélie, Roxane, Sonia, Phillipa, Anne-Élisabeth, Gabrielle, Antoine, Louise, Jérémy, Madeleine), pour tous ces bons moments passés et à venir !

Enfin, je veux remercier mes oncles, Etienne et Jean-Marie, qui m'ont permis de découvrir l'hôpital et qui m'ont donné envie d'être médecin.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	3
INTRODUCTION	7
MATÉRIEL ET MÉTHODES	9
<i>Patients</i>	9
<i>Paramètres étudiés avant transplantation</i>	9
<i>Calcul du risque d'IRT à 2 ans par KFRE à l'inscription sur liste d'attente</i>	9
<i>Paramètres à la transplantation et au cours du suivi</i>	10
<i>Analyses statistiques</i>	11
RÉSULTATS	12
<i>Caractéristiques de la population</i>	12
<i>Caractéristiques des patients selon le type de donneur</i>	14
<i>Estimation du risque d'IRT à 2 ans avec KFRE à l'inscription sur liste d'attente</i>	15
<i>Performances de KFRE dans l'identification des patients transplantés en préemptif</i>	16
<i>Facteurs indépendamment associés à la dialyse pré-transplantation</i>	19
<i>Fonction rénale résiduelle à la transplantation</i>	20
<i>Performances de KFRE dans l'identification des patients transplantés en préemptif avec une FRR élevée</i>	22
<i>Évolution et survie post transplantation</i>	24
DISCUSSION	28
BIBLIOGRAPHIE	35
ANNEXES	39

INTRODUCTION

La transplantation rénale est le traitement de l'insuffisance rénale terminale (IRT) ayant le moins de morbidité et de mortalité à long terme, comparée à la dialyse. La transplantation rénale préemptive (PKT), c'est-à-dire réalisée avant l'initiation de la dialyse, présente de multiples avantages par rapport à la transplantation rénale réalisée après une période de dialyse (NPKT). En effet, certaines études ont observé moins de retard à la reprise de fonction et moins de rejets chez les patients transplantés préemptivement, la durée de dialyse pré-transplantation étant aussi associée à un risque plus élevé de rejets¹⁻⁶. Dans une étude française récente⁶, la survie du greffon était significativement meilleure chez les patients inscrits et transplantés préemptivement par rapport à ceux inscrits préemptivement et transplantés après une période de dialyse, même courte. La PKT a par ailleurs des avantages majeurs en termes de qualité de vie du receveur et de coût par rapport à la dialyse⁷. Selon les recommandations internationales, la PKT, notamment à partir d'un donneur vivant apparenté (DVA), doit être favorisée⁸. Cependant, la transplantation rénale ne doit pas non plus être trop précoce dans l'insuffisance rénale chronique (IRC) sévère, car elle n'est pas associée à un bénéfice de survie patient-greffon pour le receveur et soulève le problème éthique de la répartition équitable des greffons⁹. En effet, transplanter un greffon provenant d'un donneur décédé, à un patient en IRC non dialysé « prive » un patient dialysé sur liste d'attente (LA) d'une transplantation rénale. Afin de permettre une juste allocation des greffons, l'agence de la Biomédecine (ABM) a modifié le score d'attribution des greffons en janvier 2015. Le score intègre notamment la durée d'attente sur LA de transplantation. Celle-ci est prise en compte jusqu'à un an pour les patients non dialysés, limitant ainsi l'avantage à une inscription trop précoce. En 2018, 42% des patients étaient inscrits préemptivement sur LA pour une première transplantation rénale et seulement 15,2% des transplantations ont été réalisées en préemptif (38,6% parmi les greffons provenant d'un DVA et 10,4% d'un donneur décédé en mort encéphalique)¹⁰. Ainsi, seule une partie des patients inscrits sur LA de transplantation en préemptif sont effectivement transplantés en préemptif.

D'après les recommandations de la Haute Autorité de Santé¹¹, établies à partir d'une recommandation de la Société Française de Néphrologie Dialyse et Transplantation¹², les patients éligibles à la transplantation rénale en préemptif peuvent être inscrits lorsque le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) devient inférieur à 20 ml/min et laisse prévoir le début du traitement de suppléance dans l'année ou les 18 mois qui suivent. Le déclin de la fonction rénale peut être accéléré chez certains individus, notamment si l'albuminurie est importante¹³⁻¹⁵. L'intégration de plusieurs paramètres (DFGe, albuminurie) permet d'améliorer l'appréciation de l'évolution de la fonction rénale.

Au cours des deux dernières décennies, un grand nombre de modèles de prédiction de l'évolution de l'IRC ont été développés. Certains modèles s'appliquent spécifiquement à une maladie rénale causale, par exemple le diabète de type 2^{16,17}. Peu de modèles ont une méthodologie robuste, avec une validation externe dans une cohorte indépendante¹⁸. A ce jour, la « Kidney Failure Risk Equation » (KFRE) est le modèle le plus étudié et ayant une utilité clinique prometteuse^{19,20}. Il s'applique à tous types de néphropathies et a été validé par de multiples études dans différents pays²¹⁻²³. L'équation KFRE permet d'estimer le risque d'insuffisance rénale terminale à 2 et 5 ans, définie par l'initiation d'un traitement de suppléance (dialyse ou transplantation rénale préemptive). Elle a été développée à partir d'une cohorte de 3449 patients insuffisants rénaux chroniques (stade 3 à 5), suivis au Sunnybrook Hospital (Ontario, Canada)¹⁹. Tangri *et al.* ont construit 7 modèles de prédiction du risque d'IRC terminale (IRT) (dialyse ou transplantation rénale préemptive) utilisant des paramètres cliniques (âge, sexe, poids, pression artérielle systolique et diastolique, antécédents

de diabète et d'hypertension artérielle) et biologiques de routine (DFGe, albuminurie rapportée à la créatininurie (ACR), calcémie, phosphatémie, bicarbonatémie, albuminémie). Les modèles utilisant 4 variables (âge, sexe, DFGe et ACR) et utilisant 8 variables (incluant en plus la calcémie, la phosphatémie, l'albuminémie et la bicarbonatémie) avaient les meilleures discriminations (C-statistique 0,91 et 0,92 respectivement). La discrimination correspond à la capacité du modèle à prédire correctement la survenue d'un événement, l'IRT dans notre cas. Les modèles incluant les antécédents de diabète et d'hypertension artérielle, les mesures de la pression artérielle systolique et diastolique et le poids ne fournissaient pas une prédiction plus précise tout en étant plus complexes. Les performances des modèles ont été testées et validées dans une cohorte externe, comprenant 4942 patients insuffisant rénaux chroniques suivis dans une province canadienne (British Columbia CKD Registry). L'équation utilisant 8 variables (KFRE-8v) a montré des performances légèrement supérieures à celle utilisant 4 variables (KFRE-4v), permettant une amélioration de la prédiction c'est-à-dire du classement du patient dans la catégorie appropriée de risque de progression vers l'IRT, respectivement de 8 et 4,1% pour les patients de stade 3 et 4. Un calculateur du risque d'IRT par l'équation KFRE a été intégré au site internet et sur l'application pour smartphone « qxmd ».

Afin de valider l'équation dans des population de patients IRC hors du Canada, Tangri *et al.* ont étudié les performances de KFRE dans 31 cohortes provenant de 30 pays et de 4 continents différents, incluant au total 721 357 participants²⁰. Les cohortes non nord-américaines étaient majoritairement européennes. Une cohorte française était incluse (NephroTest). La discrimination de l'équation restait excellente (C-statistique 0,9 à 2 ans et 0,88 à 5 ans). Le risque étant surestimé dans les cohortes non nord-américaines, un facteur de calibration a été introduit permettant une amélioration de la prédiction. Les équations KFRE à 4 et 8 variables sont donc disponibles et validées pour estimer le risque d'IRT à 2 et à 5 ans dans les populations nord-américaine et non nord-américaine. KFRE-8v avait une discrimination légèrement meilleure que KFRE-4v dans les cohortes ayant l'ensemble des paramètres pour calculer l'équation à 8 variables. Ainsi, par exemple, le risque d'IRT selon l'équation KFRE-4v d'un homme français de 50 ans ayant un DFGe à 20 mL/min/1,73m² et un ACR à 500 mg/g est estimé à 25,1% à 2 ans et à 67,3 % à 5 ans.

Les modèles de prédiction peuvent être utilisés afin d'améliorer l'efficacité de l'allocation des ressources en néphrologie²⁴. Un seuil de risque supérieur à 40% d'IRT à 2 ans selon KFRE est recommandé pour envisager la création d'un abord vasculaire²⁴. En pratique, le DFGe et l'estimation subjective de sa vitesse déclin sont utilisés actuellement pour déterminer le moment de création de l'abord vasculaire. L'utilisation de KFRE permettrait donc d'individualiser objectivement le moment de création de l'abord vasculaire, afin d'augmenter le nombre de patients débutant la dialyse avec un abord vasculaire fonctionnel tout en minimisant le nombre de patients ayant un abord vasculaire inutilisé car créé trop précocement²⁵. Ce même raisonnement pourrait être appliqué à la transplantation rénale préemptive et n'a jusqu'alors pas été envisagé.

L'utilisation de KFRE pourrait permettre, lors de l'inscription préemptive sur LA, d'identifier les patients à risque de dialyse avant transplantation (risque d'IRT à 2 ans supérieur à 40%), ainsi que ceux pour lesquels l'inscription sur LA peut être retardée afin d'éviter qu'ils soient greffés avec une fonction rénale résiduelle (FRR) élevée.

L'objectif principal de cette étude rétrospective était donc d'évaluer l'intérêt de l'utilisation de l'équation KFRE lors de l'inscription préemptive sur LA pour une première transplantation rénale dans la prédiction de la réalisation de la transplantation en préemptif ou après une période de dialyse. Les objectifs secondaires étaient de décrire l'épidémiologie de la transplantation rénale préemptive au CHU de Nantes et d'évaluer les bénéfices à moyen et long terme de la

transplantation rénale préemptive. Il s'agit d'une étude monocentrique, réalisée à partir des données extraites de la base DIVAT du CHU de Nantes.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Patients

À partir de la cohorte DIVAT (Données Informatisées et VALidées en Transplantation) des patients transplantés rénaux au CHU de Nantes (n = 5851 transplantations), nous avons sélectionné les patients insuffisants rénaux chroniques adultes (≥ 18 ans) inscrits sur LA de transplantation rénale en préemptif, c'est-à-dire n'étant pas dialysés au moment de l'inscription, et ayant reçu une première transplantation rénale isolée entre le 1^{er} janvier 2009 et le 30 septembre 2019. Tous les types de donneurs étaient inclus (DVA, donneur décédé en état de mort encéphalique (EME), donneur décédé après arrêt cardiaque (DDAC) de classe Maastricht II et III). Les patients ayant déjà été transplantés d'un autre organe ont été inclus, tandis que ceux ayant reçu une transplantation combinée (rein-pancréas notamment) et les re-transplantations rénales ont été exclus.

Les données de DIVAT sont actualisées annuellement et validées par un assistant de recherche clinique. DIVAT a l'agrément de la CNIL (N°891735), tous les patients ont signé un consentement écrit. Les données utilisées dans notre étude ont été anonymisées. Le cadre de la recherche se trouvant hors loi Jardé, l'avis du Comité de Protection des Personnes n'était pas requis.

Paramètres étudiés avant transplantation

Les données cliniques au moment de la transplantation concernant le receveur incluaient l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle, les comorbidités (diabète, hypertension, maladie cardiaque et/ou vasculaire, cancer non hématologique ou cutané, psychiatrique, néphrectomie), la néphropathie causale, un antécédent de transplantation antérieure non rénale et les données immunologiques (groupe sanguin, immunisation anti-HLA de classe I et II, présence d'anticorps spécifiques du donneur (DSA)). La durée d'attente était calculée entre la date d'inscription sur LA de transplantation auprès de l'ABM et la date de la transplantation. La PKT était définie par l'absence de traitement de l'insuffisance rénale chronique par dialyse avant la transplantation. Pour le groupe de patients ayant été inscrits en préemptif et dialysés avant la transplantation rénale (NPKT), la durée entre l'inscription sur LA et le début de la dialyse, la durée de dialyse pré-transplantation, la technique de dialyse (hémodialyse ou dialyse péritonéale) et l'information sur l'initiation en urgence de façon non programmée de la dialyse étaient collectées.

Calcul du risque d'IRT à 2 ans par KFRE à l'inscription sur liste d'attente

Les paramètres permettant de calculer le risque d'IRT à 2 ans grâce aux équations KFRE utilisant 4 et 8 variables (âge, créatininémie, protéinurie, albuminurie, créatininurie, calcémie, phosphatémie, bicarbonatémie, albuminémie) ont été collectés au moment de l'inscription sur LA de l'ABM (± 90 jours). Les données dans DIVAT étant collectées majoritairement à partir de la transplantation et le suivi biologique de l'IRC étant principalement réalisé dans des laboratoires de ville, il y avait un nombre élevé de données manquantes pour les valeurs de ces paramètres en pré-transplantation. Les données biologiques ont donc été récupérées rétrospectivement par recherche dans les dossiers archivés et appel des laboratoires de biologie. La récupération de ces données biologiques étant chronophage et difficile, l'appel des laboratoires de biologie a concerné les patients ayant eu une

transplantation entre 2014 et 2019. Une proportion élevée de patients étant suivis dans des centres utilisant le logiciel MEDIAL développé par l'association de dialyse ECHO (Expansion des Centres d'Hémodialyse de l'Ouest), une extraction des données biologiques a été réalisée à partir de leur base de données, avec l'aide du Docteur Victorio MENOYO.

Le DFGe était estimé en utilisant l'équation CKD-EPI²⁶, comme utilisé par Tangri *et al*²⁰. N'ayant pas d'information concernant l'origine ethnique des patients inclus, la formule validée en population caucasienne, très majoritaire dans notre région, a été appliquée. La créatininurie en mmol/l était convertie en mg/l en la divisant par 8,84. L'albuminurie étant très rarement mesurée, le rapport albuminurie/créatininurie en mg/g était estimé à partir du rapport protéinurie/créatininurie en le divisant par 1,7566 pour les hommes et par 2,655 pour les femmes, comme utilisé par Tangri *et al*²⁰. Pour un certain nombre de patients, la protéinurie était mesurée sur 24 heures sans mesure concomitante de la créatininurie. Du fait du nombre élevé de données manquantes, nous avons utilisé les mesures de la protéinurie des 24h en estimant la créatininurie des 24h des patients selon leur sexe, leur âge (supérieur ou inférieur à 60 ans) et le DFGe (supérieur ou inférieur à 15 mL/min/1,73m²) en utilisant les mesures réalisées dans la cohorte NephroTest²⁷. Par exemple pour un patient de sexe masculin de 50 ans, ayant un DFG estimé à 20 ml/min/1,73m² et pour qui seule une mesure de protéinurie des 24h était disponible, la créatininurie a été estimée à 13,2 mmol/24h. La calcémie en mmol/l était convertie en mg/dl en divisant par 0,25. La phosphatémie en mmol/l était convertie en mg/dl en multipliant par 0,323. L'albuminémie en g/l était convertie en g/dl en multipliant par 0,1.

Le calcul du risque d'IRT par KFRE est validé avec les variables biologiques comprises dans un intervalle : calcémie 7.5-10.5 g/dl (1.88-2.63 mmol/l), phosphatémie 3.cf -6.5 g/dl (1.07-2.10 mmol/l), bicarbonatémie 15-28 mmol/l, albuminémie 1-4 g/dl (10-40 g/l) et albuminurie < 3000 mg/g. Ainsi si les valeurs étaient situées en dehors de l'intervalle autorisé, la valeur était ajustée, comme décrit lors de la validation en population européenne de l'équation KRFE²³. Si la valeur était inférieure à la valeur minimale de l'intervalle, la valeur minimale était utilisée. Si la valeur était supérieure à la valeur maximale, la valeur maximale était utilisée. Après vérification, les mêmes bornes sont utilisées par le calculateur en ligne QxMD (https://qxmd.com/calculate/calculator_125/kidney-failure-equation-8-variable). Le calcul du risque selon KFRE utilisant la formule validée en population non nord-américaine était réalisé grâce à un tableur Excel.

Paramètres à la transplantation et au cours du suivi

Le type de donneur était recueilli. Parmi les donneurs décédés en EME, les donneurs à critères élargis étaient définis comme des donneurs âgés de 60 ans ou plus, et ceux âgés entre 50 et 59 ans ayant au moins deux des trois conditions suivantes : décès d'origine cérébro-vasculaire, créatininémie supérieure à 132,6 µmol/l, ou un antécédent d'hypertension artérielle. Le caractère ABO incompatible (ABOi) de la transplantation, le temps d'ischémie froide, le nombre d'incompatibilités HLA (A-B-DR) étaient collectés.

Le DFGe au moment de la transplantation était estimé par la formule CKD-EPI à partir de la créatininémie pré-transplantation mesurée la veille de la transplantation, ou à défaut le jour de la transplantation, au CHU de Nantes. Lors des analyses concernant le DFGe le jour de transplantation, les patients ayant reçu une transplantation ABOi ont été exclus, les échanges plasmatiques répétés pré-transplantation modifiant le DFGe en aigu. Le DFGe pré-transplantation des patients NPKT n'étant pas pertinent, il n'a pas été décrit dans les tableaux. Les patients ayant un

DFGe pré-transplantation supérieur ou égal à 15 ml/min/1,73m² sont désignés comme les patients ayant une fonction rénale résiduelle élevée pré-transplantation (« FRR élevée »).

