



HAL
open science

Apports des méthodes récentes de modélisation de survie dans le contexte spécifique des patients dialysés

Emmanuel Villar

► **To cite this version:**

Emmanuel Villar. Apports des méthodes récentes de modélisation de survie dans le contexte spécifique des patients dialysés. Sciences du Vivant [q-bio]. Université Claude Bernard - Lyon I, 2007. Français. NNT: . tel-00160433

HAL Id: tel-00160433

<https://theses.hal.science/tel-00160433>

Submitted on 6 Jul 2007

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE

présentée

devant l'UNIVERSITE LYON I - CLAUDE BERNARD

pour l'obtention

du DIPLOME DE DOCTORAT

(arrêté du 7 août 2006)

présentée et soutenue publiquement le 24 mai 2007

par

M. Emmanuel VILLAR

TITRE :

Apport des méthodes récentes de modélisation de survie
dans le contexte spécifique des patients dialysés

Directeur de thèse :

M. le Pr René ECOCHARD

JURY : M. le Pr Luc FRIMAT, Président
M. le Pr Philippe BRUNET
M. le Pr Gabriel CHOUKROUN
M. le Pr René ECOCHARD
M. le Pr Michel LABEEUW
Mme le Dr Bénédicte STENGEL

à Samira,
à Jeanne.

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I

Président de l'Université

Vice-Président du Conseil Scientifique

Vice-Président du Conseil d'Administration

Vice-Président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire

Secrétaire Général

M. le Professeur L. COLLET

M. le Professeur J.F. MORNEX

M. le Professeur R. GARRONE

M. le Professeur G. ANNAT

M. G. GAY

SECTEUR SANTE

Composantes

UFR de Médecine Lyon R.T.H. Laënnec

UFR de Médecine Lyon Grange-Blanche

UFR de Médecine Lyon-Nord

UFR de Médecine Lyon-Sud

UFR d'Odontologie

Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Institut Techniques de Réadaptation

Département de Formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine

Directeur : M. le Professeur D. VITAL-DURAND

Directeur : M. le Professeur X. MARTIN

Directeur : M. le Professeur F. MAUGUIERE

Directeur : M. le Professeur F.N. GILLY

Directeur : M. O. ROBIN

Directeur : M. le Professeur F. LOCHER

Directeur : M. le Professeur MATILLON

Directeur : M. le Professeur P. FARGE

SECTEUR SCIENCES

Composantes

UFR de Physique

UFR de Biologie

UFR de Mécanique

UFR de Génie Electrique et des Procédés

UFR Sciences de la Terre

UFR de Mathématiques

UFR d'Informatique

UFR de Chimie Biochimie

UFR STAPS

Observatoire de Lyon

Institut des Sciences et des Techniques de l'Ingénieur de Lyon

IUT A

IUT B

Institut de Science Financière et d'Assurances

Directeur : M. le Professeur A. HOAREAU

Directeur : M. le Professeur H. PINON

Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID

Directeur : M. le Professeur A. BRIGUET

Directeur : M. le Professeur P. HANTZPERGUE

Directeur : M. le Professeur M. CHAMARIE

Directeur : M. le Professeur M. EGEE

Directeur : Mme. le Professeur H. PARROT

Directeur : M. le Professeur R. MASSARELLI

Directeur : M. le Professeur R. BACON

Directeur : M. le Professeur J. LIETO

Directeur : M. le Professeur M. C. COULET

Directeur : M. le Professeur R. LAMARTINE

Directeur : M. le Professeur J.C. AUGROS

Remerciements :

M. le Pr Luc FRIMAT,

Nous espérons que la discussion entamée à Tours en 2000 se poursuivra encore, ici et ailleurs. Nous vous remercions de votre intérêt, de votre rigueur et de votre expertise dans le domaine de l'Epidémiologie des maladies rénales. Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail.

M. le Pr Philippe BRUNET,

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail et de l'intérêt porté à celui-ci. Votre implication, votre exemple et votre expérience de la prise en charge des patients dialysés ne feront qu'enrichir et progresser ce travail.

M. le Pr Gabriel CHOUKROUN,

Nous connaissons et nous vous remercions de votre implication dans la recherche scientifique en Néphrologie. Votre expérience et votre intérêt enrichiront ce travail épidémiologique et biostatistique. Nous vous remercions d'avoir accepté de le juger.

M. le Pr René ECOCHARD,

Nous souhaitons vous dire l'intérêt et le plaisir de travailler avec vous. Nous vous remercions de nous avoir fait confiance et d'avoir dirigé ce travail qui en appelle d'autres. Nous espérons que nous saurons transmettre votre enseignement.

M. le Pr Michel LABEEUW,

Nous vous remercions de nous avoir encouragé, soutenu et accompagné à la fois dans le domaine clinique et dans le domaine scientifique. Nous vous remercions de cette interaction toujours pertinente et enrichissante, et de votre intérêt pour l'Epidémiologie et les Biostatistiques.

Mme le Dr Bénédicte STENGEL,

Nous vous remercions de votre expertise et de l'exemple que vous donnez dans le domaine de l'Epidémiologie des maladies rénales, à la fois source d'intérêts et de nouvelles questions. Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail.

Remerciements :

Cette Thèse leur est dédiée, et des antipodes, elles nous écoutent. Nous n'avons qu'une hâte, les rejoindre et continuer l'aventure.

Ce travail n'existerait pas sans le soutien de ma grande famille qui ne cesse de s'agrandir de tout côté. Nous saluons nos aînés et souhaitons à toutes et à tous le bon vent que nous y avons trouvé.

Un grand merci à Mamina pour l'aide technique transcontinental et à Papinou. Inutile de dire que ce travail n'existerait pas sans vous.

Nous tenons à remercier l'ensemble de l'équipe médicale du Service de Néphrologie du Centre Hospitalier Lyon Sud pour sa confiance. Ce travail est aussi le fruit d'une réflexion collective formelle et informelle sur les soins apportés aux patients. Nous saluons ici aussi nos aînés et souhaitons aux plus jeunes de trouver la même envie.

Un grand merci à Laurent REMONTET pour sa disponibilité et sa compétence.

Un clin d'œil au Dr Cécile COUCHOUD et au Dr Olivier MORANNE, dans l'attente de retravailler avec eux.

Nous souhaitons également remercier le Dr Stephen McDONALD pour son accueil, le Dr Sean CHANG pour son aide précieuse, et l'ensemble de l'équipe de l'ANZDATA Registry à Adélaïde en Australie.

Nous tenons enfin à remercier toutes celles et tous ceux qui ont recueilli les données utilisées dans ce travail, notamment les médecins Néphrologues des centres de dialyse de Rhône – Alpes et de Lorraine, les personnels des registres de l'Association Régionale des Néphrologues de Rhône – Alpes, du réseau NEPHROLOR, et du registre REIN.

Apports des méthodes récentes de modélisation de survie dans le contexte spécifique des patients dialysés

1. Préambule	8
2. L'insuffisance rénale terminale et les techniques de suppléance de la fonction rénale	9
3. Problématique	11
3.1 Thème d'étude clinique : comparaison de la survie en dialyse péritonéale et en hémodialyse, et prise en compte de la technique d'épuration extra-rénale dans les études de survie des patients dialysés	
3.2 Limites des méthodes statistiques d'utilisation courante	
4. Cohortes étudiées	15
4.1 Cohorte : définition	
4.2 Lyon Sud	
4.3 REIN Rhône-Alpes	
4.4 REIN Lorraine	
5. Méthodes épidémiologiques et biostatistiques : application à l'analyse de survie en dialyse	18
5.1 Survie	
5.2 Méthode d'estimation de la survie : méthode de Kaplan Meier	
5.3 Risque instantané de mortalité	
5.4 Patients incidents	
5.5 Modèle de Cox	
5.6 Tester la proportionnalité des risques relatifs dans le modèle de Cox	
5.7 Ajustement sur l'âge	
5.8 Introduction des covariables dans les modèles de régression	
5.9 Prise en compte des risques non proportionnels	
5.10 Prise en compte des changements de techniques et de la transplantation rénale	
5.11 Score de propension	
5.12 Modèles de survie relative	
6. Mise en œuvre et résultats	43
6.1 Analyse par périodes de temps (modèle de Cox)	
6.2 Analyse en sous-groupes (modèle de Cox)	
6.3 Intérêt du score de propension	
6.4 Intérêt du modèle de survie relative	
6.5 Prise en compte des modalités d'épuration extra-rénale lors de l'analyse de survie de groupes de patients insuffisants rénaux chroniques terminaux traités	
7. Apports de ce travail et perspectives	82
7.1 Modélisation statistique	
7.2 Interprétation clinique : le problème de la causalité	
7.3 L'âge	
7.4 Résultats obtenus et hypothèses pour de nouvelles études	