Des données sur le suivi post-transplantation incluaient le retard à la reprise de fonction, défini par la nécessité d'au moins une séance de dialyse au cours de la première semaine post-transplantation (retard à la reprise de fonction), la durée d'hospitalisation, les épisodes de rejet et leur type (cellulaire, humoral, borderline, mixte), le DFGe selon la formule CKD-EPI à 6, 12, 24 et 60 mois, la survenue d'infections et de complications. Un échec de greffe était défini par un retour en dialyse ou une re-transplantation. Pour l'analyse de survie, l'évènement était défini comme l'échec de greffe et/ou le décès.

Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées grâce au logiciel R version 3.5.1 (the R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)²⁸, en utilisant principalement les packages tidyverse, Publish, ROCR²⁹ et survival³⁰. Les variables catégorielles sont décrites en fréquence (pourcentage). La majeure partie des variables continues n'ayant pas une distribution normale après vérification par test de Shapiro-Wilk, les variables continues sont décrites en utilisant la médiane et l'intervalle interquartile (IQR). La comparaison des caractéristiques cliniques des groupes de patients PKT et NPKT a été réalisée en utilisant le test de Mann-Whitney pour les variables continues et par le test du Khi2 pour les variables catégorielles. La significativité statistique était bilatérale avec un seuil $p < 0,05$.

Les performances diagnostiques de l'équation KFRE, calculée à l'inscription sur LA, ont été étudiées grâce à l'aide de courbes ROC (Receiver Operating Characteristics), générées avec le package ROCR²⁹ et le site web easyROC³¹. Une première analyse concernait la capacité de KFRE à identifier les patients transplantés préemptivement, la population était donc tous les patients ayant un risque KFRE calculé. La seconde analyse concernait la capacité de KFRE à identifier, parmi les patients transplantés préemptivement, ceux ayant été transplantés avec une FRR non élevée (DFGe < 15 ml/min/1,73m² lors de la transplantation). La population de cette deuxième analyse était donc les patients PKT avec un risque KFRE calculé après exclusion des transplantations ABOi. L'aire sous la courbe ROC (AUC) était calculée. Une AUC supérieure à 0,7 est considérée comme acceptable. Le seuil de risque KFRE le plus discriminant a été déterminé en utilisant la méthode ROC(0,1), recherchant à minimiser la distance entre le point (0,1) et la courbe.

Afin d'étudier les facteurs indépendamment associés à la dialyse pré-transplantation chez les patients inscrits préemptivement, nous avons réalisé une analyse par régression logistique. Le risque d'IRT à 2 ans selon KFRE à l'inscription à l'ABM n'ayant pu être calculé chez l'ensemble des patients, nous avons réalisé deux analyses par régression logistique parallèles : l'une sur l'ensemble des patients inscrits en préemptif (n = 590) et l'une sur les patients pour lesquels le risque selon KFRE a pu être calculé (n = 197). Les analyses ont utilisé les mêmes variables dans les deux groupes, hormis l'ajout de celle du risque KFRE dans le groupe « Patients KFRE ». Une analyse par régression logistique univariée a été réalisée, incluant toutes les variables hormis celles ayant un nombre élevé de données manquantes empêchant le modèle de converger (type de greffon ECD, immunisation anti-HLA classe I et II, DSA), puis une analyse par régression logistique multivariée descendante. Ces mêmes analyses ont été répétées dans les sous-groupes de patients selon le type de greffon (DVA, donneur décédé), afin d'identifier les facteurs propres à ces sous-groupes. Enfin, une analyse de survie selon Kaplan-Meier a permis d'étudier la survie du patient et du greffon, définie comme la survenue d'un décès, d'un retour en dialyse ou d'une re-transplantation préemptive.

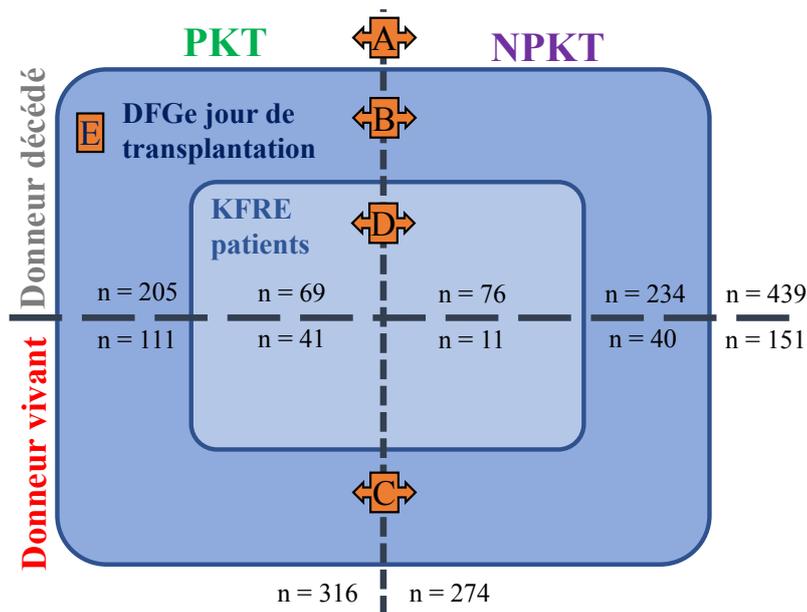
RÉSULTATS

Caractéristiques de la population

Entre janvier 2009 et septembre 2019, 590 premières transplantations rénales isolées de patients inscrits sur LA en préemptif ont été réalisées au CHU de Nantes, correspondant à 32,7% de l'ensemble des transplantations rénales adultes réalisées sur la même période (n=1807). 316 transplantations (53,6%) ont été réalisées en préemptif (groupe PKT) et 274 (46,4%) ont été réalisées après une période de dialyse (groupe NPKT) (Figure 1). Les patients du groupe NPKT étaient significativement plus âgés et avaient un indice de masse corporelle (IMC) plus élevé (Tableau 1). Le type de néphropathie ne différait pas entre les groupes, notamment les glomérulopathies. Les néphropathies tubulo-interstitielles chroniques et liées à la polykystose rénale autosomique dominante étaient majoritaires dans les 2 groupes. Les patients du groupe NPKT avaient significativement plus d'antécédents d'HTA, de cancer non hématologique et de néphrectomie pré-transplantation. Moins de 4% des patients dans chaque groupe avaient reçu une transplantation antérieure non rénale (2 cardiaques, 3 cardiopulmonaires, 5 pulmonaires et 1 hépatique dans le groupe PKT ; 5 cardiaques et 5 pulmonaires dans le groupe NPKT). La durée d'attente sur LA de transplantation était plus longue dans le groupe NPKT (671 jours), tandis que la durée entre l'inscription sur LA et le début du traitement de suppléance, respectivement la transplantation préemptive et la dialyse pour les groupes PKT et NPKT, n'était pas significativement différente. Dans le groupe NPKT, la durée de dialyse avant transplantation était de 324 jours (IQR 130-727), la technique majoritaire était l'hémodialyse (79,6%) et 16 patients (6,2%) avaient débuté la dialyse en urgence. Les patients transplantés en préemptif étaient majoritairement de groupe sanguin A, tandis que ceux transplantés après une période de dialyse étaient majoritairement de groupe sanguin O. L'immunisation, jugée sur le pourcentage de patients ayant des anticorps anti-HLA de classe I et/ou II, incluant les patients avec DSA le jour de la transplantation, était similaire entre les deux groupes. 35,1% des transplantations préemptives étaient réalisées à partir d'un DVA, contre 14,6% des transplantations non préemptives. La majorité des transplantations non préemptives étaient réalisées à partir d'un donneur décédé en état de mort encéphalique (72,3%). Le DFGe médian à la transplantation des patients du groupe PKT était de 11,1 ml/min/1,73m², avec 50 patients transplantés avec une FRR élevée (16,7%). Les patients PKT et NPKT pour lesquels le risque d'IRT selon l'équation KFRE a pu être calculé, respectivement 110 et 87 patients, présentaient des caractéristiques similaires à celles de l'ensemble de la cohorte (tableau ST1).

Figure 1. Description de la population de l'étude avec ses sous-groupes et les comparaisons entre sous-groupes réalisées.

Patients adultes inscrits en préemptif sur liste d'attente pour une première transplantation rénale au CHU de Nantes et transplantés entre 2009 et septembre 2019



A: comparaison des patients transplantés en préemptif (PKT) et après une période de dialyse (NPKT) [tableaux 1-2-4-7-ST4, fig 4]

B: comparaison PKT/NPKT avec greffon de donneur décédé [tableau ST2]

C: comparaison PKT/NPKT avec greffon de donneur vivant apparenté (DVA) [tableau ST3]

D: comparaison des patients ayant un risque KFRE calculé PKT/NPKT et courbe ROC de prédiction de la dialyse [tableaux T3-ST1, fig 2]

E: comparaison des PKT selon la fonction rénale résiduelle à la transplantation après exclusion des patients ABO incompatibles ; courbe ROC de prédiction de la FRR à la transplantation [tableau 5-6, fig 3]

Tableau 1. Caractéristiques à la transplantation des patients inscrits en préemptif sur liste d'attente et transplantés en préemptif (PKT) comparés à ceux inscrits en préemptif et transplantés après une période de dialyse (NPKT).

	PKT (n=316)		NPKT (n=274)		p-value
Caractéristiques du receveur					
Age (années)	316	54.5 [45, 65]	274	58 [48, 66]	0.049
Sexe masculin	316	197 (62.3)	274	166 (60.6)	0.72
IMC (kg/m ²)	316	24.2 [21.8, 27.0]	274	26.1 [22.8, 29.4]	< 0.01
Type de néphropathie					
Glomérulaire	316	65 (20.6)	274	50 (18.2)	0.55
Vasculaire		26 (8.2)		33 (12.0)	0.16
Diabétique		14 (4.4)		20 (7.3)	0.19
Polykystose rénale autosomique dominante		101 (32.0)		84 (30.7)	0.80
Tubulo-interstitielle		96 (30.4)		69 (25.2)	0.19
Indéterminée		14 (4.4)		18 (6.6)	0.34
Transplantation antérieure non rénale	316	11 (3.5)	274	10 (3.6)	1.0
Diabète	316	40 (12.7)	274	42 (15.3)	0.41
HTA	316	272 (86.1)	274	263 (96.0)	< 0.01
Antécédent vasculaire	316	52 (16.5)	274	58 (21.2)	0.17
Antécédent cardiaque	316	57 (18.0)	274	65 (23.7)	0.11
Antécédent de cancer *	316	21 (6.6)	274	32 (11.7)	0.05
Antécédent de néphrectomie (uni ou bilatérale)	316	8 (2.5)	274	29 (10.6)	< 0.01
Antécédent psychiatrique	316	9 (2.8)	274	9 (3.3)	0.95
Groupe sanguin du receveur					
A		162 (51.3)		97 (35.4)	
AB		16 (5.1)		7 (2.6)	

	PKT (n=316)		NPKT (n=274)		p-value
B		27 (8.5)		34 (12.4)	
O		111 (35.1)		136 (49.6)	
Transplantation ABO incompatible	316	17 (5.4)	274	11 (4.0)	0.56
Immunisation					
Anticorps anti-HLA classe I	292	83 (28.4)	250	75 (30.0)	0.76
Anticorps anti-HLA classe II	293	59 (20.1)	246	58 (23.6)	0.39
DSA	272	17 (6.2)	234	20 (8.5)	0.41
Délai entre l'inscription sur liste d'attente et la transplantation (jours)	316	224 [105, 473]	274	671 [345, 1205]	< 0.01
< 6 mois		130 (41.1)		23 (8.4)	< 0.01
> 12 mois		107 (33.9)		202 (73.7)	< 0.01
Délai entre l'inscription sur liste d'attente et traitement de suppléance de l'IRT (jours)	316	224 [105.0, 472.8]	274	227 [103.8, 434.8]	0.56
< 6 mois		130 (41.1)		111 (40.5)	0.94
> 12 mois		107 (33.9)		90 (32.8)	0.86
Type de donneur	316		274		
Donneur vivant apparenté		111 (35.1)		40 (14.6)	< 0.01
Donneur décédé en mort encéphalique		166 (52.5)		198 (72.3)	< 0.01
DDAC Maastricht II		13 (4.1)		23 (8.4)	0.05
DDAC Maastricht III		26 (8.2)		13 (4.7)	0.13
Donneur décédé critères élargis	205	106 (51.7)	234	120 (51.3)	1.0
Différence d'âge donneur-receveur (années)	316	5 [2, 11]	274	5 [2, 8]	0.20
Nombre d'incompatibilités HLA (A-B-DR)	316		274		
≤ 2		69 (21.8)		55 (20.1)	0.67
3-4		172 (54.4)		147 (53.6)	0.91
≥ 5		75 (23.7)		72 (26.3)	0.54
DFGe à la transplantation (ml/min/1,73m²)**	316	11.1 [8.7, 13.8]			
≥ 20		8 (2.7)			
[15-20)		42 (14.0)			
[10-15)		139 (46.5)			
[0-10)		110 (36.8)			

Médiane (intervalle interquartile), n (%). *Excepté les cancers hématologiques et cutanés. **Exclusion des patients ayant une transplantation ABO incompatible. DDAC : donneur décédé en arrêt cardiaque ; DFGe : Débit de Filtration Glomérulaire estimé selon la formule CKD-EPI ; DSA : anticorps dirigés spécifiquement contre le donneur ; IMC : indice de masse corporelle ; IRT : insuffisance rénale terminale.

Caractéristiques des patients selon le type de donneur

Les patients transplantés après une période de dialyse avec un DVA avaient une durée médiane de dialyse plus courte que les patients transplantés avec un donneur décédé (139,5 vs 366 jours) (tableaux ST2 et ST3). La mise en dialyse en urgence était plus fréquente chez les patients NPKT ayant reçu un greffon d'un DVA (13,9%) que ceux ayant reçu un greffon d'un donneur décédé (4,9%). Les patients ayant un antécédent de néphrectomie étaient significativement plus souvent transplantés après une période de dialyse, quel que soit le type de donneur, le motif de néphrectomie n'étant pas connu. Parmi les patients ayant reçu un greffon provenant d'un donneur décédé, ceux de groupe sanguin A étaient plus fréquemment transplantés en préemptif, tandis que ceux de groupe sanguin O étaient plus fréquemment transplantés après une période de dialyse. Pour

les patients ayant reçu un greffon provenant d'un DVA, le groupe sanguin du receveur n'était pas différent entre les groupes PKT et NPKT, à l'inverse du type de néphropathie : les patients ayant une néphropathie tubulo-interstitielle étaient significativement plus fréquemment transplantés en préemptif, tandis que ceux ayant une néphropathie vasculaire l'étaient après une période de dialyse.

Estimation du risque d'IRT à 2 ans avec KFRE à l'inscription sur liste d'attente

Une mesure de la créatininémie permettant l'estimation du DFGe à l'inscription sur LA était disponible pour 393 patients, respectivement 236 (74,7%) et 157 (57,3%) patients transplantés préemptivement et après une période de dialyse (Tableau 2). Le DFGe médian à l'inscription était plus élevé chez les patients transplantés préemptivement (14,4 vs 12,5 mL/min/1,73m²), et l'albuminurie plus basse (456 vs 985 mg/g de créatininurie). L'ensemble des éléments permettant l'utilisation de l'équation KFRE 4 variables était disponible chez 110 patients du groupe PKT (34,8%) et 87 patients du groupe NPKT (37,2%). Le risque d'IRT à 2 ans estimé par KFRE-4v et KFRE-8v était significativement plus élevé chez les patients transplantés après une période de dialyse. Après exclusion des patients ayant un DFGe supérieur à 15 ml/min/1,73m² à l'inscription sur LA, le risque d'IRT à 2 ans restait significativement plus élevé dans le groupe de patients transplantés après une période de dialyse par rapport au groupe de patients transplantés préemptivement (respectivement 55,2% (42,9-69,9) vs 43,3% (31,3-63,4), p=0,02). Le risque d'IRT à 2 ans selon KFRE-4v était aussi significativement plus élevé chez les NPKT par rapport aux patients PKT dans les sous-groupes de patients ayant reçu un greffon d'un DVA (49,1% vs 31,0%) et d'un donneur décédé (43,9% vs 26,5%) (tableaux ST2 et ST3). Concernant les patients mis en dialyse en urgence, le risque selon KFRE à l'inscription sur LA n'était pas différent de celui de ceux mis en dialyse sans urgence, respectivement 45,9% (IQR 41,2-71,7) pour 3 patients dialysés en urgence avec KFRE calculé et 45,0% (IQR 28,2-59,8) pour 78 patients dialysés sans urgence avec KFRE calculé.

Tableau 2. Caractéristiques biologiques et calcul du risque d'IRT selon KFRE au moment de l'inscription préemptive sur liste d'attente pour une première transplantation rénale de patients ensuite transplantés en préemptif (PKT) ou après une période de dialyse (NPKT).

	PKT (n=316)		NPKT (n=274)		p-value
Age du receveur (années)	316	53 [43.8, 64.3]	274	55 [45, 64]	0.36
DFGe à l'inscription (ml/min/1,73m²)	236	14.4 [11.9, 17.4]	157	12.5 [10.4, 15.4]	<0.01
≥ 20		27 (8.5)		7 (2.6)	<0.01
[15-20)		78 (24.7)		36 (13.1)	<0.01
[10-15)		107 (33.9)		82 (29.9)	0.35
[0-10)		24 (7.6)		32 (11.7)	0.12
Protéinurie (g/g de créatininurie)	92	1.16 [0.44, 2.16]	73	2 [0.75, 3.26]	<0.01
Protéinurie des 24 heures (g/24h)	18	0.66 [0.33, 1.51]	14	3.89 [1.31, 4.63]	<0.01
Albumine créatinine ratio urinaire (mg/g)	110	456 [171, 881]	87	985 [354, 1687]	<0.01
Calcémie (g/dl)	227	9.2 [8.8, 9.5]	151	9.0 [8.6, 9.4]	<0.01
Phosphatémie (g/dl)	209	4.2 [3.7, 4.9]	138	4.4 [3.8, 5.0]	0.10
Bicarbonatémie (mmol/l)	194	21.8 [19.9, 24.2]	121	21.3 [18.8, 23.7]	0.17
Albuminémie (g/dl)	113	4.2 [3.9, 4.5]	85	4.0 [3.6, 4.3]	<0.01
Risque d'IRT à 2 ans selon KFRE					
KFRE 4 variables (%)	110	28.5 [18.9, 47.2]	87	44.9 [30.7, 60.2]	<0.01
KFRE 8 variables (%)	49	25.1 [17.6, 41.5]	31	34.8 [21.9, 58.2]	0.04

Médiane (intervalle interquartile) ; n (%). DFGe : Débit de Filtration Glomérulaire estimé selon la formule CKD-EPI ; IRT : Insuffisance Rénale Terminale ; KFRE : Kidney Failure Risk Equation.

Performances de KFRE dans l'identification des patients transplantés en préemptif

Dans la population des patients pour lesquels une estimation du risque d'IRT à 2 ans par KFRE-4v à l'inscription sur LA était disponible (« KFRE patients »), l'aire sous la courbe (AUC) ROC était de 0,67 (figure 2A). Les performances optimales étaient obtenues pour un seuil de KFRE-4v à 37,2%, la sensibilité étant de 66% et la spécificité de 66% (tableau 3). Étant donné que l'accès à une transplantation préemptive est facilité en cas de disponibilité d'un greffon provenant d'un DVA, nous avons étudié les performances selon le type de donneur. L'AUC de la courbe ROC était plus élevée chez les DVA que chez les donneurs décédés (0,76 vs 0,68) (figure 2A). Chez les patients ayant reçu un greffon d'un DVA, KFRE au seuil de 38,1% avait une très bonne valeur prédictive négative (93%).

Comme pour les patients en attente d'un greffon d'un donneur décédé, le groupe sanguin a un impact important sur la durée d'attente, nous avons comparé les performances de KFRE pour les receveurs de groupe A à ceux de groupe O ayant une durée d'attente plus longue. Les performances de KFRE dans la prédiction de la dialyse pré-transplantation étaient meilleures chez les patients de groupe sanguin A (AUC 0,75) et moins bonnes chez ceux de groupe sanguin O (AUC 0,59), comparées à celle chez l'ensemble des patients recevant un greffon d'un donneur décédé (AUC 0,68) (figure 2B). Chez les patients de groupe sanguin A recevant un greffon d'un donneur décédé, la valeur prédictive négative était de 80% au seuil de 40%. En effet, la proportion de patients faux négatifs, c'est-à-dire de patients dialysés avant transplantation et ayant un risque KFRE inférieur à 40% à l'inscription sur LA, était minimale à ce seuil. Dans l'ensemble des groupes de patients

étudiés, le seuil optimal de risque d'IRT à 2 ans calculé avec KFRE permettant de d'identifier les patients inscrits en préemptifs et dialysés avant transplantation était proche de 40%.

Figure 2. Courbe ROC (Receiver Operating Characteristic) des performances de l'équation KFRE calculée à l'inscription sur liste d'attente de transplantation, sur l'identification des patients inscrits préemptivement et transplantés après une période de dialyse, sur l'ensemble des patients avec risque KFRE calculé (« KFRE patients »), selon le type de greffon (A) et selon le groupe sanguin (B).

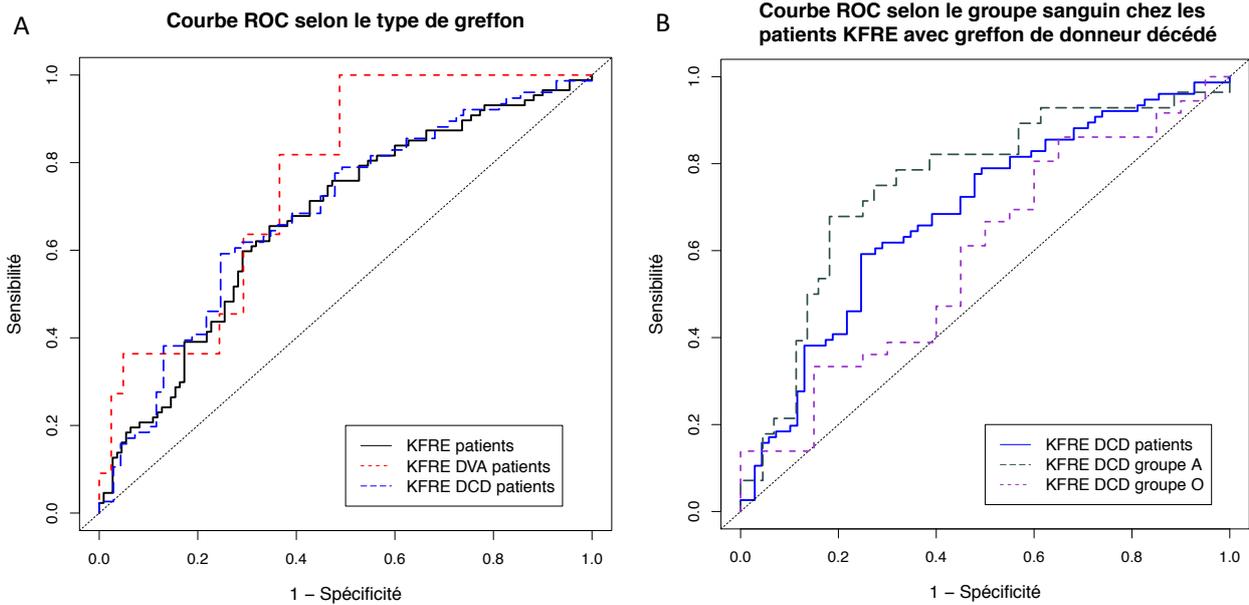


Tableau 3. Performances diagnostiques de la « Kidney Failure Risk Equation » (KFRE) dans la prédiction de la dialyse avant transplantation, parmi les patients inscrits préemptivement sur liste d'attente de transplantation rénale et pour lesquels l'équation pouvait être calculée. Les autres colonnes correspondent aux sous-populations selon le type de greffon et le groupe sanguin du receveur.

	Ensemble des patients KFRE (n=197)	Donneur vivant apparenté (n=52)	Donneur décédé (n=145)	Donneur décédé et receveur de groupe sanguin A (n=72)	Donneur décédé et receveur de groupe sanguin O (n=56)
AUC de la courbe ROC (IC 95%)	0,67 (0,59-0,75)	0,76 (0,62-0,91)	0,68 (0,6-0,77)	0,75 (0,63-0,88)	0,59 (0,43-0,75)
Détermination du seuil optimal de KFRE selon la méthode de minimisation de la distance ROC (0,1)					
Seuil de KFRE optimal (%)	37,2	38,1	41,7	40,0	41,7
Sensibilité (%)	66	82	59	68	61
Spécificité (%)	66	63	75	82	55
VPP (%)	60	38	73	70	71
VPN (%)	71	93	63	80	44
Performances diagnostiques au seuil de KFRE 40,0% selon les groupes de patients					
Sensibilité (%)	61	64	61	68	61
Spécificité (%)	69	63	72	82	50
VPP (%)	61	32	71	70	69
VPN (%)	69	87	63	80	58
VP (%)	53 (26,9)	7 (13,5)	46 (31,7)	19 (26,4)	22 (39,3)
FP (%)	34 (17,3)	15 (28,8)	19 (13,1)	8 (11,1)	10 (17,9)
VN (%)	76 (38,6)	26 (50)	50 (34,5)	36 (50)	10 (17,9)
FN (%)	34 (17,3)	4 (7,7)	30 (20,7)	9 (12,5)	14 (25)

AUC : aire sous la courbe ; FN : faux négatif (NPKT et KFRE < 40%) ; FP : faux positif (PKT et KFRE ≥ 40%) ; VN : vrai négatif (PKT et KFRE < 40%) ; VP : vrai positif (NPKT et KFRE ≥ 40%) ; VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive.

Facteurs indépendamment associés à la dialyse pré-transplantation

Après réalisation de l'analyse univariée (tableau ST4), l'analyse par régression logistique multivariée sur l'ensemble des patients (n=590), un IMC élevé supérieur à 30 kg/m² (Odds Ratio (OR) 2,59), un antécédent d'HTA (OR 3,1), un antécédent de néphrectomie (OR 4,49), un groupe sanguin O (OR 2,29) ou B (OR 1,92) et un donneur décédé en EME (OR 4,08) étaient indépendamment associés à une transplantation après une période de dialyse (tableau 4). Dans le groupe des patients pour lesquels le risque selon KFRE était calculé (n=197), un IMC élevé, un antécédent de cancer non hématologique, un groupe sanguin non A, un DDAC de classe Maastricht III étaient indépendamment associés à une transplantation après une période de dialyse. Un risque d'IRT à 2 ans selon KFRE inférieur à 35% à l'inscription sur LA était indépendamment associé à une transplantation préemptive (OR 0,19 pour KFRE <20%, OR 0,28 pour KFRE compris entre 20 et 35%).

Tableau 4. Analyse par régression logistique multivariée des facteurs prédictifs de la réalisation d'une première transplantation rénale en préemptif chez des patients insuffisants rénaux chroniques inscrits préemptivement sur liste d'attente de transplantation. Une première analyse (colonne de gauche) a été réalisée en intégrant l'ensemble des paramètres cliniques sans inclure les données biologiques (du fait de la proportion de données manquantes), puis une seconde analyse a été réalisée en ajoutant seulement la variable du risque calculé par KFRE 4 variables (colonne de droite).

Variable	Ensemble des patients (n = 590)		Patients ayant une mesure de KFRE disponible (n = 197)	
	OR (IC 95%)	p-value	OR (IC 95%)	p-value
IMC du receveur (kg/m²)	< 18,5	0,63 (0,23-1,6)	0,58 (0,1-2,71)	0,51
	[18,5,25) (référence)	-	-	-
	[25,30)	1,41 (0,95-2,1)	5 (2,21-12,05)	< 0,01
	≥ 30	2,59 (1,48-4,61)	4,92 (1,39-18,93)	0,02
Antécédent d'HTA	3,1 (1,52-6,77)	< 0,01		
Antécédent de cancer *	1,68 (0,89-3,23)	0,11	3,81 (1,22-13,11)	0,03
Antécédent de néphrectomie	4,49 (1,95-11,49)	< 0,01		
Groupe sanguin du receveur	A (référence)	-	-	-
	AB	0,58 (0,21-1,49)	7,21 (1,2-51,22)	0,04
	B	1,92 (1,03-3,59)	5,75 (1,42-24,38)	0,01
	O	2,29 (1,55-3,4)	3,55 (1,58-8,42)	< 0,01
Type de donneur	DVA (référence)	-	-	-
	Donneur décédé en EME	4,08 (1,81-9,52)	1,53 (0,3-7,81)	0,6
	DDAC Maastricht II	1,6 (0,7-3,54)	1,43 (0,34-5,58)	0,61
	DDAC Maastricht III	3,45 (2,23-5,43)	9,23 (3,7-25,47)	< 0,01
Risque d'IRT à 2 ans selon l'équation KFRE	< 20%		0,19 (0,06-0,61)	0,01
	[20% - 35%)		0,28 (0,09-0,88)	0,03
	[35% - 45%) (référence)		-	-
	[45% - 60%)		1,33 (0,39-4,57)	0,65
	≥ 60%		1,99 (0,63-6,53)	0,25

Odds Ratio (OR) (Intervalle de confiance à 95%). *Excepté les cancers hématologiques et cutanés. DDAC : donneur décédé en arrêt cardiaque ; DVA : donneur vivant apparenté ; EME : état de mort encéphalique ; IMC : indice de masse corporelle ; IRT : insuffisance rénale terminale ; KFRE : Kidney Failure Risk Equation.

Fonction rénale résiduelle à la transplantation

50 patients (16,7%) transplantés en préemptif avaient une FRR élevée ($DFGe \geq 15$ mL/min/1,73m²) à la transplantation. Comparés aux patients transplantés en préemptif ayant un $DFG < 15$ mL/min/1,73m² à la transplantation, les patients avec FRR élevée avaient significativement plus fréquemment une néphropathie de type tubulo-interstitielle (44%) et un antécédent de transplantation non rénale (tableau 5). L'immunisation, le groupe sanguin et le nombre de mésappariements HLA donneur-receveur n'étaient pas différents. À l'inscription sur LA de transplantation, leur $DFGe$ était plus élevé (17,6 vs 13,8 mL/min/1,73m²) et l'albuminurie de plus faible débit. Six patients transplantés avec une FRR élevée avaient un $DFGe$ inférieur à 15 mL/min/1,73m² au moment de l'inscription sur LA, indiquant une amélioration de la fonction rénale entre l'inscription et la transplantation. Le risque médian d'IRT à 2 ans selon KFRE-4v était moins élevé dans le groupe des patients avec FRR élevée à la transplantation (19,5% vs 32,7%), quel que soit le type de greffon reçu.

Tableau 5. Comparaison des patients inscrits en préemptif et transplantés en préemptif (PKT) avec une greffon ABO compatible, selon la fonction rénale résiduelle (FRR) à la transplantation (élevée si $DFGe \geq 15$ mL/min/1,73m²), estimée par la formule CKD-EPI à partir de la mesure de la créatininémie la veille de la transplantation ou à défaut du jour de transplantation.

	FRR basse (n=250)		FRR élevée (n=50)		p-value
Caractéristiques à la transplantation					
Age (années)	249	56 [46, 66]	50	51 [36.2, 62.8]	0.10
Sexe masculin	249	147 (59.0)	50	40 (80.0)	<0.01
IMC (kg/m ²)	249	24.4 [21.9, 27.1]	50	23.8 [19.6, 26.2]	0.20
Type de néphropathie	249		50		
Glomérulaire		48 (19.3)		10 (20.0)	1.0
Vasculaire		22 (8.8)		4 (8.0)	1.0
Diabétique		12 (4.8)		2 (4.0)	1.0
PKRAD		88 (35.3)		10 (20.0)	0.05
Tubulo-interstitielle		67 (26.9)		22 (44.0)	0.03
Indéterminée		12 (4.8)		2 (4.0)	1.0
Transplantation antérieure non rénale	249	5 (2.0)	50	6 (12.0)	<0.01
Diabète	249	31 (12.4)	50	9 (18.0)	0.41
HTA	249	217 (87.1)	50	38 (76.0)	0.07
Antécédent vasculaire	249	44 (17.7)	50	5 (10.0)	0.26
Antécédent cardiaque	249	49 (19.7)	50	7 (14.0)	0.46
Antécédent de cancer*	249	17 (6.8)	50	3 (6.0)	1.0
Antécédent de néphrectomie	249	6 (2.4)	50	1 (2.0)	1.0
Antécédent psychiatrique	249	8 (3.2)	50	1 (2.0)	0.99
Groupe sanguin du receveur	249		50		0.72

	FRR basse (n=250)		FRR élevée (n=50)		p-value
A	137 (55.0)		24 (48.0)		
AB	14 (5.6)		2 (4.0)		
B	20 (8.0)		5 (10.0)		
O	78 (31.3)		19 (38.0)		
Immunisation					
Anticorps anti-HLA classe I	232	65 (28.0)	44	14 (31.8)	0.74
Anticorps anti-HLA classe II	232	49 (21.1)	45	6 (13.3)	0.32
DSA	214	12 (5.6)	42	4 (9.5)	0.54
Délai entre l'inscription sur liste d'attente et la transplantation (jours)	249	225 [107, 484]	50	215 [98.8, 497.8]	0.70
< 6 mois		100 (40.2)		21 (42.0)	0.93
> 12 mois		86 (34.5)		17 (34.0)	1.0
Type de donneur	249		50		
Donneur vivant apparenté		77 (30.9)		17 (34.0)	0.79
Donneur décédé en EME		136 (54.6)		30 (60.0)	0.59
DDAC Maastricht II		12 (4.8)		1 (2.0)	0.61
DDAC Maastricht III		24 (9.6)		2 (4.0)	0.31
Donneur décédé critères élargis	172	89 (51.7)	33	17 (51.5)	1.0
Différence d'âge donneur-receveur (années)	249	5 [2, 10]	50	5.5 [2.2, 14.8]	0.46
Nombre d'incompatibilités HLA (A-B-DR)	249	4 [3, 4]	50	3.5 [3, 4]	0.61
<i>DVA</i>	77	3 [2, 4]	17	3 [2, 4]	0.70
<i>Donneur décédé</i>	172	4 [3, 4]	33	4 [3, 5]	0.59
DFGe à la transplantation (ml/min/1,73m²)	249	10.5 [8.2, 12.3]	50	16.5 [15.8, 18.4]	<0.01
<i>DVA</i>	77	10.0 [8.0, 11.5]	17	16.2 [16.1, 18.7]	<0.01
<i>Donneur décédé</i>	172	10.7 [8.6, 12.7]	33	16.7 [15.7, 18.0]	<0.01
À l'inscription sur liste d'attente					
Age du receveur (années)	249	55 [44, 65]	50	50.5 [35.5, 60.8]	0.13
DFGe à l'inscription (ml/min/1,73m²)	185	13.8 [11.3, 16.4]	38	17.6 [15.8, 19.3]	<0.01
≥ 20		17 (9.2)		8 (21.1)	0.07
[15-20)		52 (28.1)		24 (63.2)	<0.01
[10-15)		92 (49.7)		6 (15.8)	<0.01
[0-10)		24 (13.0)		0 (0.0)	0.04
Protéinurie (g/g de créatininurie)	68	1.16 [0.44, 2.14]	18	0.68 [0.33, 1.34]	0.17
Protéinurie des 24 heures (g/24h)	14	0.89 [0.40, 1.62]	4	0.34 [0.31, 0.44]	0.15
Albumine créatinine ratio (mg/g)	82	497 [188, 881]	22	205 [102, 467]	0.01
Calcémie (g/dl)	178	9.2 [8.8, 9.5]	37	9.3 [8.9, 9.6]	0.57
Phosphatémie (g/dl)	165	4.2 [3.7, 5.0]	34	4.1 [3.8, 4.4]	0.31
Bicarbonatémie (mmol/l)	154	21.3 [19.9, 24.0]	29	23 [19.6, 25.0]	0.24
Albuminémie (g/dl)	90	4.2 [3.8, 4.5]	15	4.3 [4.1, 4.5]	0.25
Risque d'IRT à 2 ans selon KFRE					
KFRE 4 variables (%)	82	32.7 [20.9, 48.2]	22	19.5 [14.4, 28.0]	<0.01
<i>DVA (%)</i>	26	35.5 [24.2, 60.5]	9	20.3 [15.0, 28.3]	0.02
<i>Donneur décédé (%)</i>	56	32.0 [19.4, 45.3]	13	18.3 [13.7, 24.2]	0.02
KFRE 8 variables (%)	39	26.4 [18.9, 46.8]	7	16.5 [12.7, 18.9]	0.04

	FRR basse (n=250)	FRR élevée (n=50)	p-value
--	-------------------	-------------------	---------

Médiane (intervalle interquartile), n(%). *Excepté les cancers hématologiques et cutanés. DDAC: Donneur décédé en arrêt cardiaque ; DFGe : Débit de Filtration Glomérulaire estimé ; DSA : anticorps dirigés spécifiquement contre le donneur; EME : état de mort encéphalique ; IMC : indice de masse corporelle ; IRT : insuffisance rénale terminale ; KFRE : Kidney Failure Risk Equation ; PKRAD : polykystose rénale autosomique dominante.