8. Références bibliographiques	89
9. Publications dans le domaine	96
9.1 Publications en tant que premier auteur	
9.2 Autres publications	
9.3 Congrès, communications orales	
9.4 Congrès, communications affichées	
Publication 1 :	99
Villar E, Remontet L, Labeeuw M, Ecochard R, on behalf of the Association Régionale des Néphrologues de Rhône-Alpes and the French Renal Information and Epidemiology Network registry. Effects of age, sex and diabetes on excess of death in end-stage renal disease population in comparison with general population. <i>J Am Soc Nephrol</i> . Soumis à publication le 25/09/2006. Le manuscrit présenté ici est la version corrigée, soumise le 21/03/2007.	
Publication 2 :	128
Villar E, Boissonnat P, Sebbag L, Hendawy A, Cahen R, Trolliet P, Labeeuw M, Ecochard R, Pouteil-Noble C. Poor outcome in heart transplant patients with end-stage renal failure. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2007 ; doi : 10.1093/ndt/gfl811.	
Publication 3 :	135
Villar E, Rabilloud M, Berthoux P, Vialtel P, Labeeuw M, Pouteil-Noble C. A multicentre study of registration on renal transplantation waiting list of the elderly and patients with type 2 diabetes. <i>Nephrol Dial Transplant</i> . Vol 19 (1) : 207 – 214, 2004.	
Publication 4 :	143
Frimat L, Durand PY, Loos-ayav C, Villar E, Panescu V, Briançon S, Kessler M. Impact of the first dialysis modality on outcomes of patients contraindicated for kidney transplantation. <i>Perit Dial Int</i> . Vol 26 (2) : 231 – 239, 2006.	
Publication 5 :	144
Asnafi V, Rubio MT, Delabesse E, Villar E, Davi F, Damaj G, Irsch I, Dhédin N, Vernant JP, Varet B, Buzyn A, Macintyre E. Prediction of relapse by Day 100 BCR-ABL quantification after allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukaemia. <i>Leukemia</i> . Vol 20 (5) : 793 – 799, 2006.	
Publication 6 :	152
Hendawy A, Pouteil-Noble C, Villar E, Boissonnat P, Sebbag L. Chronic renal failure and end stage renal disease are associated with a high rate of mortality after heart transplantation. <i>Transplant Proceeding</i> . Vol 37 (2) : 1352 – 1354, 2005.	
Annexe 1 : définitions	155
Annexe 2 : caractéristiques des patients selon la modalité de dialyse initiale (hémodialyse et dialyse péritonéale), dans chacune des trois cohortes étudiées.	156

1. PREAMBULE

L'intérêt porté à la fois à la survie des patients dialysés et aux méthodes d'analyse de cette survie nous est apparu lors de la constitution de la cohorte SEGRELYS en 2000. Il s'agit de la cohorte des patients incidents en dialyse entre 1995 et 1998 dans les services de Néphrologie des CHU de Saint Etienne, Grenoble et Lyon Sud. Nous y avons étudié l'accès à liste d'attente de transplantation rénale chez ces patients, en utilisant une analyse multivariée par modèle de Cox [Villar *et col* 2004].

Grâce au registre de l'Association Régionale des Néphrologues de Rhône-Alpes, le suivi longitudinal de ces quelques 549 patients a été possible. C'est en fait à partir de l'étude de cette cohorte que nous avons généré les premières hypothèses concernant l'étude de la survie en dialyse [Villar *et col* 2003, Villar *et col* 2003, Villar *et col* 2005, Villar *et col* 2005], conduisant à la genèse de ce travail.

Cet intérêt est également lié à l'émergence en France d'un courant de recherche en épidémiologie de l'insuffisance rénale chronique, illustré par le registre national REIN (Réseau d'Epidémiologie et d'Information en Néphrologie) [Couchoud *et col* 2006], et les travaux des équipes du Professeur Labeeuw en Rhône-Alpes [Labeeuw *et col* 2004] et des Professeurs Kessler et Frimat en Lorraine [Kessler *et Col* 2003, Frimat *et col* 2006].

Au cours des analyses menées, différentes questions cliniques et biostatistiques se sont posées à nous. La prise en compte de la technique de dialyse nous est apparue comme un problème statistique majeur dans l'analyse de la survie des patients dialysés. Dans cette Thèse, nous avons donc choisis de traiter cette question, selon ses deux composantes : la comparaison de survie en hémodialyse et en dialyse péritonéale, et la prise en compte de la technique de dialyse lors de la comparaison de survie de sous-groupes de patients dialysés. Nous en traiterons la problématique biostatistique. L'objectif à partir de cette problématique est de répondre à différentes questions de méthodologies biostatistiques dans le cadre de la modélisation de la survie des patients insuffisants rénaux chroniques terminaux traités.

Nous inscrivons également ce travail de Thèse dans un cadre plus large de recherche clinique impliquant la conduite d'essais d'intervention, sous couvert d'hypothèses formulées grâce à la recherche épidémiologique. Ce processus implique donc l'analyse la plus rigoureuse possible des données d'observation et c'est l'objet de ce travail.

2. L'INSUFFISANCE RENALE TERMINALE ET LES TECHNIQUES DE SUPPLÉANCE DE LA FONCTION RENALE

L'insuffisance rénale se définit par une diminution de la filtration glomérulaire (DFG). La fonction rénale normale correspond à une filtration glomérulaire de 120 ± 20 mL/min/1.73 m². L'insuffisance rénale est dite chronique lorsque l'altération de la fonction rénale est irréversible, correspondant à la destruction de néphrons fonctionnels, à l'inverse de l'insuffisance rénale aiguë au cours de laquelle une récupération fonctionnelle est possible.

Les différents stades de l'insuffisance rénale chronique ont été définis par l'ANAES en 2002 selon le niveau du débit de filtration glomérulaire [ANAES 2002] :

80 – 60 mL/min/1.73 m ²	: stade 1, maladie rénale chronique avec DFG \geq 60 mL/min
60 – 30 mL/min/1.73 m ²	: stade 2, insuffisance rénale modérée
30 – 15 mL/min/1.73 m ²	: stade 3, insuffisance rénale sévère
< 15 mL/min/1.73 m ²	: stade 4, insuffisance rénale terminale

L'insuffisance rénale terminale est dite traitée lorsque les patients débutent un traitement de suppléance de la fonction rénale (hémodialyse, dialyse péritonéale ou transplantation rénale).

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

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

La transplantation rénale est le seul traitement de suppléance restaurant l'ensemble des fonctions physiologiques rénales : épuration des toxines urémiques, régulation continue de l'homéostasie hydro-électrolytique, rôle endocrine (rénine, érythropoïétine, vitamine D). Elle consiste à greffer un rein en position ectopique (en fosse iliaque, sur les vaisseaux iliaques du receveur) soit d'un donneur en état de mort encéphalique (plus de 90 % des cas en France), soit d'un donneur vivant apparenté. Les receveurs potentiels sont sélectionnés sur des critères médicaux, notamment cardiovasculaires, infectieux et néoplasiques. Ils sont soumis à un traitement immunosuppresseur après la greffe. La principale problématique de la transplantation d'organe solide est la pénurie de greffons, puisque seulement un tiers des patients en attente sont greffés tous les ans [Agence de la Biomédecine 2005].

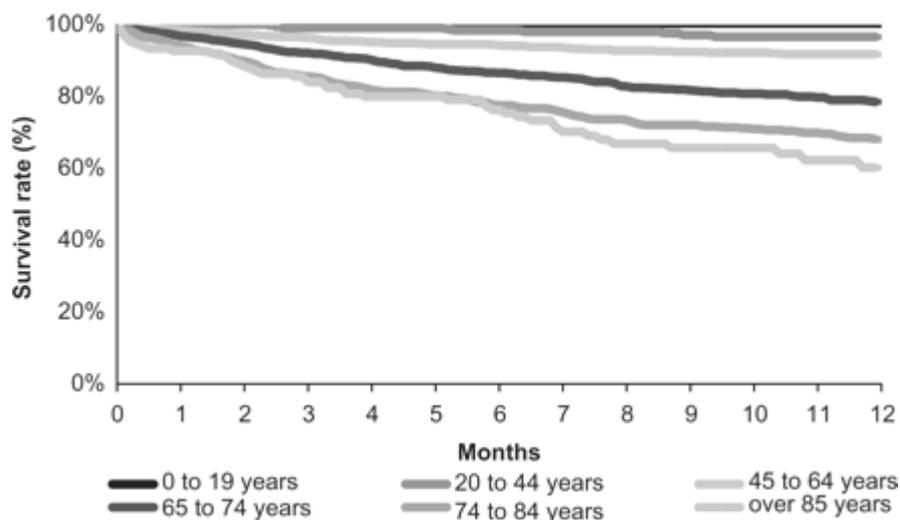
En France, en 2003, plus de 30000 patients étaient traités par dialyse [Macron-Noguès *et col* 2005] et plus de 21000 vivaient avec un greffon rénal fonctionnel [REIN 2003]. Le taux de prévalence en dialyse était donc de 505 par million d'habitants. Le taux de prévalence la transplantation rénale était de 359 par million d'habitants.

Le taux d'incidence en dialyse dans les sept régions incluses en 2003 dans le réseau REIN était de 123 nouveaux patients par million d'habitants, avec des variations des taux d'incidence ajustés sur l'âge de 84 à 155 par million d'habitants selon les régions [Couchoud *et col* 2006]. Comme dans l'ensemble des pays industrialisés [Stengel *et col* 2003, USRDS 2005, ANZDATA 2005], ce taux d'incidence augmente en France puisqu'il était estimé à 62 par million d'habitants en 1992 [Jacobs *et col* 1995].

Sur le plan épidémiologique, les vingt dernières années ont été marquées dans ces pays par une augmentation de l'âge des patients dialysés et de l'incidence des causes vasculaires et diabétiques de l'insuffisance rénale terminale [Couchoud *et col* 2006, Stengel *et col* 2003, USRDS 2005, ANZDATA 2005]. En France, en 2003, l'âge médian à la première dialyse dans les sept régions incluses dans le réseau REIN était 69.6 ans, 22% des patients incidents présentaient une atteinte rénale vasculaire, principalement secondaire à une hypertension artérielle (néphroangiosclérose), et 20 % présentaient une néphropathie diabétique, essentiellement secondaire au diabète de type 2 [Couchoud *et col* 2006]. Dans cette même cohorte, à la première dialyse, 50 % des patients présentent au moins une pathologie cardiovasculaire et 33 % un diabète (92 % de type 2) [Couchoud *et col* 2006]. L'augmentation de l'âge de la population générale, l'épidémie de patients diabétiques dans la population générale, l'amélioration de l'accès aux techniques de suppléance de la fonction rénale et l'amélioration de la prise en charge des pathologies cardiovasculaires, notamment chez les diabétiques, expliquent en partie ces évolutions.