Performances de KFRE dans l'identification des patients transplantés en préemptif avec une FRR élevée

Dans la population des patients transplantés en préemptif, KFRE avait des performances acceptables dans l'identification des patients transplantés sans FRR élevée (DFGe < 15 ml/min/1,73m²) avec une AUC à 0,72 (figure 3A, tableau 6). Dans ce cas de figure, nous recherchons le moins de patients faux positifs, c'est-à-dire ayant été transplantés avec une FRR élevée et ayant un risque KFRE supérieur au seuil. Il faut donc que la spécificité et la valeur prédictive positive (VPP) soient élevées. Le seuil de 24,9% de risque d'IRT à 2 ans selon KFRE avait une spécificité à 68% et une VPP de 89%, c'est-à-dire que 89% des patients transplantés préemptivement ayant un risque KFRE supérieur à 25% ont été transplantés avec un DFGe < 15 ml/min/1,73m². Chez les patients ayant reçu un greffon de donneur décédé, le seuil de 24,9% avait une spécificité à 77% et une VPP à 92%. Dans le sous-groupe de patients de groupe sanguin A transplantés avec un greffon provenant d'un donneur décédé (n=44), l'AUC était plus élevée (0,76) (figure 3B). Au seuil de 25%, la spécificité et la VPP étaient les meilleures, avec seulement un patient faux positif.

Figure 3. Courbe ROC des performances de l'équation KFRE calculée à l'inscription préemptive sur liste d'attente de transplantation sur l'identification des patients transplantés avec une fonction rénale résiduelle non élevée à la transplantation (DFGe < 15 ml/min/1,73m²), parmi les patients transplantés préemptivement et ayant un risque selon KFRE calculé, selon le type de greffon (A) et le groupe sanguin chez les donneurs décédés (B).

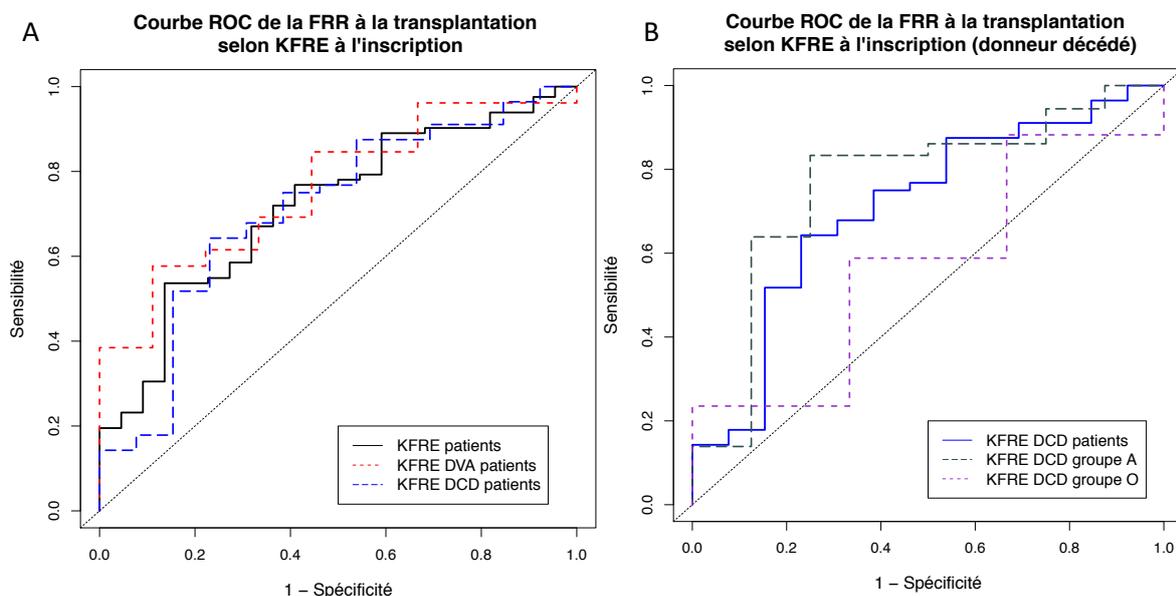


Tableau 6. Performances diagnostiques de la **Kidney Failure Risk Equation (KFRE)** dans la prédiction de la réalisation d'une transplantation préemptive avec une fonction rénale résiduelle basse ($\text{DFG}_e < 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$), parmi les patients pour lesquels l'équation pouvait être calculée et après exclusion des transplantations ABO incompatibles. Les autres colonnes correspondent à des sous-populations, selon le type de greffon et le groupe sanguin du receveur.

	Ensemble des patients PKT KFRE (n=104)	Donneur vivant apparenté (n=35)	Donneur décédé (n=69)	Donneur décédé et receveur de groupe sanguin A (n=44)	Donneur décédé et receveur de groupe sanguin O (n=20)
AUC de la courbe ROC (IC 95%)	0,72 (0,60-0,84)	0,76 (0,59-0,94)	0,71 (0,54-0,88)	0,76 (0,55-0,97)	0,57 (0,16-0,98)
Détermination du seuil optimal de KFRE selon la méthode de minimisation de la distance ROC (0,1)					
Seuil de KFRE optimal (%)	24,9	31,0	24,9	14,6	32,2
Sensibilité (%)	67	58	64	83	59
Spécificité (%)	68	89	77	75	67
VPP (%)	89	94	92	94	91
VPN (%)	36	42	33	50	22
Performances diagnostiques au seuil de KFRE 25,0% selon les groupes de patients					
Sensibilité (%)	66	73	63	58	65
Spécificité (%)	68	56	77	88	33
VPP (%)	89	83	92	95	85
VP (%)	54 (51,9)	19 (54,3)	35 (50,7)	21 (47,7)	11 (55)
FP (%)	7 (6,7)	4 (11,4)	3 (4,3)	1 (2,3)	2 (10)
VN (%)	15 (14,4)	5 (14,3)	10 (14,5)	7 (15,9)	1 (5)
FN (%)	28 (26,9)	7 (20)	21 (30,4)	15 (34,1)	6 (30)

AUC : aire sous la courbe ; FN : faux négatif (FRR basse et KFRE < 25%) ; FP : faux positif (FRR élevée et KFRE ≥ 25%) ; VN : vrai négatif (FRR élevée et KFRE < 25%) ; VP : vrai positif (FRR basse et KFRE ≥ 25%) ; VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive.

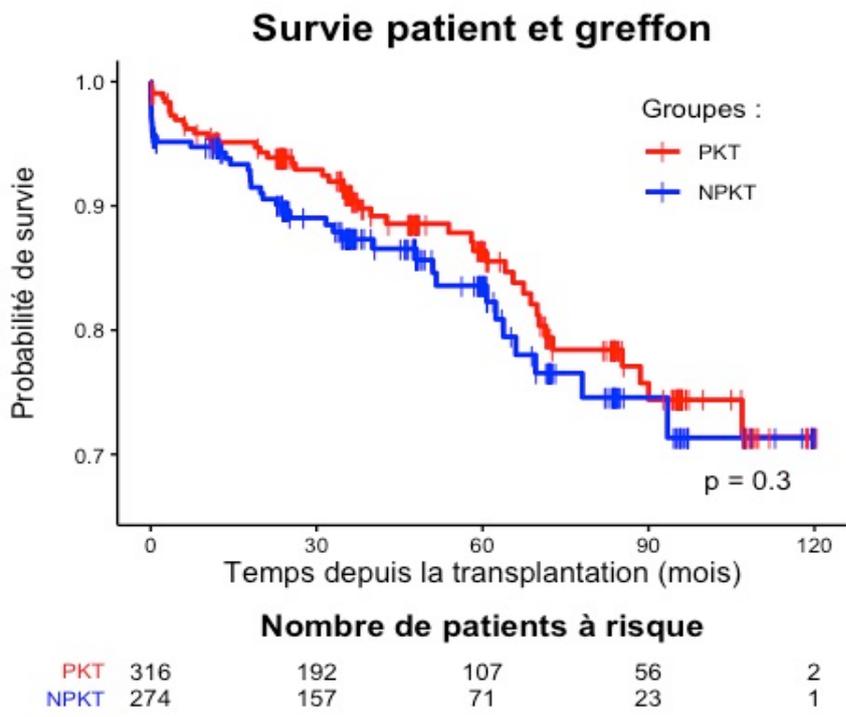
Évolution et survie post transplantation

La survie du patient et du greffon n'était pas différente entre les patients transplantés préemptivement et ceux après une période de dialyse ($p = 0,3$) (figure 4A). La survie du patient et du greffon était meilleure chez les patients ayant reçu un greffon d'un DVA, comparée à celle chez ceux ayant reçu un greffon d'un donneur décédé (figure 4B). La fonction du greffon, jugée sur le DFGe à 6, 12, 24 et 60 mois post transplantation, n'était pas significativement différente entre les groupes PKT et NPKT (tableau 7), quel que soit le type de greffon reçu (tableaux ST2 et ST3). Les patients transplantés en préemptif avaient une durée d'hospitalisation post-transplantation plus courte, notamment ceux ayant reçu un greffon provenant de donneur décédé. Un retard à la reprise de fonction était significativement plus fréquent chez les patients NPKT (29,3% vs 3,5%).

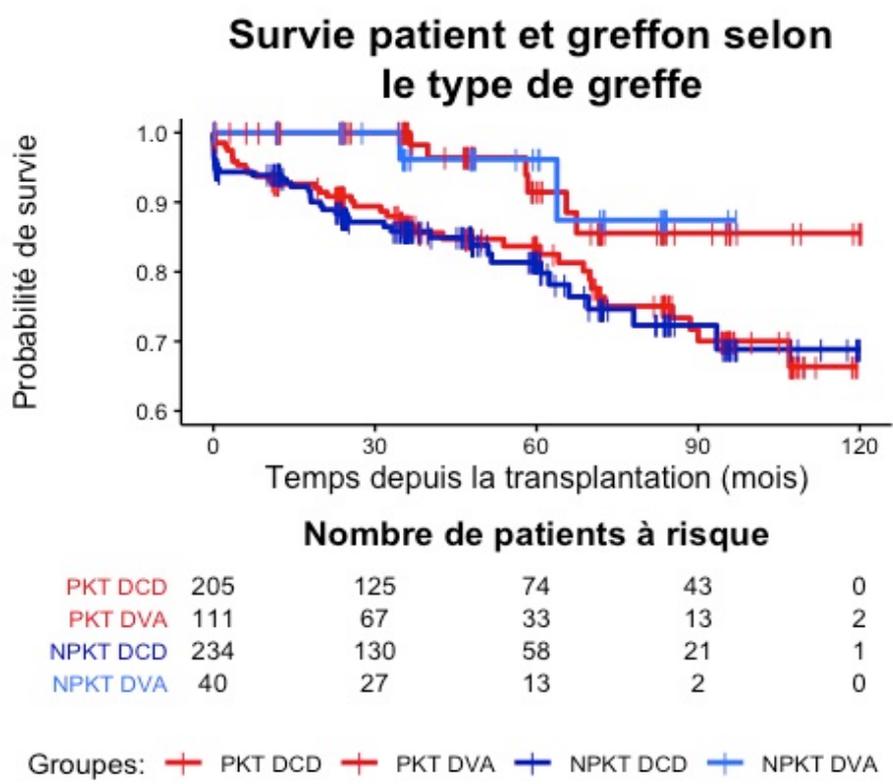
La survenue de complications post transplantation n'était pas significativement différente entre les patients PKT et NPKT, hormis concernant les complications cardiaques plus fréquentes chez les patients NPKT. Il n'existait pas de différence significative d'incidence de rejet entre les deux groupes. Dans le groupe PKT, les rejets étaient principalement d'origine cellulaire et borderline, tandis que dans le groupe NPKT, il était observé plus de rejets humoraux et mixtes. 28 patients du groupe PKT (8,9%) et 20 patients du groupe NPKT (7,3%) sont décédés, plus précocément dans le groupe NPKT. Un échec de greffe, défini par un retour en dialyse ou une re-transplantation préemptive, est survenu chez 25 patients du groupe PKT (7,9%) et 26 patients du groupe NPKT (9,5%), plus précocément dans le groupe NPKT. Respectivement dans les groupes PKT et NPKT, les principales étiologies d'échec de greffe étaient une dysfonction chronique du greffon (28% et 35%) et une complication d'origine vasculaire (20% et 27%). Pour les patients transplantés préemptivement, la survie patient-greffon n'était pas meilleure chez les patients ayant une FRR élevée à la transplantation (figure 4C).

Figure 4. Survie du patient et du greffon après transplantation préemptive (PKT) ou après une période de dialyse (NPKT) (A). Comparaison selon le type de greffon, donneur décédé (DCD) ou donneur vivant apparenté (DVA) (B), et selon la fonction rénale résiduelle pré-transplantation (C).

A

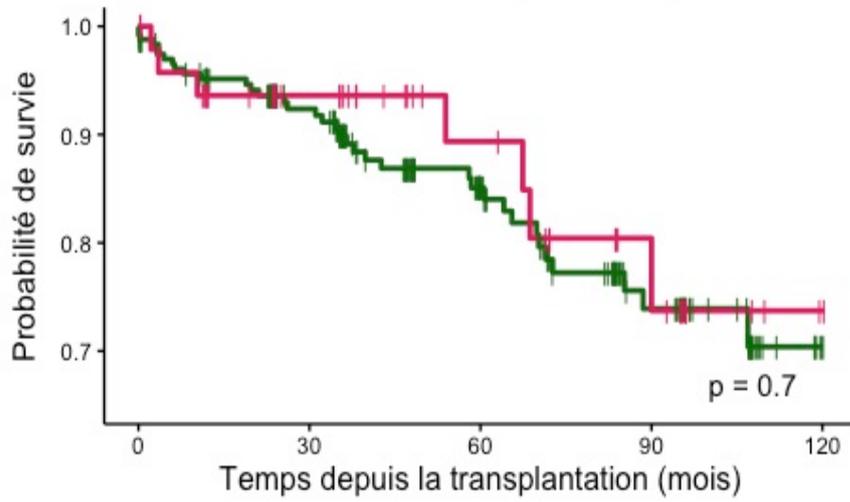


B



C

Survie patient et greffon selon fonction rénale prétransplantation



Nombre de patients à risque

< 15	249	152	84	44	1
≥ 15	50	33	21	12	1

DFGe prétransplantation (mL/min/1.73m²): —+— < 15 —+— ≥ 15

Tableau 7. Évolution et complications post-transplantation des patients inscrits en préemptif et transplantés en préemptif (PKT) ou après une période de dialyse (NPKT).

	PKT (n = 316)		NPKT (n = 274)		p-value
Durée d'ischémie froide (heures)					
Transplantation DVA	111	1.4 [1.1, 1.7]	38	1.35 [1.1, 1.8]	0.85
Transplantation donneur décédé	205	14.2 [11.3, 17.8]	234	14.5 [10.7, 18.8]	0.91
Durée d'hospitalisation lors de la transplantation (jours)	282	8 [7, 10]	256	9 [7, 15]	< 0.01
Transplantation DVA	103	7 [6, 8]	40	7 [6, 8]	0.53
Transplantation donneur décédé	179	8 [7.0, 11.5]	218	10 [8, 16]	< 0.01
Retard à la reprise de fonction	314	11 (3.5)	259	76 (29.3)	< 0.01
Transplantation DVA	111	1 (0.9)	40	1 (2.5)	1.0
Transplantation donneur décédé	205	10 (4.9)	234	75 (34.2)	< 0.01
DFGe post transplantation (mL/min/1,73m²)					
A 6 mois	263	47 [35, 59]	229	44 [34, 59]	0.43
A 12 mois	265	48 [37, 61]	231	46 [35, 59]	0.14
A 24 mois	229	49 [38, 60]	192	46 [34, 60]	0.16
A 60 mois	118	46 [38, 63]	80	44 [33, 58]	0.23
Complication post transplantation					
Cardiaque	316	29 (9.2)	274	45 (16.4)	0.01
Vasculaire	316	34 (10.8)	274	27 (9.9)	0.82
Néoplasique	316	48 (15.2)	274	32 (11.7)	0.26
Complication infectieuse					
Infection urinaire	316	73 (23.1)	274	67 (24.5)	0.77
Infection pulmonaire	316	26 (8.2)	274	27 (9.9)	0.59
CMV	316	28 (8.9)	274	24 (8.8)	1.0
BK virus	316	32 (10.1)	274	43 (15.7)	0.06
Rejet	316	36 (11.4)	274	41 (15.0)	0.25
Délai médian de survenue du rejet (jours)	36	97 [77, 367]	274	128 [22, 547]	0.77
Type de rejet après analyse histologique	36		41		< 0.01
Rejet borderline		21 (58.3)		9 (22.5)	
Rejet cellulaire		12 (33.3)		13 (32.5)	
Rejet humoral		3 (8.3)		11 (27.5)	
Rejet mixte		0 (0.0)		6 (15.0)	
Absence de rejet		0 (0.0)		1 (2.5)	
Devenir					
Décès	316	28 (8.9)	274	20 (7.3)	0.59
Délai entre transplantation et décès (jours)	28	1367 [598, 1977]	20	605 [34, 1112]	0.03
Décès avec greffon fonctionnel	316	18 (5.7)	274	14 (5.1)	0.90
Echec de greffe	316	25 (7.911)	274	26 (9.5)	0.77
Délai entre transplantation et échec de greffe (jours)	25	946 [182, 1777]	26	548 [3, 1403]	0.29
Perdu de vue (> 2 ans)	316	12 (3.8)	274	8 (2.9)	0.72

Médiane (intervalle interquartile), n (%). CMV : cytomégalovirus ; DVA : donneur vivant apparenté.

DISCUSSION

Parmi 590 patients inscrits préemptivement sur LA et ayant reçu une première transplantation rénale isolée entre 2009 et 2019 au CHU de Nantes, 316 patients (53,6%) transplantés préemptivement avaient, à l'inscription sur LA, un risque d'IRT à 2 ans estimé par l'équation KFRE-4v significativement inférieur à celui des patients transplantés après une période de dialyse (28,5% vs 44,9%). Rétrospectivement, les performances diagnostiques de KFRE-4v étaient les meilleures dans le groupe de patients de groupe sanguin A ayant reçu un greffon de donneur décédé, avec une sensibilité à 68% et une spécificité à 82% pour un seuil de risque d'IRT à 2 ans de 40%. En analyse multivariée, un antécédent de néphrectomie, un groupe sanguin O, une transplantation d'un donneur non vivant étaient indépendamment associés à la transplantation après une période de dialyse. Un risque d'IRT inférieur à 35% selon KFRE-4v était indépendamment associé à une transplantation rénale préemptive. Contrairement à ce qui a été publié par l'équipe de Bordeaux sur une cohorte nationale, nous n'avons pas trouvé de différence de survie des patients, ni une incidence plus élevée de complications et de rejet entre les groupes PKT et NPKT.

Il s'agit de la première étude appliquant l'équation KFRE à la transplantation rénale préemptive. L'équation KFRE a déjà été évaluée dans les soins primaires en néphrologie, dans l'identification des patients à risque d'IRT³². Une étude canadienne a montré son intérêt dans la réduction des délais d'attente de consultation de néphrologie, permettant de prioriser les patients les plus à risque d'évolution rapide vers l'IRT³³. Ainsi pour un patient ayant un risque d'IRT selon KFRE supérieur à 20% à 5 ans, une consultation dans le mois suivant était programmée, tandis que pour un patient ayant un risque inférieur à 3%, le suivi était réalisé par le médecin traitant, le néphrologue fournissant des conseils de prise en charge. Il est aussi envisagé de l'utiliser pour réserver l'évaluation multidisciplinaire de l'IRC et l'éducation thérapeutique pré-dialyse aux patients les plus à risque d'évolution rapide vers l'IRT.

L'inscription préemptive sur LA pour une transplantation rénale en France est basée actuellement sur le DFGe (entre 15 et 20 ml/min/1,73m²) et la cinétique de son évolution^{11,12}. Grâce à son sens clinique, le néphrologue doit estimer le délai de survenue de l'IRT dans les 12 à 18 mois à partir de l'évolution de la maladie causale, de l'efficacité des mesures de néphroprotection, du risque de survenue de maladie intercurrente entraînant un déclin accéléré. Il existe donc une part subjective et liée à l'expérience dans l'estimation du délai de survenue de l'IRT. L'équation KFRE permet une estimation objective, mesurable du risque d'IRT à moyen terme. Une étude américaine a montré que KFRE pouvait avoir des performances meilleures que le sens clinique du néphrologue³⁴. En effet, l'estimation du risque d'IRT à 2 ans de patients IRC (DFGe < 60 ml/min/1,73m²) était meilleure en utilisant l'équation KFRE-8v (AUC 0,9 ; sensibilité 82% ; spécificité 88%) que par les néphrologues, ces derniers ayant tendance à surestimer le risque de progression³⁴. L'équation KFRE intègre le DFGe et la protéinurie, les deux principaux facteurs prédictifs de l'évolution vers l'IRT³⁵⁻³⁷, qui se potentialisent dans la prédiction quand ils utilisés en combinaison¹⁴. Chez les patients progressseurs rapides, définis comme ayant un déclin du DFGe supérieur à 5 ml/min/1,73m²/an, la protéinurie supérieure à 1 g/j et le DFGe étaient les facteurs ayant les odds ratio les plus élevés¹⁵.

Dans notre étude, le DFGe à l'inscription sur LA était plus élevé chez les patients PKT, notamment avec une proportion plus élevée de patients ayant un DFGe supérieur à 15 ml/min/1,73m² que chez les patients NPKT. Le risque KFRE plus bas chez les patients PKT ne peut être expliqué seulement par un DFGe plus élevé car, après exclusion des patients ayant un DFGe supérieur à 15 ml/min/1,73m², le risque d'IRT à 2 ans restait significativement plus bas chez les patients PKT. Cela pourrait être expliqué par l'albuminurie plus faible dans le groupe PKT. Il est intéressant de noter que le type de néphropathie n'était pas différent entre les deux groupes de patients et n'était pas un facteur indépendant de dialyse avant transplantation en analyse multivariée. Les néphropathies glomérulaires notamment n'étaient pas plus fréquentes dans le groupe NPKT. Elles étaient donc possiblement plus sévères et/ou moins bien contrôlées dans le groupe NPKT. Cependant, nous n'avons pas d'information sur la prise d'un traitement néphroprotecteur antiprotéinurique, de type bloqueur du système rénine angiotensine par les patients, ni sur les autres facteurs accélérant le déclin de la fonction rénale (diabète mal équilibré, cardiopathie instable, etc).

En prenant en compte l'ensemble des patients ayant un risque KFRE calculé à l'inscription sur LA, les performances de KFRE étaient correctes dans l'identification des patients dialysés avant transplantation avec une AUC de la courbe ROC à 0,67. Dans notre étude, le but est d'optimiser le nombre de patients inscrits en préemptif et transplantés en préemptif (« vrais négatifs »). Il s'agit donc de minimiser le nombre de patients « faux négatifs » et donc d'avoir une valeur prédictive négative élevée. Au seuil optimal de 37,2% de risque d'IRT à 2 ans, la VPN était de 71%, mais pouvait être meilleure dans les sous-groupes de patient selon le type de donneur et le groupe sanguin du receveur.

En effet, le type de greffon influence la durée d'attente avant transplantation. Une transplantation à partir d'un DVA est un facteur indépendant associé à la transplantation en préemptif dans notre étude comme dans les autres études sur le sujet^{6,38,39}. À l'inscription, les patients DVA transplantés en préemptif avaient un DFGe plus élevé (14,2 vs 10,7 ml/min/1,73m²), une albuminurie moindre (441 vs 1017 mg/g) et donc un risque d'IRT à 2 ans moindre (31,0 vs 49,1%) selon KFRE. Chez les patients ayant reçu un greffon d'un DVA, la VPN était excellente de 93% au seuil de 38,1%.

La transplantation rénale étant réalisée en isogroupe chez les donneurs décédés, l'autre facteur majeur influençant la durée d'attente sur LA de transplantation est le groupe sanguin du receveur. Les patients de groupe O ayant une durée d'attente plus longue^{5,10}, ils étaient principalement transplantés après une période de dialyse. La prise en compte du groupe sanguin a une influence majeure sur les performances de KFRE chez les donneurs décédés. Chez les receveurs de groupe sanguin A, l'accès à la transplantation étant peu influencé par le manque de greffons, la VPN au seuil de 40% était de 80%. Au contraire, chez les receveurs de groupe sanguin O, KFRE avait des performances prédictives proches du hasard (AUC 0,59) avec une VPN à 44% pour un seuil à 41,7%. La prédiction du risque KFRE dans la prédiction du succès de la transplantation en préemptif serait fiable pour les patients de groupe sanguin A, mais beaucoup moins pour ceux de groupe sanguin O.

Il est intéressant de noter que le seuil identifié de KFRE optimal discriminant entre PKT et NPKT dans les différents sous-groupes est de 40% environ, variant entre 37,2 et 41,7%. Ce seuil est le même que celui proposé par Tangri *et al* pour envisager la création d'un abord

vasculaire²⁵. Le seuil de 40% est aussi en accord avec les dernières recommandations internationales, proposant de planifier le traitement de suppléance lorsque le risque d'IRT à 1 an est de 10-20% (donc au moins 20-40% à 2 ans)⁴⁰.

Outre le type de greffon et le groupe sanguin, les autres facteurs indépendamment liés à la dialyse avant la transplantation étaient des facteurs liés à la vitesse de progression de l'IRC. Tout d'abord l'antécédent de néphrectomie était en faveur d'une dialyse avant transplantation. Une néphrectomie unilatérale ou partielle est à l'origine d'une glomérulosclérose du parenchyme rénal restant et donc à une progression de l'IRC, ou en aigu, d'une amputation du parenchyme rénal fonctionnel pouvant précipiter la dialyse⁴¹. Bien que nous n'ayons pas eu accès au motif de la néphrectomie, la proportion élevée de patients ayant un antécédent de néphrectomie pourrait être en lien avec la prévalence élevée de PKRAD dans notre cohorte, la néphrectomie étant réalisée avant transplantation en cas de polykystose volumineuse afin de libérer de la place pour l'implantation du greffon. Les patients NPKT ayant plus fréquemment un antécédent de cancer non hématologique ou cutané, l'autre motif de néphrectomie pourrait être un antécédent de cancer du rein. Les patients ayant un antécédent de cancer ont aussi pu être inscrits en contre-indication temporaire, ce qui expliquerait la réalisation de la transplantation après une période de dialyse, indépendamment de la vitesse de progression vers l'insuffisance rénale terminale.

D'autre part, l'obésité ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) et l'HTA étaient associés à la dialyse prétransplantation. L'HTA, facteur connu de progression de l'IRC⁴², était plus prévalente dans le groupe NPKT. Le DFGe étant moins altéré chez les patients PKT, cela pourrait en partie expliquer cette différence. Nous n'avons pas d'information sur le contrôle de l'HTA par un traitement médicamenteux, notamment à base de bloqueurs du système rénine-angiotensine. L'obésité était plus marquée dans le groupe NPKT, la différence d'IMC étant faible. Des études ont pourtant montré une corrélation entre obésité et rapidité de progression de l'IRC⁴³. Bien que la différence ne soit pas significative, il y avait plus de diabétiques dans le groupe NPKT. Cela pouvant être un facteur confondant, la néphropathie diabétique ayant une progression accélérée.

Ainsi, en dehors du groupe sanguin et du type de greffon, les facteurs associés à la dialyse pré transplantation sont aussi des facteurs de progression de l'IRC. Il est donc cohérent d'utiliser une équation d'estimation de la vitesse de progression vers l'IRT, après stratification dans les sous-groupes de patients selon le type de greffon et le groupe sanguin.

La détermination du moment optimal d'inscription préemptive sur LA est difficile. Les patients NPKT ayant reçu un greffon provenant d'un DVA semblent avoir été inscrits trop tardivement étant donné la durée médiane de dialyse courte (139,5 jours) et que 79% avaient un DFGe inférieur à $15 \text{ ml/min/1,73m}^2$ à l'inscription. Le risque d'IRT à 2 ans selon KFRE était de 49,1%, supérieur à 40%. Cependant, nous n'avons pas d'information sur les difficultés rencontrées au cours de la procédure de sélection du donneur vivant (nombre de donneurs évalués, évènement intercurrent, lenteur de la procédure, etc). Parmi les patients NPKT ayant reçu un greffon d'un DVA, la proportion élevée de patients ayant reçu un greffon ABOi (27,5%) pourrait refléter les difficultés à trouver un donneur compatible et expliquer la réalisation de la transplantation avec retard en dialyse du fait des contraintes liées à cette procédure (désimmunisation). En analyse multivariée, un risque KFRE inférieur à 35% était indépendamment associé à la transplantation préemptive. En utilisant le seuil de 40% de

risque d'IRT à 2 ans à l'inscription sur LA, nous pourrions identifier les patients ayant une probabilité élevée d'être transplantés en préemptif (KFRE < 40%), notamment pour les greffons provenant de DVA et pour les patients de groupe sanguin A en attente d'un greffon provenant d'un donneur décédé. Pour ces patients, si le risque KFRE est supérieur à 40%, la probabilité de dialyse avant transplantation étant plus élevée, ils devraient être informés et préparés à la dialyse ou priorités dans le programme de transplantation DVA. Cette stratégie pourrait réduire ainsi le nombre de patients en attente de transplantation mis en dialyse en urgence.

La répartition équitable des greffons étant un des enjeux majeurs en transplantation, il est important de déterminer à partir de quel niveau de fonction rénale un patient transplanté en préemptif n'est pas favorisé par rapport à un autre receveur, à fortiori si celui-ci est en cours de dialyse. En France, le score composite de l'ABM conditionnant l'accès à la transplantation prend en compte la durée d'attente sur LA de transplantation. Afin de limiter l'avantage d'une inscription préemptive trop précoce, la durée d'attente sur LA ne confère des points que dans l'année après l'inscription, c'est-à-dire qu'un patient non dialysé en attente de transplantation a autant de points 3 ans après son inscription préemptive qu'un an après. Lorsque la dialyse est débutée, la durée d'attente sur LA est à nouveau comptabilisée. Une meilleure évaluation du moment où le patient doit être inscrit, permettra aussi une meilleure gestion de l'acquisition des points du score liés à l'attente dans la première année. Au mieux, la transplantation préemptive devrait être réalisée au même moment que la dialyse est initiée chez les patients en IRT. L'initiation de la dialyse précocement, à un DFG_e > 10 ml/min/1,73m², n'améliore pas la survie des patients d'après l'étude IDEAL⁴⁴. Ainsi, il est recommandé d'initier la dialyse en IRC stade 5 en présence de symptômes cliniques d'urémie. Pour les patients recevant un greffon d'un DVA, cela semble réalisable étant donné l'absence d'attente de disponibilité d'un greffon. Pour les patients en attente d'un greffon provenant d'un donneur décédé, il n'est pas possible d'individualiser le moment de la transplantation, car celui-ci dépend des greffons proposés et du score d'attribution des greffons de l'ABM. L'inscription est donc possible à partir d'un DFG_e à 20 ml/min/1,73m² afin de prendre en compte les contraintes liées à l'attente du greffon pour les donneurs décédés et à la préparation de la transplantation pour les DVA¹².

Le risque d'une inscription trop précoce est d'une transplantation à un DFG_e élevé. Aux États-Unis, les transplantations rénales préemptives ont été réalisées de plus en plus précocement^{9,38}, sans montrer d'avantages en termes de survie du patient et du greffon, ce que nous montrons aussi (figure 4). Dans notre étude, 50 patients (16,7%) dont 17 DVA ont été transplantés avec une FRR élevée, certains avaient même une fonction rénale qui s'était améliorée entre l'inscription et la transplantation. KFRE permettait de prédire la réalisation d'une transplantation rénale préemptive à une FRR élevée. Bien que les effectifs soient faibles, un seuil de 25% avait une bonne valeur prédictive positive, notamment chez les patients de groupe sanguin A ayant reçu un greffon d'un donneur décédé. L'utilisation de KFRE pourrait donc être utile à retarder l'inscription sur liste d'attente en cas de risque de transplantation à FRR élevée.

Ainsi, si nous prenons pour exemple un patient français de sexe masculin de 55 ans ayant un DFG_e à 17 mL/min/1,73m², et nous faisons varier l'albuminurie, le risque d'IRT à 2 ans selon KFRE pourrait permettre de guider son inscription préemptive. Avec une albuminurie à 100

mg/g, le risque d'IRT à 2 ans est de 16% (< 25%) et donc s'il était inscrit à ce moment-là, il serait probable qu'il soit transplanté avec une fonction rénale résiduelle élevée, en particulier s'il s'agissait d'une transplantation à partir d'un DVA ou bien s'il était de groupe sanguin A en attente d'un greffon de donneur décédé. En revanche, si l'albuminurie était de 3000 mg/g, le risque KFRE serait de 55,5% (> 40%) et il serait donc probable que le patient ne soit pas transplanté en préemptif. Avec une albuminurie à 1000 mg/g, le risque selon KFRE serait de 30,3%, et il serait probable que le patient soit transplanté en préemptif avec une fonction rénale résiduelle non élevée. L'utilisation de KFRE pourrait permettre de minimiser le nombre de patient transplantés avec une fonction rénale résiduelle élevée. Étant donné le faible nombre de patients et que les valeurs prédictives positives et négatives varient selon la prévalence de la maladie dans la population, les seuils de risque identifiés (25 et 40%) doivent être vérifiés au cours d'une autre étude indépendante de plus forte puissance.