L'autre élément à souligner est que la survie des patients dialysés est relativement médiocre. Le taux de survie à 1 an après première dialyse est de 81 % en France pour l'ensemble de la cohorte des patients incidents en 2003 dans le registre REIN [Couchoud *et col* 2006]. Cette survie dépend évidemment de l'âge des patients (figure 1) et des comorbidités associées.

Figure 1 : Survie à 12 mois des patients incidents en dialyse en 2003 dans les sept régions incluses à cette date dans le registre REIN [Couchoud *et col* 2006].



Enfin le coût des traitements, nécessitant des structures de soins lourds notamment pour la transplantation et l'hémodialyse, est très élevé. En France, le coût du traitement de l'insuffisance rénale terminale représente 2% du budget de l'assurance maladie, soit près de 2 milliards d'euros [ANAES 2002].

3. PROBLEMATIQUE

3.1 Thème d'étude clinique

En l'absence de technique de suppléance de la fonction rénale, les patients insuffisants chroniques terminaux décèdent. C'était le cas dans les pays industrialisés avant l'apparition de l'hémodialyse dans les années 1960. Et c'est encore le cas dans les pays en voie de développement où ces traitements ne sont pas proposés faute de ressources suffisantes.

Ces différents traitements de suppléance ont été mis en œuvre et développés par les néphrologues au cours de l'histoire médicale récente. Le choix de l'une des techniques d'épuration extra-rénale (hémodialyse ou dialyse péritonéale) dépend de critères médicaux (contre-indication à l'une des techniques), mais surtout du choix personnel du patient (lié à son niveau d'information et aux contraintes des techniques notamment) et de l'organisation des soins dans la zone géographique de traitement du patient [Mehrotra *et col* 2005, Goovearts *et col* 2005, Maron *et col* 2005, Jager *et col* 2004, Wuerth *et col* 2002].

Les candidats receveurs à une greffe rénale sont quant à eux sélectionnés en premier lieu sur des critères médicaux [Bayat *et col* 2006, Villar *et col* 2004], mais l'accès à la transplantation rénale est limité essentiellement par la pénurie de greffons disponibles [agence de la Biomédecine 2005, USRDS 2005, ANZDATA 2005].

Pour toutes ces raisons, la méthodologie de l'essai clinique comparatif randomisé ne convient pas dans le contexte de l'insuffisance rénale traitée, en tout cas pour comparer de manière brute ces trois techniques de suppléance de la fonction rénale. Lorsque cette méthodologie a été utilisée aux Pays-Bas pour comparer la survie des patients en hémodialyse et en dialyse péritonéale, plus de 95 % des patients à qui il était proposé de participer a refusé. Seuls 38 patients ont été randomisés et l'étude a été stoppée [Korevaar *et col* 2003]. Les différentes contraintes des deux techniques et la nécessité d'une adhésion du patient à son traitement rendent difficile le choix par tirage au sort du traitement de suppléance de la fonction rénale.

Il est, par ailleurs, difficile de randomiser des patients dans une étude comparant les résultats de la dialyse et de la transplantation rénale.

D'autres questions, concernant les facteurs pronostiques des patients insuffisants rénaux chroniques terminaux traités, ne sont pas accessibles par nature aux essais comparatifs et sont évidemment des questions entrant dans le champ de l'épidémiologie : par exemple, quel est l'impact du diabète sur la survie en dialyse ?

Dès lors, seules les données d'observation permettent de répondre ou tenter de répondre aux questions suivantes [Shlipak *et col* 2005, Port 2000] :

- la comparaison de survie en dialyse péritonéale versus hémodialyse, la comparaison de survie en transplantation versus dialyse,
- l'étude des facteurs pronostiques de décès chez les patients insuffisants rénaux chroniques traités.

Mais leur analyse pose un certain nombre de problèmes statistiques :

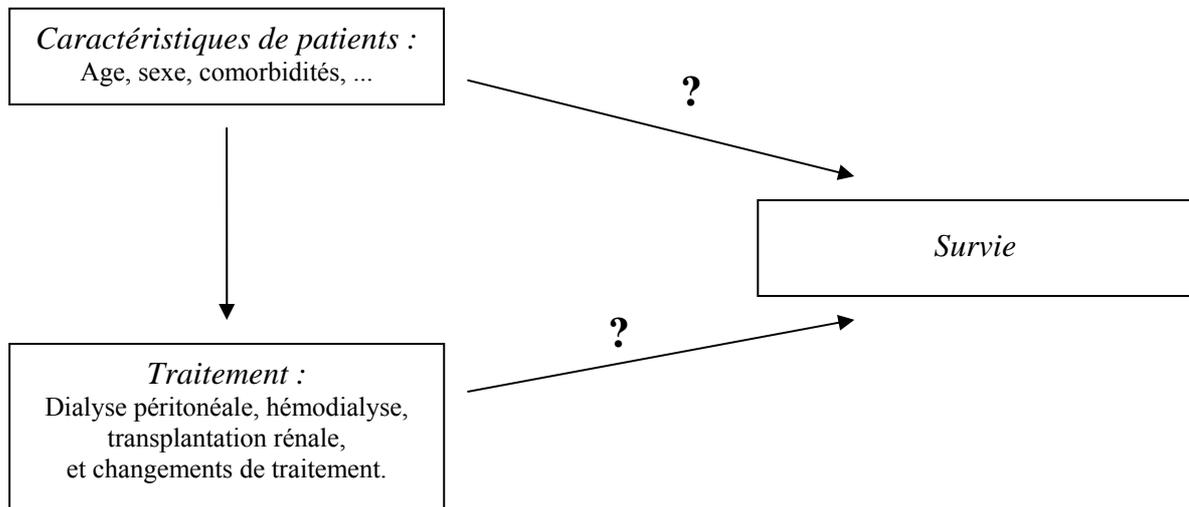
- en premier lieu, il faut réaliser de manière correcte les régressions sur les données observées (comment évaluer l'effet des covariables sur le critère de jugement ?),
- ensuite, il faut résoudre ou tenter de résoudre le problème des variables explicatives non observées,

- enfin, le problème de la causalité entre une variable étudiée et son effet sur le critère de jugement doit être discuté.

Nous avons choisi de développer dans cette Thèse les problèmes de la comparaison de survie en hémodialyse et en dialyse péritonéale et de la prise en compte de la technique d'épuration extra-rénale dans les études de survie des patients dialysés.

En effet, dans le contexte spécifique des patients insuffisants rénaux chronique terminaux traités, les caractéristiques des patients influent sur le choix de la technique de suppléance de la fonction rénale et la survie [Jager *et col* 2004, Miskulin *et col* 2002]. La technique de suppléance de la fonction rénale d'un patient peut varier au cours de la prise en charge. La technique de suppléance de la fonction rénale et ses changements influencent [Wolfe *et col* 1999, McDonald *et col* 2004] ou pourraient influencer [Vonesh *et col* 2006] la survie. Les problèmes que nous avons à résoudre concernant l'analyse de la survie de ces patients sont résumés par la Figure 2.

Figure 2 : interactions entre les caractéristiques des patients, le traitement de suppléance de la fonction rénale et la survie des patients. Les flèches représentent l'effet d'une variable sur une autre. Les points d'interrogation symbolisent les questions posées quant à l'effet d'une variable sur la survie.



Notre première question, la comparaison de survie en hémodialyse versus dialyse péritonéale, certes débattue dans la littérature [Liem *et col* 2007, Vonesh *et col* 2006, Frimat *et col* 2006, Mircescu *et col* 2006, Jaar *et col* 2005], permet de balayer la quasi-totalité des problèmes biostatistiques et de l'interprétation clinique des résultats rencontrés lors de l'analyse de données de survie en dialyse. Notre deuxième question, la prise en compte de la technique d'épuration extra-rénale dans les études de survie des patients dialysés, est véritablement au centre de notre intérêt. Ce travail nous permettra de discuter du problème du référentiel de l'âge et d'introduire l'intérêt des modèles de survie relative dans ce champ de l'épidémiologie rénale. La place du score de propension sera discutée dans ce contexte et mise en perspective avec la problématique des variables instrumentales dont l'objectif est d'estimer des relations causales et non des corrélations statistiques simples [Rubin *et col* 1996, Little *et col* 2000, Frangakis *et col* 2002, Hogan *et col* 2004].

Les données analysées sont issues de trois cohortes de patients dialysés :

- patients incidents en dialyse entre 1995 et 2005 dans le service de Néphrologie du Centre Hospitalier Lyon Sud (539 patients, date de point : 31/12/2005),

- patients incidents en dialyse en Rhône – Alpes entre 1999 et 2003 (registre REIN Rhône – Alpes, 3025 patients, date de point : 31/12/2005),
- patients incidents en dialyse en Lorraine entre 1997 et 2005 (registre REIN Lorraine, 2361 patients, date de point : 31/12/2005).

Les deux premières cohortes nous ont permis d'émettre différentes hypothèses et de les tester. La troisième cohorte nous a permis de confirmer dans une cohorte indépendante les éléments mis en évidence précédemment. Nous remercions les Professeurs Kessler et Frimat, ainsi que leur équipe, d'avoir mis à notre disposition ces données.

3.2 Limites des techniques d'utilisation courante

Les données d'observation peuvent être issues de registres régionaux ou nationaux (USRDS, ANZDATA, registre canadien, registre REIN) [Collins *et col* 1999, Ganesh *et col* 2003, Stack *et col* 2003, Vonesh *et col* 2004, Shaubel *et col* 1998, Heaf *et col* 2002, Frimat *et col* 2006], d'études prospectives de cohortes uni ou multicentriques [Avram *et col* 2003, Thermorshuizen *et col* 2003, Winckelmayer *et col* 2002, Murphy *et col* 2000, van Biesen *et col* 2000, Foley *et col* 1998], ou d'échantillons théoriquement représentatifs (CHOICE [Jaar *et col* 2005], DOPPS [Pisoni *et col* 2004], FSG-ND [Aparicio *et col* 1999]). L'analyse de la littérature permet de cerner un certain nombre de difficultés dans la conduite et l'interprétation des analyses de données d'observation de survie en dialyse. Ces critiques seront spécifiquement développées aux chapitres 5 et 6.