Notre étude a par ailleurs plusieurs limites. Il s'agit tout d'abord d'une étude monocentrique. Bien que le CHU de Nantes compte parmi les centres de transplantation les plus actifs en France, la reproductibilité des résultats dans d'autres centres est à vérifier, d'autant qu'il existe des variations régionales d'accès et d'inscription à la LA de transplantation^{45,46}. Les patients avaient cependant des caractéristiques cliniques proches de celles décrites dans les études épidémiologiques françaises et américaines sur la transplantation préemptive^{2,6,39}. Il s'agit aussi d'une étude rétrospective pouvant entraîner des biais de sélection. Nous avons inclus les patients transplantés après une inscription préemptive sur LA. Or, à l'inscription sur LA, le risque d'IRT est en compétition avec le risque de décès. Notre étude ne prend donc pas en compte les patients inscrits préemptivement et en attente de transplantation en octobre 2019 ou décédés sur LA. Il existe peu de modèles validés prédisant la mortalité dans l'IRC¹⁸. L'équation MREK (Mortality Risk Equation for Kidney disease) a été utilisée avec KFRE pour estimer le risque compétitif de décès et d'IRT chez les patients IRC âgés pour guider les décisions de préparation à la dialyse⁴⁷. L'équation MREK est cependant validée sur une population de patients ayant une IRC moins sévère (DFGe moyen 50 ml/min/1,73m²) et un âge moyen de 75 ans⁴⁸. Elle est donc difficilement applicable à la population de patients en attente de transplantation rénale préemptive. Dans notre étude, les informations nécessaires à l'évaluation du risque de mortalité par MREK, notamment les antécédents de tabagisme, d'AVC et d'insuffisance cardiaque, étaient disponibles au moment de la transplantation et non à l'inscription sur LA. L'équation MREK étant aussi moins documentée que l'équation KFRE, nous avons décidé de nous focaliser sur l'intérêt de l'utilisation de KFRE.

Du fait du caractère rétrospectif de l'étude, nous avons une proportion élevée de données manquantes. Comme la plupart des bases de données en transplantation, la base de données DIVAT est remplie méthodiquement et le plus exhaustivement possible à partir de la transplantation. Les données pré-transplantation étant manquantes pour beaucoup de patients, les variables permettant le calcul de KFRE à l'inscription sur LA ont dû être récupérées individuellement. Le DFGe à l'inscription était disponible pour 67% des patients. L'albuminurie rapportée à la créatininurie (ACR) n'ayant pas été mesurée chez nos patients, l'ACR a été estimé à partir de la protéinurie rapportée à la créatininurie (PCR) comme dans l'étude de validation internationale de KFRE²⁰. Il a été montré que les performances de KFRE-4v étaient aussi discriminantes en utilisant une ACR estimé par rapport à un ACR mesuré⁴⁹. Une PCR a pu être estimée pour 33% des patients et ainsi le risque d'IRT selon

KFRE-4v à l'inscription sur LA a pu être calculé pour 33% de la cohorte. Les analyses sur les performances de KFRE ont donc inclus seulement les patients pour lesquels le risque était calculé (197 sur 590 patients). Les résultats doivent donc être confirmés et affinés sur une population de plus grande taille. Néanmoins, notre étude compte parmi les rares études qui se sont intéressées à l'inscription préemptive sur LA pour une transplantation rénale. Une étude monocentrique prospective américaine a montré que, parmi les facteurs liés à l'évaluation préemptive pour une première transplantation rénale, la durée de suivi néphrologique avait un impact sur l'accès à la transplantation en préemptif⁵⁰. Comme les registres en transplantation (UNOS aux États-Unis, CRISTAL en France) intègrent des données recueillies seulement au moment de la transplantation, la plupart des études sur les facteurs associés à la transplantation préemptive sont rétrospectives et n'intègrent pas de données biologiques antérieures à la transplantation^{4,38,39}. En nous intéressant spécifiquement à des données biologiques à l'inscription sur LA, les données manquantes sont donc plus importantes que dans la plupart des études sur la PKT. L'équation KFRE-8v n'a pu être utilisée que chez 14% des patients et ses performances n'ont pu être étudiées du fait du manque de puissance.

Dans l'interprétation des résultats et dans les seuils proposés, la variabilité de l'estimation du risque d'IRT par KFRE ne doit pas être oubliée, car elle augmente d'autant plus que le DFGe est bas et que l'albuminurie est élevée⁵¹. Il existe aussi une variabilité intra-individuelle selon l'horaire du prélèvement urinaire et une variabilité inter-laboratoires entraînant au maximum une variabilité de 9% du risque estimé. La variabilité est réduite à 4% en cas d'utilisation de la moyenne de mesures répétées de l'ACR et du DFG estimé sur plusieurs jours⁵¹. Dans notre étude, un prélèvement unique réalisé à un horaire non défini a été considéré. Une variabilité importante dans l'estimation du risque d'IRT à 2 ans lors de l'inscription sur LA est donc attendue. Les seuils de risque de 25% et 40% devraient donc être considérés avec une certaine variabilité, 20-45% par exemple. L'ensemble de ces biais seraient, au mieux, contrôlés par la réalisation d'une étude prospective multicentrique, incluant les patients lors de leur inscription sur LA avec réalisation de prélèvements biologiques répétés. Il s'agirait aussi de recueillir exhaustivement les autres facteurs influençant la transplantation rénale préemptive, notamment les traitements médicamenteux en cours, la durée de suivi pré-transplantation, le niveau socio-culturel et le type d'assurance maladie, répertoriés dans d'autres études^{2,50}. Cela pourrait être facilité en France du fait de la collecte obligatoire des données (dont la protéinurie) dans le cadre du forfait MRC en cours de mise en place ou en cas d'implémentation d'un dossier MRC stade 4-stade 5 par l'ABM. Une étude prospective canadienne est en cours afin d'évaluer l'utilisation de KFRE dans l'amélioration du parcours de soins des patients insuffisants rénaux chroniques⁵².

Concernant les bénéfices de la transplantation rénale préemptive, notre étude ne met pas en évidence d'avantage de survie patient-greffon de la transplantation préemptive, possiblement par manque de puissance. Une étude française récente sur 22 000 patients a montré que les patients ayant reçu une transplantation rénale préemptive présentaient une meilleure survie patient-greffon que ceux transplantés après une période de dialyse, y compris dans le sous-groupe de patients inscrits préemptivement sur LA⁶. Les études américaines, réalisées dans le début des années 2000, ont montré que la durée de dialyse prétransplantation avait un impact négatif sur la survie post transplantation, le retard à la reprise de fonction et l'incidence des rejets^{4,53,54}. Une durée de dialyse prétransplantation inférieure à 1 an ne serait cependant pas

délétère⁵⁵. L'avantage de survie patient-greffon en cas de transplantation rénale préemptive, notamment chez les patients ayant reçu un greffon d'un donneur décédé, est discuté^{5,56}. L'amélioration des techniques de dialyse au cours des dernières décennies pourrait gommer cet avantage de la transplantation rénale préemptive, cependant l'intérêt en terme la qualité de vie du patient et le moindre coût qui sont associés à la transplantation préemptive persistent⁷. En conclusion, sur les données de cette étude, l'équation KFRE pourrait être utilisée afin d'optimiser le moment d'inscription sur LA en vue d'une première transplantation rénale préemptive. Reproductible, objective et facilement implémentable en pratique clinique et dans les systèmes informatiques, l'équation KFRE pourrait faciliter la prise de décision d'inscription préemptive des patients sur LA. Un risque minimum d'IRT à 2 ans selon KFRE-4v de 20-25% pourrait être utilisé, afin d'éviter les transplantations rénales avec une FRR élevée. Un risque inférieur à 40% pourrait être en faveur de la réalisation de la transplantation en préemptif, permettant de rassurer le patient et d'éviter la création inutile d'un abord vasculaire, notamment pour les greffons provenant d'un DVA ou provenant d'un donneur décédé avec un receveur de groupe sanguin A. Dans ces deux sous-groupes de patients, l'équation KFRE avait les meilleures performances prédictives, car la réalisation de la transplantation en préemptif semblait principalement liée à la vitesse d'évolution vers l'IRT. En cas de risque d'IRT à 2 ans supérieur à 40% selon KFRE lors de l'inscription préemptive, comme il s'agit du même seuil suggéré par Tangri *et al*²⁵, le néphrologue devrait envisager la création d'un abord vasculaire. L'efficacité de la transplantation rénale préemptive pourrait donc être améliorée grâce à l'utilisation de KFRE. Cette hypothèse et les seuils proposés doivent être confirmés par la réalisation d'une étude multicentrique prospective de plus forte puissance, nécessitant l'aide de l'ABM en France. L'équation KFRE ayant été récemment validée chez les transplantés^{57,58} et chez les enfants⁵⁹, son intérêt dans la prédiction des transplantations rénales pédiatriques préemptives et les re-transplantations préemptives devrait être étudié.

BIBLIOGRAPHIE

1. Mange KC, Joffe MM, Feldman HI. Dialysis prior to living donor kidney transplantation and rates of acute rejection. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(1):172–177.
2. King KL, Husain SA, Zhezhen Jin, Brennan C, Mohan S. Trends in disparities in preemptive kidney transplantation in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14(10):1500-1511.
3. Cosio FG, Alamir A, Yim S, Pesavento TE, Falkenhain ME, Henry ML et al. Patient survival after renal transplantation: I. The impact of dialysis pre-transplant. *Kidney Int*. 1998;53(3):767–772.
4. Kasiske BL, Snyder JJ, Matas AJ E, Ellison MD, Gill JS, Kausz AT. Preemptive kidney transplantation: the advantage and the advantaged. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(5):1358-1364.
5. Kessler M, Ladriere M, Giral M, Soullillou JP, Legendre C, Martinez F et al. Does preemptive kidney transplantation with a deceased donor improve outcomes ? Results from a French transplant network. *Transpl Int*. 2011;24(3):266-275.
6. 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*. 2019;34(3):538-545.
7. Laupacis A, Keown P, Pus N, Krueger H, Ferguson B, Wong C et al. A study of the quality of life and costutility of renal transplantation. *Kidney Int* 1996;50(1):235–24.
8. Abramowicz D, Hazzan M, Maggiore U, Peruzzi L, Cochat P, Oberbauer R et al. Does preemptive transplantation versus post start of dialysis transplantation with a kidney from a living donor improve outcomes after transplantation? A systematic literature review and position statement by the Descartes Working Group and ERBP. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(5):691–697.
9. Akkina SK, Connaire JJ, Snyder JJ, Matas AJ, Kasiske BL. Earlier is not necessarily better in preemptive kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2008;8(10):2071–2076.
10. Rapport d'activité 2018 de l'agence de la biomédecine. Disponible sur : <https://rams.agence-biomedecine.fr>. Internet communication
11. Haute Autorité de Santé. Transplantation rénale - Accès à la liste d'attente nationale. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2015. https://www.has-sante.fr/jcms/c_1751188/fr/transplantation-renale-acces-a-la-liste-d-attente-nationale
12. Kessler M, Büchler M, Durand D, Kolko-Labadens A, Lefrançois G, Menoyo V, et al. Quand faut-il inscrire un patient sur la liste d'attente de transplantation rénale? *Nephrol Ther*. 2008;4(3):155-9.
13. Hunsicker LG, Adler S, Caggiula A, England BK, Greene T, Kusek JW et al. Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int*. 1997;51(6):1908–1919.
14. Hallan SI, Ritz E, Lydersen S, Romundstad S, Kvenild K, Orth SR. Combining GFR and albuminuria to classify CKD improves prediction of ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(5):1069–1077.
15. Levin A, Djurdjev O, Beaulieu M, Er L. Variability and risk factors for kidney disease progression and death following attainment of stage 4 CKD in a referred cohort. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(4):661-671.
16. Elley CR, Robinson T, Moyes SA, Kenealy T, Collins J, Robinson E et al. Derivation and validation of a Renal Risk Score for people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36:3113-3120.

17. Keane WF, Zhang Z, Lyle PA, Cooper ME, de Zeeuw D, Grunfeld JP et al. Risk scores for predicting outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1(4):761–767.
18. Tangri N, Kitsios GD, Inker LA, Griffith J, Naimark DM, Walker S et al. Risk prediction models for patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med*. 2013;158(8):596-603.
19. Tangri N, Stevens LA, Griffith J, Tighiouart H, Djurdjev O, Naimark D et al. A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure. *JAMA* 2011; 305(15):1553-1559.
20. Tangri N, Grams ME, Levey AS, Coresh J, Appel LJ, Astor BC et al. Multinational assessment of accuracy of equations for predicting risk of kidney failure: a meta-analysis. *J Am Med Assoc*. 2016;315(2):164–174.
21. Marks A, Fluck N, Prescott GJ, Robertson L, Simpson WG, Smith WC et al. Looking to the future: predicting renal replacement outcomes in a large community cohort with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(9):1507-1517.
22. Wang Y, Nguyen FNHL, Allen JC, Lew JQL, Tan NC, Jafar TH. Validation of the kidney failure risk equation for end-stage kidney disease in Southeast Asia. *BMC Nephrol* 2019;20:451. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1643-0>
23. Peeters MJ, van Zuilen AD, van den Brand JA, Bots ML, Blankestijn PJ, Wetzels JFM. Validation of the kidney failure risk equation in European CKD patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(7):1773-1779.
24. Lerner B, Desrochers S, Tangri N. Risk prediction models in CKD. *Semin Nephrol*. 2017;37(2):144–150.
25. Tangri N, Ferguson T, Komenda P. Pro: Risk scores for chronic kidney disease progression are robust, powerful and ready for implementation. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(5):748-751.
26. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604–612.
27. Tynkevich E, Flamant M, Haymann JP, Metzger M, Thervet E, Boffa JJ et al. Decrease in urinary creatinine excretion in early stage chronic kidney disease. *PLoS One* [internet]. 2014;9(11):e111949. <https://doi:10.1371/journal.pone.0111949>
28. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna Austria, 2018. <https://www.R-project.org>
29. Sing T, Sander O, Beerenwinkel N, Lengauer T. ROCr: visualizing classifier performance in R. *Bioinformatics* 2005;21(20), 7881. <http://rocr.bioinf.mpi-sb.mpg.de>.
30. Therneau TM, Grambsch PM (2000). *Modeling Survival Data: Extending the Cox Model*. Springer, New York. ISBN 0-387-98784-3.
31. Goksuluk D, Korkmaz S, Zararsiz G, Karaagaoglu AE. easyROC: An Interactive Web-tool for ROC Curve Analysis Using R Language Environment. *The R Journal* 2016;8(2):213-230.
32. Major RW, Shepherd D, Medcalf JF, Xu G, Gray LJ, Brunskill NJ. The Kidney Failure Risk Equation for prediction of end stage renal disease in UK primary care: An external validation and clinical impact projection cohort study. *PLoS Med* [internet]. 2019;16(11):e1002955. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002955>
33. Wojciechowski P, Tangri N, Rigatto C, Komenda P. Risk prediction in CKD: the rational alignment of health care resources in CKD 4/5 care. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2016;23(4): 227–230.
34. Potok OA, Nguyen HA, Abdelmalek JA, Beben T, Woodell TB, Rifkin DE. Patients, ‘nephrologists’, and predicted estimations of ESKD risk compared with 2-year incidence of ESKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(2):206-212.