D'une façon générale, la première critique que l'on peut opposer aux analyses publiées, notamment pour la question particulière de la comparaison des résultats des deux techniques de dialyse, est l'absence d'homogénéité des plans d'analyse [Vonesh *et col* 2006]. Le codage du traitement de suppléance de la fonction rénale et de la censure éventuelle lors des changements de techniques, et l'analyse en sous-groupes seront notamment évalués systématiquement dans ce travail.

Nous le montrerons, seules les analyses réalisées dans une cohorte de patients incidents en dialyse (nouveaux patients) permettent d'obtenir des résultats interprétables.

Nous envisagerons la question de l'ajustement sur l'âge, principal facteur confondant des analyses de survie en dialyse [van Manen *et col* 2006].

Certaines variables explicatives ont un effet non constant sur la survie au cours du temps. C'est le cas de la technique de dialyse par exemple. L'analyse du risque instantané de décès et du risque relatif ajusté en fonction du temps (résidus de Schoenfeld) nous permet de modifier le modèle multivarié utilisé pour prendre en compte ces observations.

Enfin, la critique du modèle dominant, la régression de Cox, nous conduira à introduire les modèles de survie relative et leur intérêt [Estève *et col* 1990, Giorgi *et col* 2003, Remontet *et col* 2007]. Utilisés principalement en analyse de survie des pathologies carcinologiques, ils permettent d'estimer la proportion de patients décédant de conséquences directes ou indirectes de la pathologie étudiée, ici l'insuffisance rénale terminale traitée, sans connaître les causes réels de décès.

Ainsi, après avoir présenté les trois cohortes analysées, chacune des notions épidémiologiques et biostatistiques nécessaires à l'analyse de survie en dialyse sera détaillées et l'ensemble de la problématique sera énoncé (Cf. §5). Le cas échéant, nous discuterons les données de la littérature et nous apporterons les solutions que nous avons adoptées (Cf. §5). Le chapitre suivant nous permettra de synthétiser pas à pas ces solutions (Cf. §6).

4. COHORTES ETUDIEES

4.1 Définition du terme cohorte

Une cohorte désigne un ensemble d'individus ayant vécu un même événement au cours d'une même période.

Nous étudierons dans ce travail trois cohortes de patients incidents en dialyse (hémodialyse ou dialyse péritonéale) entre deux dates calendaires et dans une unité de lieu, à l'exclusion des patients ayant bénéficié d'une transplantation rénale préemptive.

Nous montrerons au chapitre §7.4 la nécessité de réaliser les études de survie seulement dans des cohortes de patients incidents.

4.2 Cohorte Lyon-Sud 1995 - 2005

Elle comprend l'ensemble des patients âgés de plus de 18 ans ayant débuté l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale dans le service de Néphrologie du Centre Hospitalier Lyon Sud entre le 1^{er} janvier 1995 et le 31 décembre 2005. Le nombre de patients est 539. La date de point est le 31 décembre 2005.

Les données à l'inclusion comprennent :

- Date de 1^{ère} dialyse,
- Age, sexe,
- Néphropathie initiale,
- Comorbidités à la 1^{ère} dialyse,
- Modalité de dialyse initiale.

Les données de suivi comportent :

- Changement de technique de dialyse avec la date,
- Transplantation rénale avec la date,
- Décès avec la cause et la date.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion à la première dialyse sont résumées dans le tableau 1.

4.3 Cohorte REIN Rhône – Alpes 1999 – 2003

Elle a été constituée de manière prospective grâce au registre de l'Association régionale des Néphrologues de Rhône – Alpes de 1999 à 2001, puis grâce au registre REIN Rhône – Alpes depuis 2002.

Elle comprend l'ensemble des patients âgés de plus de 18 ans domiciliés dans la région Rhône – Alpes et ayant débuté l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale 1^{er} janvier 1999 et le 31 décembre 2003. Le nombre de patients est 3025. La date de point est le 31 décembre 2005.

Les données à l'inclusion comprennent :

- Date de 1^{ère} dialyse,
- Age, sexe,
- Néphropathie initiale,
- Modalité de dialyse initiale.

Les données de comorbidités ne sont pas connues pour la période 1999 – 2001 et elles n'ont pas été incluses dans les analyses pour les années 2002 – 2003.

Les données de suivi comportent :

- Changement de technique de dialyse avec la date,
- Transplantation rénale avec la date,
- Décès avec la cause et la date.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion à la première dialyse sont résumées dans le tableau 1.

4.4 Cohorte REIN Lorraine 1997 – 2005

Elle a été constituée de manière prospective grâce au registre EPIREL de 1997 à 2001, puis grâce au registre REIN Lorraine.

Elle comprend l'ensemble des patients âgés de plus de 18 ans domiciliés dans la région Lorraine et ayant débuté l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale entre le 1^{er} janvier 1997 et le 31 décembre 2005. Elle comprend les 1912 patients non inscrits sur liste d'attente transplantation au cours de la période d'observation. La date de point est le 31 décembre 2005.

Les données à l'inclusion comprennent :

- Date de 1^{ère} dialyse,
- Age, sexe,
- Néphropathie initiale,
- Comorbidités,
- Modalité de dialyse initiale.

Les données de suivi comportent :

- Changement de technique de dialyse avec la date,
- Transplantation rénale avec la date,
- Décès avec la cause et la date.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion à la première dialyse sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients des trois cohortes étudiées. Les définitions des variables sont données dans l'annexe 1.

	Lyon Sud 1995 – 2005		REIN Rhône – Alpes 1999 – 2003		REIN Lorraine 1997 – 2005	
Effectifs	539		3025		1912	
Dates d'inclusion	01/01/1995- 31/12/2005		01/01/1999- 31/12/2003		01/01/1997- 31/12/2005	
Date de point	31/12/2005		31/12/2005		31/12/2005	
Age (moyenne + écart-type, année)	62.8 ± 16.03		64.7 ± 15.5		68.6 ± 12.9	
Age (médiane, année)	65.7		68.1		71.0	
Homme / Femme (sex ratio)	338/201 (1.68)		1892/1133 (1.67)		1095/817 (1.34)	
Néphropathie						
N. vasculaire	125	23.2%	698	23.1%	331	17.3%
N. diabétique	118	21.9%	624	20.6%	367	19.2%
Glomérulonéphrite	78	14.5%	582	19.2%	260	13.6%
Pyélonéphrite, n. interstitielle	55	10.2%	316	10.4%	-	
Polykystose	28	5.2%	215	7.1%	-	
Myélome, chaîne légère, amylose	22	4.1%	101	3.3%	-	
Autres causes connues	34	6.3%	113	3.7%	Autres et non sues	
Cause non sue	79	14.6%	376	12.4%	954	49.9%
Comorbidités						
Diabète de type 1	17	3.1%	ND		Diabète (type ND)	
Diabète de type 2	168	31.2%	ND		728	38.1%
Hypertension artérielle	426	79.0%	ND		ND	
Artériopathie membres inférieurs	110	20.4%	ND		230	12.0%
Coronaropathie	140	26%	ND		296	15.5%
Insuffisance cardiaque	118	21.9%	ND		217	11.3%
Accident cérébrovasculaire	71	13.2%	ND		148	7.7%
Transplantation cardiaque	21	3.9%	ND		ND	
Néoplasie	80	14.8%	ND		ND	
Hépatite B	12	2.2%	ND		ND	
Hépatite C	15	2.8%	ND		ND	
Insuffisance hépatocellulaire	23	4.3%	ND		ND	
Transplantation hépatique	9	1.7%	ND		ND	
Infection VIH	6	1.1%	ND		ND	
Insuffisance respiratoire chronique	36	6.7%	ND		161	8.4%
Modalité de dialyse initiale						
Hémodialyse	361	67.0%	2498	82.6%	1589	83.1%
Dialyse péritonéale	178	33.0%	527	17.4%	323	16.9%
Inscription sur liste d'attente de transplantation rénale	153	28.4%	ND		0	
Transplantation rénale au cours de la période d'observation	115	21.3%	629	20.8%	0	
Survie* (Kaplan-Meier)						
1 an	79.1	75.7 – 82.7	82.2	80.9 – 83.6	73.2	71.3 – 75.2
2 ans	67.5	63.5 – 71.8	71.1	69.5 – 72.7	60.7	58.5 – 63.0
3 ans	58.1	53.8 – 62.8	62.1	60.3 – 63.9	47.9	45.6 – 50.4
4 ans	50.5	46.0 – 55.5	54.5	52.6 – 56.5	39.2	36.8 – 41.8
5 ans	45.8	41.3 – 50.9	48.0	45.9 – 50.2	32.6	30.2 – 35.3

ND : donnée non disponible.

* : patients non censurés aux changements de traitement de suppléance de la fonction rénale (switches hémodialyse – dialyse péritonéale, dialyse péritonéale – hémodialyse et/ou transplantation rénale).

Les caractéristiques des patients selon la modalité de dialyse initiale (hémodialyse et dialyse péritonéale), dans chacune des trois cohortes étudiées, sont détaillées en Annexe 2, page 155.

5. METHODES EPIDEMIOLOGIQUES ET BIOSTATISTIQUES : APPLICATION A L'ANALYSE DE SURVIE EN DIALYSE

L'ensemble des analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel S-PLUS 6.0 Software Professional Release 2 (© 1988 – 2001 Insightful Corp).

Dans chaque analyse, le nom de la cohorte et la date de début d'étude sont indiquées (1^{ère} dialyse, sauf indication contraire).

La date de point pour chaque cohorte est le 31/12/2005.