35. Halbesma N, Kuiken DS, Brantsma AH, Bakker SJL, Wetzels JFM, De Zeeuw D et al. Macroalbuminuria is a better risk marker than low estimated GFR to identify individuals at risk for accelerated GFR loss in population screening. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(9):2582–2590.
36. Boucquemont J, Loubère L, Metzger M, Combe C, Stengel B, Leffondre K. Identifying subgroups of renal function trajectories. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;32:ii185–ii193.
37. Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS et al. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney Int.* 2011;80(1):93-104.
38. Grams ME, Massie AB, Coresh J, Segev DL. Trends in the timing of pre-emptive kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(9):1615–1620.
39. Jay CL, Dean PG, Helmick RA, Stegall MD. Reassessing preemptive kidney transplantation in the United States: Are we making progress ? *Transplantation.* 2016;100(5):1120-1127.
40. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1):1–150.
41. Remuzzi A, Mazerska M, Gephardt GN, Novick AC, Brenner BM, Remuzzi G. Three-dimensional analysis of glomerular morphology in patients with subtotal nephrectomy. *Kidney Int.* 1995;48(1):155-162.
42. Hsu C, McCulloch CE, Darbinian J, Go AS, Iribarren C. Elevated blood pressure and risk of end-stage renal disease in subjects without baseline kidney disease. *Arch Intern Med.* 2005;165(8):923-928.
43. Yun HR, Kim H, Park JT, Chang TI, Yoo TH, Kang SW, et al. Obesity, Metabolic Abnormality, and Progression of CKD. *Am J Kidney Dis.* 2018;72(3):400-410.
44. Cooper BA, Branley P, Bulfone L, Collins JF, Craig JC, Fraenkel MB et al. A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *N Engl J Med.* 2010;363(7):609-19.
45. Riffaut N, Lobbedez T, Hazzan M, Bertrand D, Westeel PF, Launoy G et al. Access to preemptive registration on the waiting list for renal transplantation: a hierarchical modeling approach. *Transpl Int.* 2015;28(9):1066-1073.
46. Agence de la Biomédecine. Rapport annuel 2018. Réseau épidémiologie et information en néphrologie - REIN. Saint-Denis: Agence de la Biomédecine; 2018. https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_rein_2018_v2.pdf
47. Hallan SI, Rifkin DE, Potok OA, Ratz R, Langlo KA, Bansal N et al. Implementing the European Renal Best Practice Guidelines suggests that prediction equations work well to differentiate risk of end-stage renal disease vs. death in older patients with low estimated glomerular filtration rate. *Kidney Int.* 2019;96(3):728–737.
48. Bansal N, Katz R, De Boer IH, Peralta CD, Fried LF, Siscovick DS et al. Development and Validation of a Model to Predict 5-Year Risk of Death without ESRD among Older Adults with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(3):363-371.
49. Sumida K, Nadkarni GN, Grams ME, Sang Y, Ballew SH, Coresh J et al. Conversion of Urine Protein-Creatinine Ratio or Urine Dipstick Protein to Urine Albumin-Creatinine Ratio for Use in Chronic Kidney Disease Screening and Prognosis: An Individual Participant-Based Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2020;173(6):426-435.
50. Weng FL, Mange KC. A comparison of persons who present for preemptive and nonpreemptive kidney transplantation. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(5):1050–1057.
51. McCudden C, Akbari A, White CA, Biyani M, Hiremath S, Brown PA et al. Individual patient variability with the application of the kidney failure risk equation in advanced chronic

kidney disease. PLoS One [internet]. 2018;13(6):e0198456.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198456>

52. Harasemiw O, Drummond N, Singer A, Bello A, Komenda P, Rigatto C et al. Integrating risk-based care for patients with chronic kidney disease in the community: study protocol for a cluster randomized trial. *Can J Kidney Health Dis.* 2019;6:1-9.
53. Mange KC, Joffe MM, Feldman HI. Effect of the use or nonuse of long-term dialysis on the subsequent survival of renal transplants from living donors. *N Engl J Med.* 2001;344(10):726–731.
54. Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes: A paired donor kidney analysis. *Transplantation.* 2002;74(10):1377–1381.
55. Grams ME, Chen BP, Coresh J, Segev DL. Preemptive deceased donor kidney transplantation: considerations of equity and utility. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(4):575-82.
56. Foucher Y, Le Borgne F, Legendre C, Morelon E, Buron F, Girerd S et al. Lack of impact of pre-emptive deceased-donor kidney transplantation on graft outcomes: a propensity score-based study. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(5):886-891.
57. Akbari S, Knoll G, White CA, Kumar T, Fairhead T, Akbari A. Accuracy of Kidney Failure Risk Equation in Transplant Recipients. *Kidney Int Rep.* 2019;4(9):1334-1337.
58. Tangri N, Ferguson TW, Wiebe C, Eng F, Nash M, Astor BC et al. Validation of the Kidney Failure Risk Equation in Kidney Transplant Recipients. *Can J Kidney Health Dis.* 2020;7:2054358120922627. doi:10.1177/2054358120922627
59. Winnicki E, McCulloch CE, Mitsnefes MM, Furth SL, Warady BA, Ku E. Use of the Kidney Failure Risk Equation to determine the risk of progression to end-stage renal disease in children with chronic kidney disease. *JAMA Pediatr.* 2018;172(2):174-180.

ANNEXES

Tableau ST1. Caractéristiques des patients inscrits en préemptif et transplantés en préemptif (PKT) comparés à ceux inscrits en préemptif et transplantés après une période de dialyse (NPKT), pour lesquels le risque d'IRT à 2 ans par l'équation KFRE 4 variables a pu être calculé.

	PKT (n=110)		NPKT (n=87)		p-value
Caractéristiques du receveur					
Age (années)	110	53 [42.2, 65.0]	87	58 [45, 67]	0.15
Sexe masculin	110	62 (56.4)	87	51 (58.6)	0.86
IMC (kg/m ²)	110	23.4 [20.3, 26.4]	87	26 [22.4, 29.4]	<0.01
Type de néphropathie	110		87		
Glomérulaire		21 (19.1)		23 (26.4)	0.29
Vasculaire		9 (8.2)		15 (17.2)	0.09
Diabétique		5 (4.5)		7 (8.0)	0.47
Polykystose rénale autosomique dominante		27 (24.5)		15 (17.2)	0.29
Tubulo-interstitielle		44 (40.0)		21 (24.1)	0.03
Indéterminée		4 (3.6)		6 (6.9)	0.48
Epuration extra-rénale pré transplantation	110	0 (0)	87	87 (100)	
Hémodialyse				64 (73.6)	
Durée de dialyse pré-transplantation (jours)				307 [127.5, 607.0]	
Démarrage en urgence de la dialyse			81	3 (3.7)	
Délai entre l'inscription sur LA et la transplantation (jours)	110	295 [134, 544]	87	651 [374, 1102]	<0.01
< 6 mois		37 (33.6)		6 (6.9)	<0.01
> 12 mois		44 (40.0)		66 (75.9)	<0.01
Délai entre l'inscription sur LA et traitement de suppléance de l'IRT (jours)	110	295 [134, 544]	87	252 [127, 547]	0.57
< 6 mois		37 (33.6)		30 (34.5)	1.0
> 12 mois		44 (40.0)		35 (40.2)	1.0
Transplantation antérieure non rénale	110	8 (7.3)	87	8 (9.2)	0.82
Diabète	110	18 (16.4)	87	16 (18.4)	0.85
HTA	110	17 (15.5)	87	5 (5.7)	0.06
Antécédent vasculaire	110	21 (19.1)	87	24 (27.6)	0.22
Antécédent cardiaque	110	23 (20.9)	87	23 (26.4)	0.46
Antécédent de cancer*	110	7 (6.4)	87	14 (16.1)	0.05
Antécédent de néphrectomie (uni ou bilatérale)	110	5 (4.5)	87	8 (9.2)	0.31
Antécédent psychiatrique	110	6 (5.5)	87	5 (5.7)	1.0
Groupe sanguin du receveur	110		87		0.08
A		60 (54.5)		32 (36.8)	
AB		3 (2.7)		5 (5.7)	
B		6 (5.5)		8 (9.2)	
O		41 (37.3)		42 (48.3)	
Transplantation ABO incompatible	110	6 (5.5)	87	3 (3.4)	0.74
Immunisation					

	PKT (n=110)		NPKT (n=87)		p-value
Anticorps anti-HLA classe I	103	35 (34.0)	82	21 (25.6)	0.29
Anticorps anti-HLA classe II	103	23 (22.3)	82	23 (28.0)	0.47
DSA	103	7 (7.1)	78	7 (9.0)	0.87
Caractéristiques du donneur					
Différence d'âge donneur-receveur (années)	110	7.5 [3.0, 16.8]	87	5 [2, 10]	0.02
Type de donneur					
Donneur vivant apparenté		41 (37.3)		11 (12.6)	<0.01
Donneur décédé en mort encéphalique		49 (44.5)		65 (74.7)	<0.01
DDAC Maastricht II		6 (5.5)		6 (6.9)	0.90
DDAC Maastricht III		14 (12.7)		5 (5.7)	0.16
Donneur décédé critères élargis	69	31 (44.9)	76	41 (53.9)	0.36
Nombre d'incompatibilités HLA (A-B-DR)					
≤ 2	110	23 (20.9)	87	18 (20.7)	1.0
3-4		58 (52.7)		40 (46.0)	0.43
≥ 5		29 (26.4)		29 (33.3)	0.36
DFGe à la transplantation (ml/min/1,73m²)**					
≥ 20	104	11.5 [8.7, 14.2]			
[15-20)		3 (2.9)			
[10-15)		19 (18.3)			
[0-10)		45 (43.3)			
		37 (35.6)			
À l'inscription sur LA de transplantation					
Age du receveur (années)	110	51 [41, 64]	87	55 [44.0, 64.5]	0.38
DFGe à l'inscription (ml/min/1,73m²)					
≥ 20	110	15.5 [13.1, 18.1]	87	13.1 [10.8, 16.2]	<0.01
[15-20)		15 (13.6)		6 (6.9)	0.20
[10-15)		49 (44.5)		22 (25.3)	<0.01
[0-10)		40 (36.4)		45 (51.7)	0.04
		6 (5.5)		14 (16.1)	0.03
Protéinurie (g/g de créatininurie)	92	1.16 [0.44, 2.14]	73	2 [0.75, 3.26]	<0.01
Protéinurie des 24 heures (g/24h)	18	0.66 [0.33, 1.51]	14	3.89 [1.31, 4.63]	<0.01
Albumine créatinine ratio (mg/g)	110	456 [171, 881]	110	985 [354, 1687]	<0.01
Calcémie (g/dl)	106	9.2 [8.9, 9.5]	81	9 [8.6, 9.5]	0.05
Phosphatémie (g/dl)	102	4.2 [3.7, 4.8]	77	4.4 [4.0, 5.1]	0.02
Bicarbonatémie (mmol/l)	94	22 [20.0, 24.2]	71	22 [19.2, 24.0]	0.76
Albuminémie (g/dl)	56	4.2 [3.9, 4.4]	39	3.73 [3.5, 4.1]	<0.01
Risque d'IRT à 2 ans selon l'équation KFRE					
KFRE 4 variables (%)	110	28.5 [18.9, 47.2]	87	44.9 [30.7, 60.2]	<0.01
KFRE 8 variables (%)	49	25.1 [17.6, 41.5]	31	34.8 [21.9, 58.2]	0.04

Médiane (intervalle interquartile), n(%). *Excepté les cancers hématologiques et cutanés. **Exclusion des patients ayant une transplantation ABO incompatible. DDAC : Donneur décédé en arrêt cardiaque ; DFGe : Débit de Filtration Glomérulaire estimé selon la formule CKD-EPI ; DSA : anticorps dirigés spécifiquement contre le donneur; IMC : indice de masse corporelle ; IRT : insuffisance rénale terminale ; KFRE : Kidney Failure Risk Equation ; LA : liste d'attente.

Tableau ST2. Caractéristiques des patients inscrits en préemptif et transplantés en préemptif (PKT) comparés à ceux transplantés après une période de dialyse (NPKT) ayant reçu un greffon provenant d'un donneur décédé.

	PKT (n=205)		NPKT (n=234)		p-value
Caractéristiques du receveur à la transplantation					
Age (années)	205	59 [47, 68]	234	59 [49, 67]	0.94
Sexe masculin	205	125 (61.0)	234	138 (59.0)	0.74
IMC (kg/m ²)	205	24.5 [22.3, 27.2]	234	26.2 [23.1, 29.6]	< 0.01
Type de néphropathie	205		234		
Glomérulaire		40 (19.5)		38 (16.2)	0.44
Vasculaire		22 (10.7)		27 (11.5)	0.91
Diabétique		14 (6.8)		19 (8.1)	0.74
Polykystose rénale autosomique dominante		64 (31.2)		73 (31.2)	1.0
Tubulo-interstitielle		54 (26.3)		62 (26.5)	1.0
Indéterminée		11 (5.4)		15 (6.4)	0.80
Epuration extra-rénale pré transplantation					
Hémodialyse			234	182 (77.8)	
Durée de dialyse prétransplantation (jours)			234	366 [143.8, 756.2]	
Démarrage en urgence de la dialyse			224	11 (4.9)	
Transplantation antérieure non rénale	205	8 (3.9)	234	10 (4.3)	1.0
Diabète	205	35 (17.1)	234	39 (16.7)	1.0
HTA	205	178 (86.8)	234	225 (96.2)	< 0.01
Antécédent vasculaire	205	43 (21.0)	234	52 (22.2)	0.84
Antécédent cardiaque	205	42 (20.5)	234	57 (24.4)	0.39
Antécédent de cancer *	205	16 (7.8)	234	29 (12.4)	0.16
Antécédent de néphrectomie (uni ou bilatérale)	205	7 (3.4)	234	23 (9.8)	0.01
Antécédent psychiatrique	205	9 (4.4)	234	9 (3.8)	0.96
Groupe sanguin du receveur	205		234		< 0.01
A		117 (57.1)		79 (33.8)	
AB		14 (6.8)		7 (3.0)	
B		18 (8.8)		32 (13.7)	
O		56 (27.3)		116 (49.6)	
Transplantation ABO incompatible	205	0	234	0	
Immunsation					
Anticorps anti-HLA classe I	189	55 (29.1)	216	68 (31.5)	0.68
Anticorps anti-HLA classe II	189	33 (17.5)	212	48 (22.6)	0.24
DSA	170	8 (4.7)	201	17 (8.5)	0.22
Délai entre l'inscription sur LA et la transplantation (jours)	205	248 [122, 510]	234	776 [401, 1260]	< 0.01
< 6 mois		78 (38.0)		14 (6.0)	< 0.01
> 12 mois		74 (36.1)		182 (77.8)	< 0.01
Délai entre l'inscription sur LA et traitement de suppléance de l'IRT (jours)	205	248 [122, 510]	234	250 [117, 437]	0.52
< 6 mois		78 (38.0)		91 (38.9)	0.93
> 12 mois		74 (36.1)		80 (34.2)	0.75
Caractéristiques du donneur					

	PKT (n=205)		NPKT (n=234)		p-value
Différence d'âge donneur-receveur (années)	205	5 [2, 10]	234	5 [2, 8]	0.17
Nombre d'incompatibilités HLA	205		234		
≤ 2		33 (16.1)		38 (16.2)	1.0
3-4		121 (59.0)		134 (57.3)	0.78
≥ 5		51 (24.9)		62 (26.5)	0.78
DFGe à la transplantation (ml/min/1,73m²)	205	11.4 [9.2, 13.8]			
≥ 20		5 (2.4)			
[15-20)		28 (13.7)			
[10-15)		101 (49.3)			
[0-10)		71 (34.6)			
À l'inscription sur LA de transplantation					
Age du receveur (années)	205	57 [46, 67]	234	56 [46, 65]	0.37
DFGe à l'inscription (ml/min/1,73m²)	148	14.5 [12.2, 17.5]	133	12.7 [10.8, 15.5]	<0.01
≥ 20		17 (11.5)		6 (4.5)	0.06
[15-20)		50 (33.8)		32 (24.1)	0.10
[10-15)		64 (43.2)		71 (53.4)	0.11
[0-10)		17 (11.5)		24 (18.0)	0.17
Protéinurie (g/g de créatininurie)	56	0.93 [0.37, 1.73]	62	1.82 [0.62, 3.22]	<0.01
Protéinurie des 24 heures (g/24h)	13	0.87 [0.36, 1.64]	14	3.89 [1.31, 4.63]	0.01
Albumine créatinine ratio urinaire (mg/g)	69	467 [147, 832]	76	958 [309, 1606]	<0.01
Calcémie (g/dl)	144	9.3 [8.8, 9.6]	129	9 [8.7, 9.4]	<0.01
Phosphatémie (g/dl)	136	4.1 [3.7, 4.9]	119	4.4 [3.7, 4.9]	0.24
Bicarbonatémie (mmol/l)	122	22.0 [20.0, 24.8]	104	21.3 [18.9, 23.8]	0.13
Albuminémie (g/dl)	61	4.2 [3.9, 4.5]	72	3.9 [3.6, 4.3]	<0.01
Risque d'IRT à 2 ans selon l'équation KFRE					
KFRE 4 variables (%)	69	26.5 [17.9, 41.3]	76	43.9 [27.2, 59.3]	<0.01
KFRE 8 variables (%)	29	22.8 [12.9, 31.5]	28	34.6 [21.7, 57.7]	<0.01
Evolution post transplantation					
DFGe post transplantation (mL/min/1,73m²)					
A 6 mois	168	41.9 [32.8, 53.4]	195	42.5 [33.4, 57.4]	0.49
A 12 mois	171	43.2 [34.9, 54.4]	197	44.9 [33.1, 57.4]	0.97
A 24 mois	154	43.9 [34.9, 55.9]	159	42.6 [34.5, 57.5]	0.99
A 60 mois	81	44.7 [33.9, 55.6]	64	43.6 [32.0, 54.7]	0.49
Complication post transplantation					
Cardiaque	205	25 (12.2)	234	42 (17.9)	0.12
Vasculaire	205	30 (14.6)	234	21 (9.0)	0.09
Néoplasique	205	40 (19.5)	234	30 (12.8)	0.08
Complication infectieuse					
Infection urinaire	205	50 (24.4)	234	59 (25.2)	0.93
Infection pulmonaire	205	22 (10.7)	234	26 (11.1)	1.0
CMV	205	25 (12.2)	234	23 (9.8)	0.52
BK virus	205	23 (11.2)	234	38 (16.2)	0.17
Rejet	205	26 (12.7)	234	34 (14.5)	0.67
Délai médian de survenue du rejet (jours)	26	113.5 [91, 367]	34	113 [28, 522]	0.79
Type de rejet d'après analyse histologique	26		34		0.03

	PKT (n=205)		NPKT (n=234)		p-value
Rejet borderline		15 (57.7)		8 (24.2)	
Rejet cellulaire		8 (30.8)		10 (30.3)	
Rejet humoral		3 (11.5)		10 (30.3)	
Rejet mixte		0 (0.0)		4 (12.1)	
Absence de rejet		0 (0.0)		1 (3.0)	
Devenir					
Décès	205	26 (12.7)	234	20 (8.5)	0.21
Délai entre transplantation et décès (jours)	26	1223 [593, 1926]	20	605 [34, 1112]	0.04
Décès avec greffon fonctionnel	205	17 (8.3)	234	14 (6.0)	0.45
Échec de greffe	205	20 (9.8)	234	24 (10.3)	0.99
Délai entre transplantation et échec de greffe (jours)	20	324 [129, 1327]	24	542 [3, 1285]	0.48
Perdu de vue (> 2 ans)	205	7 (3.4)	234	8 (3.4)	1.0

Médiane (intervalle interquartile), n(%). *Excepté les cancers hématologiques et cutanés. CMV : cytomégalovirus ; DFGe : Débit de Filtration Glomérulaire estimé ; DSA : anticorps dirigés spécifiquement contre le donneur ; DVA : donneur vivant apparenté ; IMC : indice de masse corporelle ; IRT : insuffisance rénale terminale ; KFRE : Kidney Failure Risk Equation ; LA : liste d'attente.