Le critère de jugement est le décès de toutes causes.

Sauf indication contraire, les patients transplantés rénaux ne sont pas censurés à droite à la date de transplantation et sont suivis soit jusqu'au décès, soit jusqu'à la date de point de l'étude.

5.1 Survie

S'intéresser à la survie des patients, c'est s'intéresser à l'apparition d'un événement, le décès, au cours du temps.

Pour chaque patient il est nécessaire de connaître le temps de suivi et le moment où l'événement s'est produit, dans le cas où il s'est produit.

La fonction de survie est notée $S(t)$ où t est le temps. La variable aléatoire T représente la durée de vie d'un patient. T est toujours supérieur ou égal à 0. $S(t)$ est défini comme la probabilité qu'un individu survive au-delà du temps t , c'est-à-dire qu'il décède après t .

On note donc : $S(t) = P [T > t]$.

La fonction de survie $S(T)$ est une fonction monotone décroissante avec $S(t) = 1$ pour $t = 0$ et $S(t) = 0$ pour $t = \infty$.

5.2 Méthodes d'estimation de la survie : la méthode de Kaplan - Meier

Il est possible d'estimer la survie à partir de données d'observation d'une cohorte de patients dialysés.

En pratique, cela implique de connaître la date de début de suivi (dans notre cas la première dialyse) et la date de fin de suivi.

Cette date de fin de suivi peut correspondre à la date de décès du sujet, et nous connaissons alors la survie de ce sujet. Elle peut également correspondre à la date de fin d'observation si le patient n'est pas décédé, c'est-à-dire soit la date de fin d'étude soit la date à laquelle le patient est perdu de vue dans une étude d'observation. Le temps de survie de ce sujet est dit censuré à droite, et nous n'en connaissons pas la valeur exacte.

Les méthodes non paramétriques (c'est-à-dire qui n'utilisent pas de modèles dans lesquels la distribution des durées de survie est une fonction du temps, exponentielle par exemple) sont la méthode actuarielle [Böhmer *et col* 1912] et la méthode de Kaplan – Meier [Kaplan et Meier 1958]. Elles permettent d'estimer la survie dans le contexte de données censurées à droite.

Ces deux méthodes reposent sur le même principe, découper le temps de participation observé en intervalles de temps et estimer la survie sur cet intervalle de temps. Dans la méthode actuarielle, les intervalles de temps sont fixes (une semaine, un mois ou une année par exemple). Dans la méthode de Kaplan – Meier, les intervalles de temps débutent à l’instant t_i où survient un décès et se termine juste avant le décès suivant. Dans cette méthode, il n’y a pas d’hypothèse formulée concernant la force de mortalité dans les intervalles étudiées, alors qu’elle est supposée constante dans les intervalles définis pour la méthode actuarielle. La méthode de Kaplan - Meier est la plus utilisée dans notre champ d’application et c’est celle que nous décrirons.

Nous nous plaçons donc dans l’intervalle $[t_i , t_{i+1} [$.

d_i correspond au nombre de décès dans l’intervalle $[t_i , t_{i+1} [$.

c_i correspond au nombre de censurés à droite dans l’intervalle $[t_i , t_{i+1} [$.

n_i est le nombre de sujets exposés au risque de décéder juste avant t_i : $n_i = n_{i-1} - d_{i-1} - c_{i-1}$

La probabilité de survie en t_{i+1} sachant que l’on est en vie à t_i est estimé par :

$$S (t_{i+1} | t_i) = (n_i - d_i) / n_i$$

L’estimation de la probabilité de survivre juste après la date t_i correspond au produit des probabilités conditionnelles de survie :

$$S (t_i) = \prod_{j=1}^i S (t_{j+1} | t_j)$$

La table 2 donne un exemple d’estimation de la survie pas à pas par la méthode Kaplan – Meier dans la cohorte Lyon Sud. Les patients sont suivis de la date de 1^{ère} dialyse à la date de décès ou la date de point de l’observation. Les patients transplantés ne sont pas censurés dans cette analyse. Les switches entre modalités ne sont pas pris en compte.

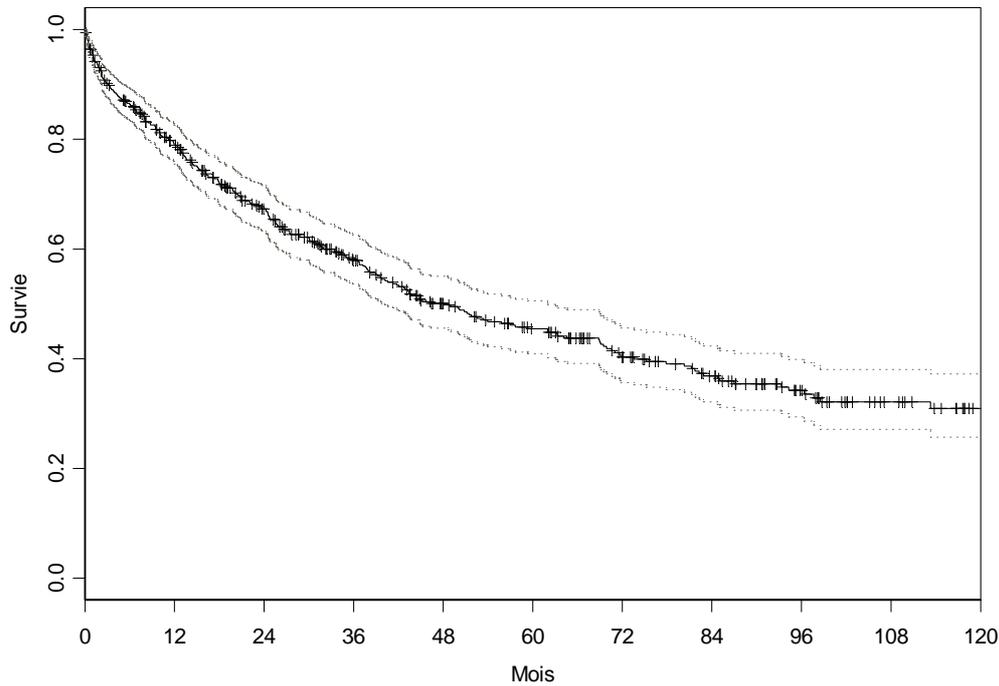
Table 2 : Estimation de le probabilité de survie selon méthode de Kaplan – Meier (Cohorte Lyon Sud 1995 – 2005, au cours du 1^{er} mois après 1^{ère} dialyse).

t_i	n_i	d_i	c_i	$S (t_{i+1} t_i)$	$S (t_i)$
0.00	539	1	0	0.998	0.998
0.03	538	2	2	0.996	0.994
0.19	534	1	0	0.998	0.993
0.23	533	1	1	0.998	0.991
0.26	531	3	1	0.994	0.985
0.29	527	1	0	0.998	0.983
0.32	526	1	0	0.998	0.981
0.39	525	1	0	0.998	0.980
0.46	524	3	0	0.994	0.974
0.49	521	1	0	0.998	0.972
0.52	520	2	0	0.996	0.968
0.55	518	2	3	0.996	0.965
0.92	513	2	0	0.996	0.961
0.95	511	2	0	0.996	0.957
1.01	509	2

$S (t_i)$ est une variable aléatoire dont la variance peut être estimée selon la méthode de Greenwood et permettre de calculer l’intervalle de confiance à 95 % de $S (t_i)$ [Rothman 1978].

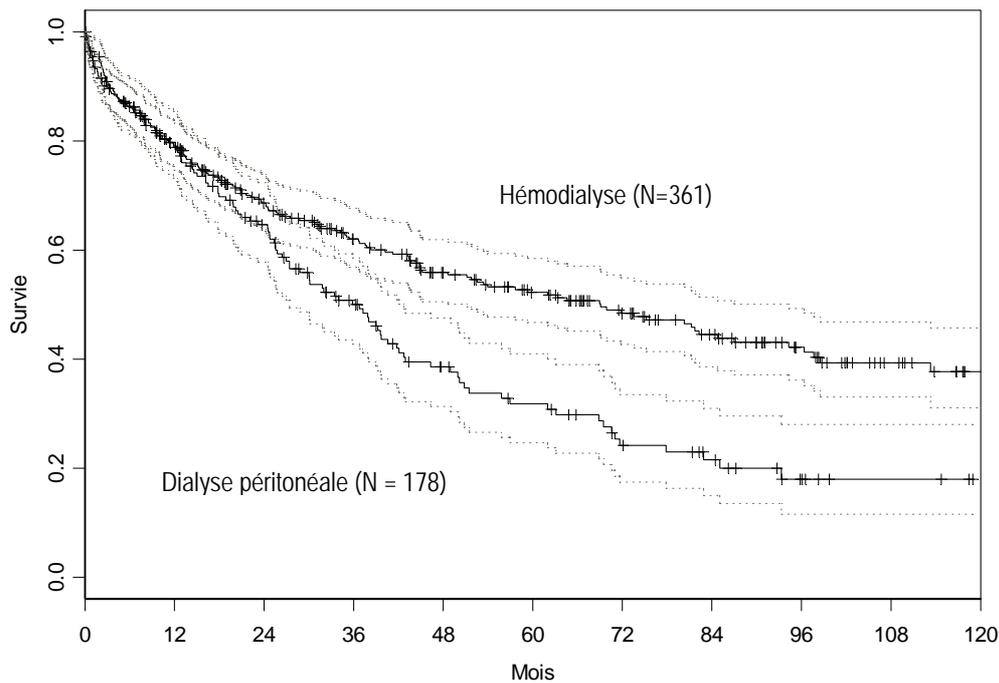
La méthode de Kaplan – Meier permet également de tracer des courbes de survie (Figure 2). En abscisse est placée t_i et en ordonnée $S (t_i)$.

Figure 2 : Courbe de survie de la cohorte Lyon Sud 1995 – 2005 après 1^{ère} dialyse (méthode de Kaplan – Meier). + : patients censurés à droite.



Deux courbes de survie peuvent être comparées de manière brute par la méthode du Log – Rank [Fleming et Harrington 1991]. Il s’agit d’une extension du test du Chi 2 à chaque temps t. La Figure 3 compare la survie brute des patients ayant débuté en hémodialyse et des patients ayant débuté en dialyse péritonéale dans la cohorte Lyon Sud.

Figure 3 : Courbes de survie de la cohorte Lyon Sud 1995 – 2005 après 1^{ère} dialyse (méthode de Kaplan – Meier). Log – Rank test $p = 0.0002$.



5.3 Risque instantané de décès

Le risque instantané de décès au temps t est noté $h(t)$ et est défini par :

$$h(t) = \lim_{dt \rightarrow 0} P [(T < t + dt) | (T \geq t)] / dt$$

Le risque instantané est une probabilité conditionnelle par unité de temps, le numérateur correspondant à la probabilité de décéder juste après le temps t , sachant que le sujet est en vie au temps t .

On montre que $h(t) = \lim_{dt \rightarrow 0} P [(T < t + dt) | (T \geq t)] / dt = -S'(t) / S(t)$

Où $S'(t)$ est la dérivée première de $S(t)$.

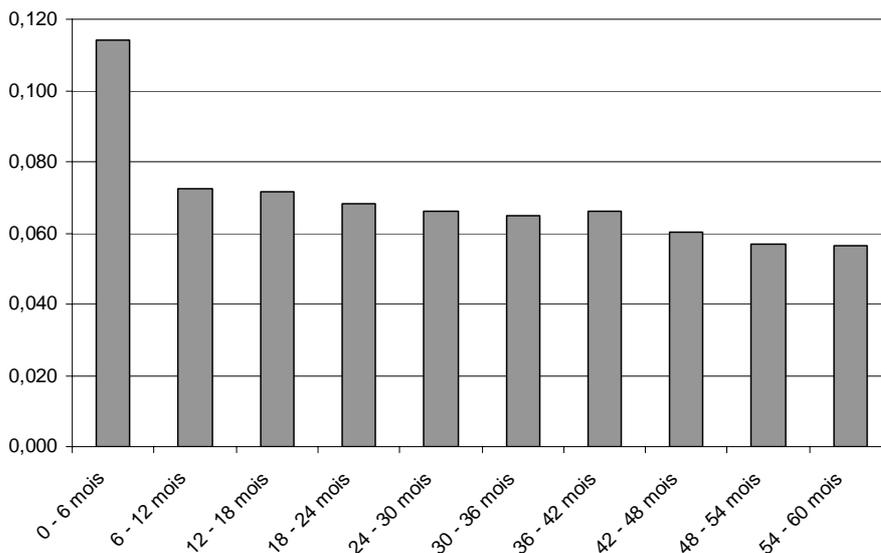
Ainsi, $S(t) = e (- \int h(t) dt)$

Si le risque instantané de décès est constant au cours du temps ($h(t) = \alpha$), alors $S(t) = e (- \alpha t)$, c'est-à-dire que la fonction de survie suit une distribution exponentielle.

La représentation graphique du risque de décès nous permet d'analyser les accélérations et les décélérations de la mortalité des patients dialysés en fonction du temps, ce qui n'est pas visuellement aisé sur les courbes de survie tracés grâce à la méthode de Kaplan – Meier. Cette information permet d'appréhender l'effet du temps passé en dialyse sur la mortalité des patients étudiés.

La Figure 4 décrit l'évolution du risque de décès par périodes de 6 mois après 1^{ère} dialyse dans la cohorte Rhône - Alpes. Les patients sont suivis de la date de 1^{ère} dialyse à la date de décès ou la date de point de l'observation. Les patients transplantés ne sont pas censurés dans cette analyse. Les switches entre modalités ne sont pas pris en compte.

Figure 4 : Risque de décès après 1^{ère} dialyse, par semestre, cohorte Rhône – Alpes 1999 – 2003, n = 3025.

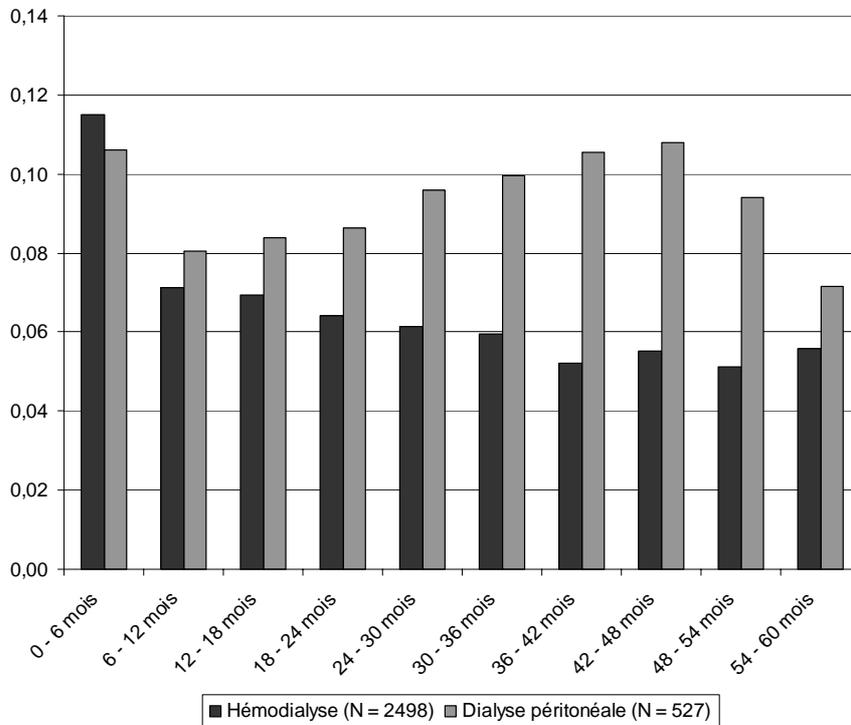


Ce risque de décès n'est pas constant au cours du temps : il est élevé les six premiers mois, puis il baisse progressivement après la 1^{ère} année. Cette évolution qui peut être qualifiée de biphasique correspond à la sélection au cours du temps des patients dont le risque de décès est

faible. Cette courbe était attendue, la surmortalité la première année de dialyse étant décrite dans les registres de patients dialysés [USRDS, REIN].

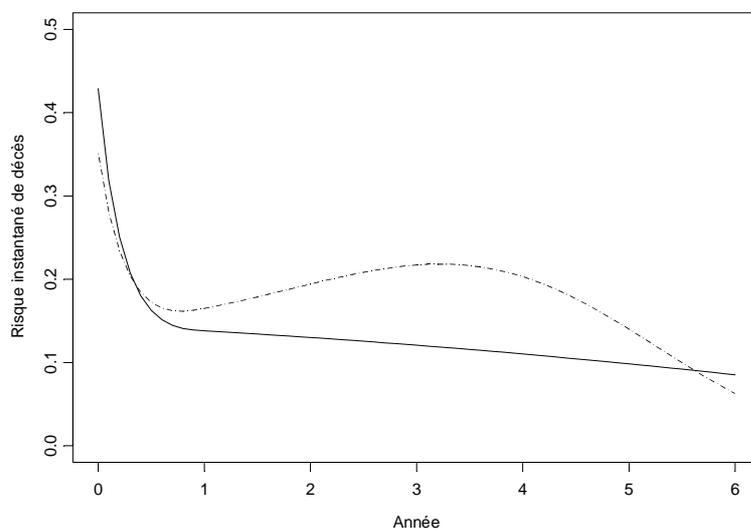
Nous nous sommes alors attaché à étudier le risque de décès chez les patients ayant débuté le traitement de suppléance de la fonction rénale par hémodialyse et dialyse péritonéale (Figure 5, cohorte Rhône – Alpes).

Figure 5 : Risque de décès après 1^{ère} dialyse, cohorte Rhône – Alpes 1999 – 2003, n = 3025, par semestre.



L'utilisation de splines de régression nous permet de modéliser de façon continue le risque instantané de décès en dialyse [Giorgi *et col* 2004, Remontet *et col* 2006] :

Figure 6 : Risque instantané de décès après 1^{ère} dialyse, cohorte Rhône – Alpes, n = 3025, bleu : hémodialyse n = 2498, rouge : dialyse péritonéale n = 527.



L'évolution de la courbe est biphasique pour les patients hémodialysés. Elle est triphasique pour les patients en dialyse péritonéale : décroissance rapide la première année, ascension la 2^{ème} et 3^{ème} année, puis décroissance.

Cette évolution, sans risque élevée la 1^{ère} année chez les patients en dialyse péritonéale, est retrouvée dans la cohorte des patients de Lorraine (Figures 7 et 8).

Figure 7 : Risque de décès après 1^{ère} dialyse, cohorte Lorraine 1997 - 2004 (N = 1912), par année.