Tableau ST3. Caractéristiques à la transplantation et évolution post transplantation des patients inscrits en préemptif et transplantés en préemptif (PKT) comparés à ceux transplantés après une période de dialyse (NPKT) ayant reçu un greffon provenant d'un donneur vivant apparenté (DVA).

	PKT (n=111)		NPKT (n=40)		p-value
Caractéristiques du receveur					
Age (années)	111	48 [42, 59]	40	51 [41.8, 62.0]	0.33
Sexe masculin	111	72 (64.9)	40	28 (70.0)	0.69
IMC (kg/m ²)	111	23.7 [21.1, 26.7]	40	24.4 [22.1, 28.2]	0.15
Type de néphropathie					
	111		40		
Glomérulaire		25 (22.5)		12 (30.0)	0.47
Vasculaire		4 (3.6)		6 (15.0)	0.03
Diabétique		0 (0.0)		1 (2.5)	0.59
Polykystose rénale autosomique dominante		37 (33.3)		11 (27.5)	0.63
Tubulo-interstitielle		42 (37.8)		7 (17.5)	0.03
Indéterminée		3 (2.7)		3 (7.5)	0.39
Epuration extra-rénale pré transplantation					
Hémodialyse			40	36 (90.0)	
Durée de dialyse pré-transplantation (jours)			40	139.5 [61.8, 257.5]	
Démarrage en urgence de la dialyse			36	5 (13.9)	
Transplantation antérieure non rénale	111	3 (2.7)	40	0 (0.0)	0.70
Diabète	111	5 (4.5)	40	3 (7.5)	0.75
HTA	111	94 (84.7)	40	38 (95.0)	0.16
Antécédent vasculaire	111	9 (8.1)	40	6 (15.0)	0.35
Antécédent cardiaque	111	15 (13.5)	40	8 (20.0)	0.47
Antécédent de cancer *	111	5 (4.5)	40	3 (7.5)	0.75
Antécédent de néphrectomie (uni ou bilatérale)	111	1 (0.9)	40	6 (15.0)	< 0.01
Antécédent psychiatrique	111	0	40	0	
Groupe sanguin du receveur					
	111		40		0.74
A		45 (40.5)		18 (45.0)	
AB		2 (1.8)		0 (0.0)	
B		9 (8.1)		2 (5.0)	
O		55 (49.5)		20 (50.0)	
Transplantation ABO incompatible	111	17 (15.3)	40	11 (27.5)	0.14
Immunisation					
Anticorps anti-HLA classe I	103	28 (27.2)	34	7 (20.6)	0.59
Anticorps anti-HLA classe II	104	26 (25.0)	34	10 (29.4)	0.78
DSA	102	9 (8.8)	33	3 (9.1)	1.0
Délai entre l'inscription sur LA et la transplantation (jours)					
	111	203 [95.5, 431.5]	40	366 [216.5, 655.8]	< 0.01
< 6 mois		52 (46.8)		9 (22.5)	0.01
> 12 mois		33 (29.7)		20 (50.0)	0.04
Délai entre l'inscription sur LA et traitement de suppléance de l'IRT (jours)					
	111	203 [95.5, 431.5]	40	161.5 [67.2, 337.8]	0.15
< 6 mois		52 (46.8)		20 (50.0)	0.88
> 12 mois		33 (29.7)		10 (25.0)	0.72

		PKT (n=111)		NPKT (n=40)	p-value
Caractéristiques du donneur					
Différence d'âge donneur-receveur (années)	111	4 [2, 15]	40	4 [2.0, 8.2]	0.73
Nombre d'incompatibilités HLA	111		40		
≤ 2		36 (32.4)		17 (42.5)	0.34
3-4		51 (45.9)		13 (32.5)	0.20
≥ 5		24 (21.6)		10 (25.0)	0.83
DFGe à la transplantation (ml/min/1,73m²) **	111	10.7 [8.2, 13.3]			
≥ 20		3 (3.2)			
[15-20)		14 (14.9)			
[10-15)		38 (40.4)			
[0-10)		39 (41.5)			
À l'inscription sur LA de transplantation					
Age du receveur (années)	111	47 [40.5, 57.5]	40	50 [40.5, 60.3]	0.51
DFGe à l'inscription (ml/min/1,73m²)	88	14.2 [11.5, 17.3]	24	10.7 [9.7, 13.8]	<0.01
≥ 20		10 (11.3)		1 (4.2)	0.51
[15-20)		28 (31.8)		4 (16.7)	0.23
[10-15)		43 (48.9)		11 (45.8)	0.97
[0-10)		7 (8.0)		8 (33.3)	<0.01
Protéinurie (g/g de créatininurie)	36	1.22 [0.67, 2.46]	11	2.70 [2.20, 3.75]	0.03
Protéinurie des 24 heures (g/24h)	5	0.53 [0.27, 0.57]	0	-	-
Albumine créatinine ratio (mg/g)	41	441 [234, 1036]	11	1017 [827, 1815]	0.02
Calcémie (g/dl)	83	9.1 [8.8, 9.5]	22	9.0 [8.6, 9.3]	0.10
Phosphatémie (g/dl)	73	4.3 [3.8, 4.9]	19	4.5 [4.2, 5.4]	0.06
Bicarbonatémie (mmol/l)	72	21.0 [19.5, 24.0]	17	20.8 [18.5, 23.0]	0.33
Albuminémie (g/dl)	52	4.1 [3.9, 4.5]	13	4.0 [3.9, 4.2]	0.33
Risque d'IRT à 2 ans selon l'équation KFRE					
KFRE 4 variables (%)	41	31.0 [21.8, 52.7]	11	49.1 [38.2, 76.6]	<0.01
KFRE 8 variables (%)	20	28.8 [23.6, 54.4]	3	52.1 [37.1, 72.4]	0.47
Evolution post transplantation					
DFGe post transplantation (mL/min/1,73m²)					
A 6 mois	95	55.0 [46.2, 63.2]	34	52 [44.6, 65.5]	0.93
A 12 mois	94	57.8 [47.2, 66.1]	34	51.4 [46.1, 69.5]	0.82
A 24 mois	75	57.8 [48.9, 66.1]	32	53.9 [43.6, 70.0]	0.43
A 60 mois	37	54.2 [42.7, 66.2]	15	55.3 [38.7, 72.0]	0.94
Complication post transplantation					
Cardiaque	111	4 (3.6)	40	3 (7.5)	0.57
Vasculaire	111	4 (3.6)	40	6 (15.0)	0.03
Néoplasique	111	8 (7.2)	40	2 (5.0)	0.91
Complication infectieuse					
Infection urinaire	111	23 (20.7)	40	8 (20.0)	1.0
Infection pulmonaire	111	4 (3.6)	40	1 (2.5)	1.0
CMV	111	3 (2.7)	40	1 (2.5)	1.0
BK virus	111	9 (8.1)	40	5 (12.5)	0.62
Rejet	111	10 (9.0)	40	7 (17.5)	0.24
Délai médian de survenue du rejet (jours)	10	84.5 [38.3, 95.0]	7	758 [16.5, 821.5]	0.77

	PKT (n=111)		NPKT (n=40)		p-value
Type de rejet d'après analyse histologique	10		7		0.09
Rejet borderline		6 (60.0)		1 (14.3)	
Rejet cellulaire		4 (40.0)		3 (42.9)	
Rejet humoral		0 (0.0)		1 (14.3)	
Rejet mixte		0 (0.0)		2 (28.6)	
Devenir					
Décès	111	2 (1.8)	40	0 (0.0)	0.96
Décès avec greffon fonctionnel	111	1 (0.9)	40	0 (0.0)	1.0
Échec de greffe	111	5 (4.505)	40	2 (5.0)	1.0
Délai entre transplantation et échec de greffe (jours)	5	1766 [1212, 1777]	2	1499 [1277, 1720]	0.70
Perdu de vue (> 2 ans)	111	5 (4.5)	40	0 (0.0)	0.40

Médiane (intervalle interquartile), n(%). *Excepté les cancers hématologiques et cutanés. **Exclusion des patients ayant une transplantation ABO incompatible. CMV : cytomégalovirus ; DFGe : Débit de Filtration Glomérulaire estimé selon la formule CKD-EPI ; DSA : anticorps dirigés spécifiquement contre le donneur ; IMC : indice de masse corporelle ; IRT : insuffisance rénale terminale ; KFRE : Kidney Failure Risk Equation ; LA : liste d'attente.

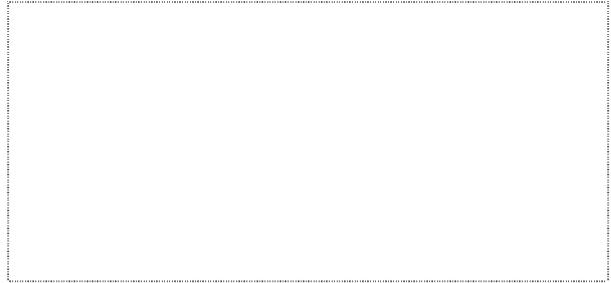
Tableau ST4. Analyse par régression logistique univariée des facteurs prédictifs de la réalisation d'une première transplantation rénale en préemptif chez des patients insuffisants rénaux chroniques inscrits préemptivement sur liste d'attente de transplantation. Une première analyse (colonne de gauche) a été réalisée en intégrant l'ensemble des paramètres cliniques sans inclure les données biologiques (du fait de la proportion de données manquantes), puis une seconde analyse a été réalisée en ajoutant seulement la variable du risque calculé par KFRE 4 variables (colonne de droite).

	Ensemble des patients (n = 590)		Patients ayant une mesure de KFRE disponible (n = 197)	
	OR (IC 95%)	p-value	OR (IC 95%)	p-value
Age du receveur (années)				
< 40	1,31 (0,63-2,73)	0,47	0,44 (0,09-2,03)	0,3
[40 - 50)	0,82 (0,43-1,58)	0,55	0,66 (0,15-2,74)	0,57
[50 - 60) (référence)	-	-	-	-
[60 - 70)	1,36 (0,77-2,41)	0,3	0,65 (0,17-2,53)	0,53
≥ 70	0,8 (0,34-1,84)	0,6	0,47 (0,06-3,57)	0,47
Sexe masculin	0,81 (0,54-1,21)	0,3	0,78 (0,29-2,03)	0,61
IMC du receveur (kg/m²)				
< 18.5	0,53 (0,18-1,44)	0,23	0,56 (0,05-4,47)	0,6
[18.5,25) (référence)	-	-	-	-
[25,30)	1,45 (0,95-2,21)	0,08	5,27 (1,97-15,34)	< 0,01
≥ 30	2,59 (1,43-4,78)	< 0,01	4,79 (0,92-29,12)	0,07
Transplantation antérieure non rénale	2,26 (0,75-7,04)	0,15	8,57 (1,41-59,05)	0,02
Diabète	0,72 (0,34-1,51)	0,39	0,29 (0,06-1,35)	0,12
HTA	3,45 (1,64-7,8)	< 0,01	1,86 (0,42-9,13)	0,42
Antécédent vasculaire	1,18 (0,72-1,93)	0,52	1,13 (0,34-3,76)	0,85
Antécédent cardiaque	1,32 (0,82-2,15)	0,25	0,54 (0,16-1,69)	0,3
Antécédent de cancer *	1,72 (0,89-3,39)	0,11	7,71 (1,8-38,69)	0,01
Antécédent de néphrectomie	5,47 (2,3-14,43)	< 0,01	2,65 (0,49-15,16)	0,26
Antécédent psychiatrique	0,84 (0,29-2,4)	0,74	0,93 (0,14-6,01)	0,94
Type de néphropathie				
Glomérulaire	1,12 (0,68-1,82)	0,66	1,35 (0,41-4,45)	0,62
Vasculaire	1,81 (0,92-3,64)	0,09	6,86 (1,65-32,2)	0,01
Diabétique	1,92 (0,67-5,6)	0,23	5,14 (0,54-53,87)	0,16
Tubulo-interstitielle (dont PKRAD) (référence)	-	-	-	-
Indéterminée	1,94 (0,85-4,55)	0,12	2,28 (0,38-14,51)	0,36
Transplantation ABO incompatible	1,15 (0,44-2,94)	0,77	1,69 (0,17-14,97)	0,64
Age du donneur (années)				
< 40	0,95 (0,47-1,91)	0,89	0,91 (0,24-3,58)	0,89
[40 - 50)	1 (0,52-1,9)	0,99	0,9 (0,2-4,07)	0,89
[50 - 60) (référence)	-	-	-	-
[60 - 70)	0,72 (0,4-1,3)	0,28	1 (0,22-4,36)	1
≥ 70	0,64 (0,29-1,39)	0,26	0,87 (0,13-5,65)	0,88
Différence d'âge donneur-receveur (années)	0,98 (0,95-1,01)	0,18	0,96 (0,9-1,02)	0,17
Sexe masculin donneur	1,1 (0,74-1,64)	0,63	0,98 (0,4-2,37)	0,96
Groupe sanguin receveur				
A (référence)	-	-	-	-

AB	0,67 (0,23-1,81)	0,44	9,74 (1,11-112,45)	0,05
B	1,81 (0,95-3,49)	0,07	7,89 (1,45-47,58)	0,02
O	2,27 (1,5-3,46)	< 0,01	3,63 (1,41-10,08)	0,01
Nombre d'incompatibilités HLA (A-B-DR)				
≤ 2	1,02 (0,62-1,68)	0,94	1,16 (0,36-3,76)	0,8
3-4 (référence)	-	-	-	-
> 4	1,19 (0,74-1,89)	0,47	1,15 (0,42-3,2)	0,78
Type de donneur				
Donneur vivant apparenté (référence)	-	-	-	-
Donneur décédé en mort encéphalique	4,22 (1,64-11,2)	< 0,01	2,82 (0,31-25,77)	0,35
DDAC Maastricht II	1,51 (0,6-3,7)	0,37	1,92 (0,3-12,18)	0,49
DDAC Maastricht III	3,62 (2,11-6,36)	< 0,01	10,32 (2,84-43,98)	< 0,01
Risque d'IRT à 2 ans selon KFRE à l'inscription sur LA (%)				
< 20			0,17 (0,04-0,73)	0,02
[20 - 35)			0,35 (0,09-1,32)	0,13
[35 - 45) (référence)			-	-
[45 - 60)			2,09 (0,5-8,99)	0,31
≥ 60			3,19 (0,74-15,09)	0,13

Odds Ratio (OR) (Intervalle de confiance à 95%). *Excepté les cancers hématologiques et cutanés. DDAC : donneur décédé en arrêt cardiaque ; IMC : indice de masse corporelle ; KFRE : Kidney Failure Risk Equation ; LA : liste d'attente ; PKRAD : polykystose rénale autosomique dominante.

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)



Professeur Gilles BLANCHO

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)



Professeur Maryvonne HOURMANT

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

Titre de Thèse : Est-il possible de prédire le moment optimal d'inscription en préemptif d'un patient sur la liste d'attente pour une première transplantation rénale ?

RÉSUMÉ

En vue de la réalisation d'une transplantation rénale préemptive (PKT), c'est à dire réalisée sans période de dialyse préalable, il est recommandé d'inscrire le patient sur liste d'attente (LA) à partir d'un débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 20 ml/min/1,73m² avec une évolution prévisible vers le traitement de suppléance dans les 18 mois. L'équation "Kidney Failure Risk Equation" (KFRE) permet d'estimer le risque d'insuffisance rénale terminale à 2 ans à partir de paramètres cliniques et biologiques simples. L'objectif de la thèse était d'évaluer l'intérêt de l'utilisation de l'équation KFRE lors de l'inscription préemptive sur LA dans la prédiction de la réalisation de la transplantation en préemptif ou après une période de dialyse.

À partir de la base de données DIVAT, nous avons inclus rétrospectivement 590 patients inscrits sur liste d'attente en préemptif et ayant eu une première transplantation rénale isolée entre 2009 et septembre 2019 au CHU de Nantes. Le risque médian d'IRT à 2 ans estimé par KFRE au moment de l'inscription sur LA était significativement inférieur chez les 316 patients transplantés en préemptif (PKT), comparé à celui des patients transplantés après une période de dialyse (NPKT), respectivement 28,5% et 44,9%. Pour discriminer les patients PKT/NPKT, KFRE avait les meilleures performances diagnostiques, pour un seuil de risque d'IRT de 40% à 2 ans, dans les sous-groupes de receveurs d'un greffon de donneur vivant apparenté (DVA) et chez ceux de groupe sanguin A ayant reçu un greffon d'un donneur décédé. Parmi les patients transplantés en préemptif, un seuil de risque d'IRT inférieur à 25% à l'inscription sur LA permettait d'identifier les patients transplantés avec une fonction rénale résiduelle élevée (DFGe la veille de la transplantation ≥ 15 ml/min/1,73m²). En analyse multivariée, les facteurs indépendamment associés à la transplantation après une période de dialyse étaient, chez le receveur, une obésité, un antécédent de néphrectomie, un groupe sanguin non A et une transplantation à partir d'un donneur décédé. Un risque d'IRT inférieur à 35% selon KFRE était indépendamment associé à une transplantation rénale préemptive. Nous n'avons pas trouvé de différence de survie des patients-greffons, ni de survenue de complications et de rejet entre les groupes PKT et NPKT.

En conclusion, l'équation KFRE pourrait être utilisée afin d'optimiser le moment d'inscription sur LA en vue d'une première transplantation rénale préemptive, notamment chez les patients transplantés à partir d'un DVA ou de groupe sanguin A transplantés à partir d'un donneur décédé. Afin de confirmer les seuils de risque identifiés, une étude prospective multicentrique de plus forte puissance doit être réalisée.

MOTS-CLÉS

Transplantation rénale préemptive, Kidney Risk Failure Equation, Insuffisance Rénale Terminale, prédiction, inscription sur liste d'attente de transplantation