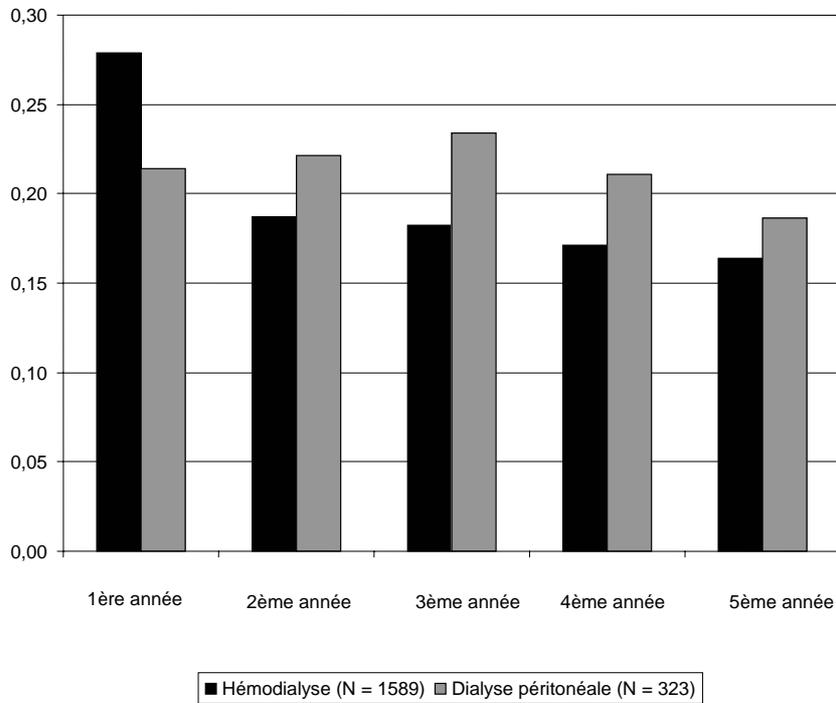
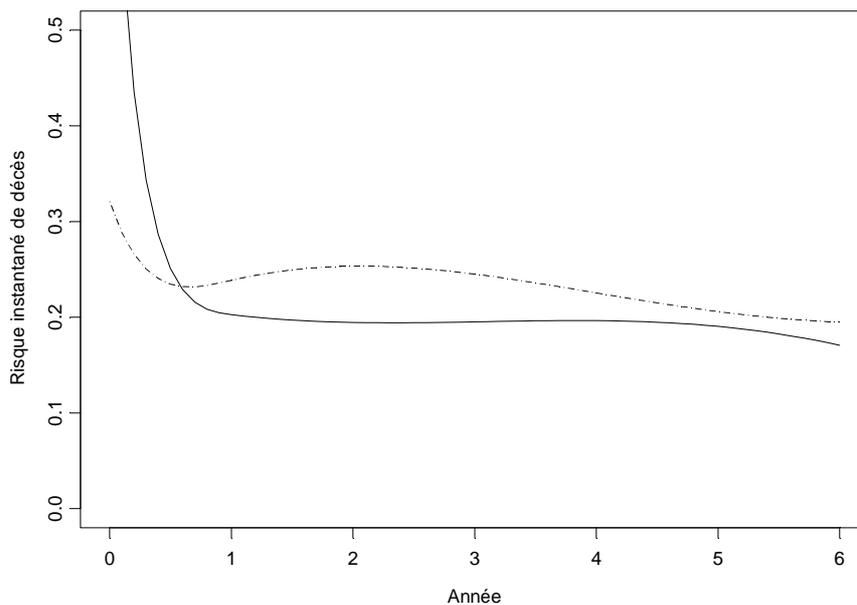


Figure 8 : Risque instantané de décès après 1^{ère} dialyse, cohorte Lorraine 1997 - 2004 (N = 1912), ligne continue : hémodialyse n = 1589, ligne pointillée : dialyse péritonéale n = 323.



Cette évolution différente entre le risque de décès chez les patients hémodialysés et les patients traités par dialyse péritonéale semble donc constante, tout du moins dans des populations dialysées françaises. Ce point sera à vérifier sur les données REIN nationales et sur des cohortes de patients non françaises.

A ce stade de notre travail, l'interprétation de la différence entre ces deux courbes qui ne sont pas ajustées sur les facteurs explicatifs confondants de décès en dialyse (âge, pathologies associées, ...) doit rester prudente :

- le risque de décès n'est pas constant au cours du temps après 1^{ère} dialyse,
- le risque relatif de décès en hémodialyse versus dialyse péritonéale n'est probablement pas constant au cours du temps après 1^{ère} dialyse.

Se pose évidemment la question suivante : pourquoi l'évolution du risque instantané de décès après 1^{ère} dialyse est-elle différente chez les patients traités par hémodialyse et ceux traités par dialyse péritonéale ? Est-ce un effet lié aux caractéristiques des patients orientés en dialyse péritonéale ou un effet propre de la technique de dialyse ?

5.4 Patients incidents

Le fait que le risque instantané de décès en dialyse n'est pas constant au cours du temps après 1^{ère} dialyse et évolue différemment selon les groupes de patients étudiés implique que les comparaisons de la survie de groupes de patients dialysés ne peuvent être réalisées que dans une cohorte de patients incidents en dialyse.

En effet, la survie (S) à la fin d'une période d'intérêt est la différence du nombre (N) de patients vivant au début de cette période et du nombre (D) de patients décédés au cours de la période étudiée rapportée au nombre (N) de patients vivant au début de la période étudiée :

$$S = (N - D) / N$$

Lorsque la cohorte étudiée est incidente, N ne dépend que de la définition de la cohorte (qui comprend un événement, ici la 1^{ère} dialyse, une unité de lieu et une unité de temps).

Lorsque la cohorte est prévalente, N dépend de la date de constitution de la cohorte. Les patients inclus sont en effet sélectionnés sur le critère de jugement étudié, le décès, car, par définition, ils sont vivants à la date de constitution de la cohorte. Modifier la date de constitution de la cohorte modifie certes N, mais surtout modifie la constitution relative des sous-groupes de patients dont la survie est comparée. Le risque de décès n'étant pas constant au cours du temps après 1^{ère} dialyse et évoluant de façon différente dans les sous-groupes de patients analysés (ici, patients traités par hémodialyse et patients traités par dialyse péritonéale), les risques de décès dans les sous-groupes varient avec la date de constitution de la cohorte. Et ce de manière différente ce qui ne permet pas d'ajuster de façon évidente sur la durée de dialyse antérieure à la date de constitution de la cohorte.

5.5 Modèle de Cox

Le modèle de Cox est le modèle d'analyse multivariée le plus utilisé dans la recherche biomédicale en matière d'analyse de survie [Cox 1972]. Il permet d'estimer à partir de données d'observation l'effet d'une variable (dans notre exemple, la technique de dialyse) sur la survie, après ajustement sur les autres variables explicatives de décès.

Ce modèle possède trois caractéristiques [Cox 1972] :

- il est semi-paramétrique, c'est-à-dire que la fonction de survie n'est pas modélisée, seul l'effet d'une variable sur la survie est modélisé,
- il s'agit d'un modèle à risque multiplicatif, c'est-à-dire que la présence d'un caractère (être diabétique de type 2 par exemple) multiplie le risque de décès par rapport au risque basal (ne pas être diabétique de type 2) selon un coefficient de régression estimé (risque relatif ou hazard ratio),
- ce risque relatif doit être constant au cours du temps. Il s'agit là de l'hypothèse de validité du modèle de Cox qui est un modèle à risque proportionnel constant.

Le risque de décès pour un individu i $\lambda_i(t)$ est spécifié dans le modèle de Cox par :

$$\lambda_i(t) = \lambda_0(t).e(X_i(t) \cdot \beta)$$

$\lambda_0(t)$ est le risque de décès de base.

X_i est l'ensemble des covariables du patient i (données observées : âge, sexe, pathologies associées, modalité de dialyse, ...). Il peut s'agir de variables aléatoires continues (l'âge, la pression artérielle, ...), dichotomiques (hémodialyse, dialyse péritonéale) ou discrètes à plusieurs classes.

β est la matrice des coefficients associés à chaque variable. Ce sont ces coefficients qui sont estimés par la régression de Cox.

On note $r_i = e(X_i(t) \cdot \beta)$ le risque pour un patient i .

Le risque relatif de décès pour deux sujets i et j est donc :

$$\frac{\lambda_i(t)}{\lambda_j(t)} = \frac{\lambda_0(t).e(X_i(t) \cdot \beta)}{\lambda_0(t).e(X_j(t) \cdot \beta)} = \frac{e(X_i(t) \cdot \beta)}{e(X_j(t) \cdot \beta)} = \frac{r_i}{r_j}$$

Le risque basal $\lambda_0(t)$ n'est donc pas modélisé (modèle semi-paramétrique).

L'estimation de β est basée sur une fonction de vraisemblance partielle introduite par Cox [Cox 1972]. En effet, conditionnellement au fait qu'un décès soit survenu à l'instant t , la probabilité $L(i)$ que le sujet i soit décédé par rapport à tous les autres patients j est :

$$L_i(\beta) = \frac{\lambda_0(t).e(X_i(t) \cdot \beta)}{\sum \lambda_0(t).e(X_j(t) \cdot \beta)} = \frac{e(X_i(t) \cdot \beta)}{\sum e(X_j(t) \cdot \beta)} = \frac{r_i}{\sum r_j}$$

Le produit des termes $L_i(\beta)$ pour chaque temps t où survient un décès est la vraisemblance partielle introduite par Cox [Cox 1972] :

$$L(\beta) = \prod_{i=1}^n L_i(\beta)$$

Les paramètres β sont estimés par la méthode du maximum de vraisemblance. L'estimation du maximum de vraisemblance est la valeur de β qui rend maximum $\ln(L(\beta))$ [Cox 1972]. Les censures ne participent pas au calcul de la vraisemblance et elle ne dépend pas de $\lambda_0(t)$.

Les paramètres β sont des constantes et dans ce modèle l'effet d'une variable est constante au cours du temps : il s'agit d'un modèle à risque proportionnel [Cox 1972]. Le risque relatif est égal à l'exponentielle du coefficient β pour la variable d'intérêt.

Lorsque les paramètres β sont estimés, trois tests, asymptotiquement équivalents, permettent de déterminer si les coefficients β estimés sont significativement différents de 0 (test de l'hypothèse nulle des β). Il s'agit du test de Wald (maximum de vraisemblance), du test du rapport de vraisemblance et du score test [Therneau et Grambsch 2000].

Enfin, le test du rapport de vraisemblance permet de comparer deux modèles dits emboîtés, par exemple le modèle 1 comprenant les variables a , b et c et le modèle 2 comprenant les variables a , b , c et d . Le rapport de vraisemblance s'écrit $2 * (L(\beta \text{ modèle 1}) - L(\beta \text{ modèle 2}))$ et suit une table de Chi 2 à n degré de liberté où n correspond à la différence du nombre de variables introduites dans chacun des modèles.

Le tableau 3 indique les résultats d'une analyse de survie menée par régression de Cox, comparant la survie des patients transplantés cardiaques dialysés et la survie des patients non transplantés cardiaques dialysés dans la cohorte Lyon Sud [Villar *et col* 2007]. Les patients transplantés rénaux ne sont pas censurés à la date de transplantation rénale et sont suivis jusqu'au décès ou jusqu'à la date de point de l'étude. Le fait d'être transplanté cardiaque est associé à un risque de décès en dialyse 2 fois plus élevé que chez les patients non transplantés cardiaques, après ajustement sur les autres variables explicatives de décès en dialyse. Ce risque est statistiquement significatif.

La routine utilisée dans S+ est `coxph (Surv (time, status) ~ variable1 + variable2 + variable3 + ...)`.

Table 3 : risques relatifs ajustés de décès après 1^{ère} dialyse, cohorte Lyon Sud 1995 - 2005

	Risque relatif	Intervalle de confiance à 95%
<i>Transplantation cardiaque</i>	2.27	1.33 – 3.87
<i>Age à la 1ère dialyse (+ 1 an)</i>	1.05	1.04 – 1.07
Homme versu Femme	1.06	0.82 – 1.37
Diabète de type 1	1.67	0.77 – 3.61
Diabète de type 2	1.12	0.85 – 1.46
Coronaropathie	1.00	0.76 – 1.32
<i>Insuffisance cardiaque congestive</i>	1.47	1.10 – 1.96
ACOMI	1.28	0.96 – 1.71
Accident vasculaire cérébral	1.35	0.97 – 1.89
Néoplasie	1.03	0.76 – 1.40
Infection VHB	1.09	0.44 – 2.70
Infection VHC	1.78	0.84 – 3.77
<i>Insuffisance hépato-cellulaire</i>	2.14	1.10 – 4.14
Transplantaiton hépatique	0.99	0.31 – 3.16
Infection VIH	2.14	0.62 – 7.42
Insuffisance respiratoire chronique	1.18	0.72 – 1.94
<i>Inscription sur liste d'attente de transplantation rénale</i>	0.34	0.22 – 0.51

Dans ce modèle, la modalité de dialyse (hémodialyse ou dialyse péritonéale) n'a pas été incluse dans le modèle final car elle ne respectait pas l'hypothèse de proportionnalité du risque relatif au cours du temps (Cf. § Utilisation des résidus de Schoenfeld). Par ailleurs, il faut percevoir le risque relatif estimé comme une moyenne de l'effet d'une variable au cours du temps, la régression n'étant valide que si le risque relatif ne varie pas au cours du temps. Nous rediscuterons ce point au §7.4.

5.6 Utilisation des résidus de Schoenfeld : tester la proportionnalité des risques relatifs dans le modèle de Cox

Comme nous l'avons vu, la régression de Cox n'est valide que si l'effet d'une variable sur la mortalité est constant au cours du temps après 1^{ère} dialyse. Therneau et Grambsch introduisent un test basé sur les résidus de Schoenfeld [Grambsch *et col* 1994, Therneau *et col* 2000].

La formulation du risque de décès d'un individu *i* dans le modèle de Cox peut être étendue à [Therneau et Grambsch 2000] :

$$\lambda_i(t) = \lambda_0(t).e(X_i(t) \beta(t))$$

Si $\beta(t)$ est constant ($\beta(t) = \beta$), alors les risques sont proportionnels et l'on revient à la formulation du risque de décès tel qu'il est spécifié dans le modèle de Cox. Si $\beta(t)$ n'est pas constant, l'impact d'une ou plusieurs variables varie alors avec le temps.

Pour une variable *j*, tracer la fonction $\beta_j(t)$ nous permet d'observer la variation du risque relatif de décès au cours du temps. Si les risques sont proportionnels au cours du temps, alors le graphe tracé est une ligne horizontale.

Dans un modèle de régression, la notion de résidu correspond à la distance entre l'événement réellement observé et son estimation par le modèle. Il s'agit de l'erreur générée par le modèle. L'exemple visuel le plus simple est la régression linéaire où la droite de régression passe par les points minimisant la somme des carrés résiduels.

Dans les modèles de survie, le modèle général de résidus pour un individu i , $M_i(t)$, s'écrit [Barlow *et col* 1988, Therneau *et col* 1990] :

$$M_i(t) = N_i(t) - E_i(t)$$

Où $N_i(t)$ est le nombre d'événements observés dans l'intervalle $[0, t [$ pour un individu i et $E_i(t)$ est le nombre d'événement attendu (selon le modèle) dans l'intervalle $[0, t [$ pour le même individu i . Ou en terme plus simple, le résidu est égal aux différences entre les données observées et les données modélisées.

Schoenfeld introduit en 1980 la formulation du résidu s_k pour l'instant t_k correspond au $k^{\text{ième}}$ événement observé [Schoenfeld 1980] :

$$s_k = \int_{t_{k-1}}^{t_k} \sum [X_i - x(\beta, s)] dN_i(s)$$

X_i est l'ensemble des covariables observées du patient i .

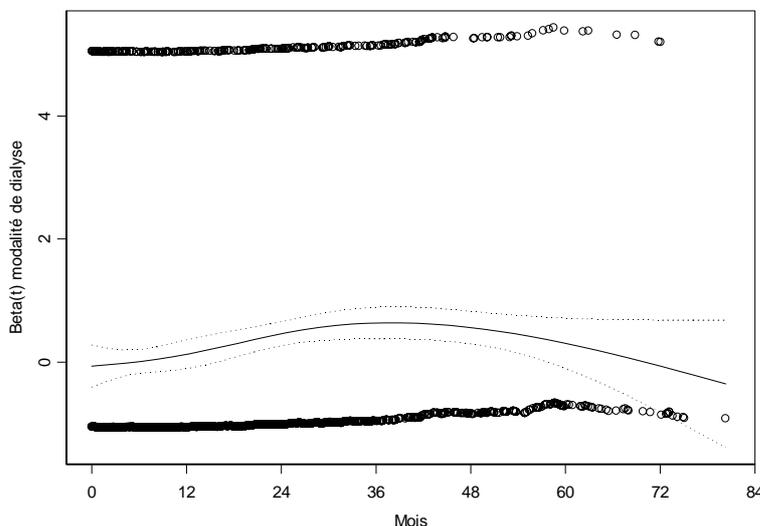
$x(\beta, s)$ est la moyenne pondérée des covariables X au temps s .

$V(\beta, t)$ est la matrice de variances de X à un temps t . On nomme $s_k^* = V^{-1}(\beta, t_k) \cdot s_k$ le résidu de Schoenfeld standardisé [Therneau *et col* 2000].

Grambsch montre que pour un coefficient β_j estimé par un modèle de Cox, tracer le graphe $s_{k_j}^* + \beta_j$ versus le temps permet de tester la non proportionnalité des risques [Grambsch *et col* 1994]. Une droite de régression peut être tracée. Si sa pente est différente de zéro, l'hypothèse de risques proportionnels est écartée [Therneau *et col* 2000].

La Figure 9 montre l'évolution de l'estimation du coefficient β logarithme népérien du risque relatif de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse dans la cohorte Rhône – Alpes. Les patients transplantés rénaux ne sont pas censurés à la date de transplantation rénale et sont suivis jusqu'au décès ou jusqu'à la date de point de l'étude. Les switches entre modalités de dialyse ne sont pas pris en compte. La routine S+ utilisée est `cox.zph`.

Figure 9 : Evolution du coefficient β (= ln du risque relatif de décès) : dialyse péritonéale versus hémodialyse, cohorte Rhône – Alpes 1999 – 2003, N = 3025, hémodialyse N = 2498, dialyse péritonéale N = 527.

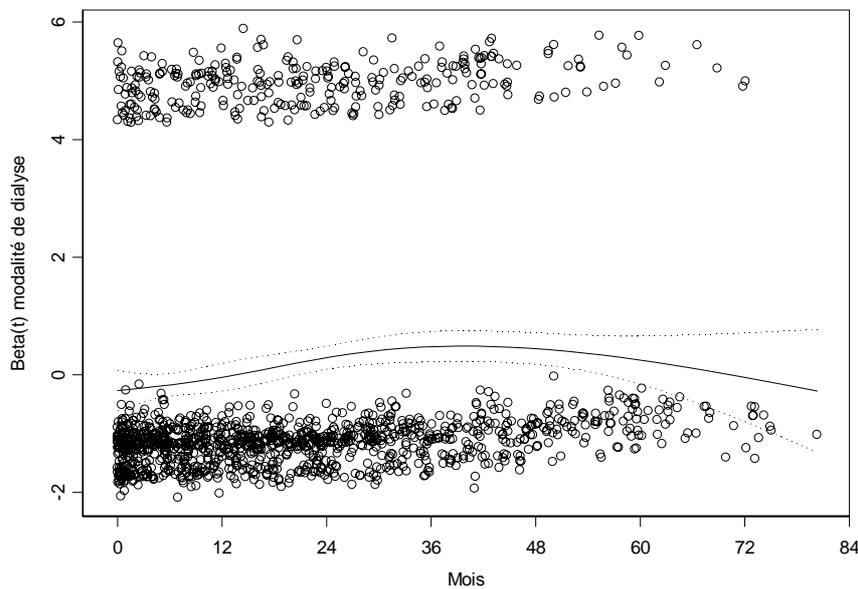


Le test comparant à zéro la pente de régression donne $p = 0.007$. La pente de cette droite est donc significativement différente de zéro. Le risque relatif de décès en dialyse versus dialyse péritonéale n'est donc pas constant au cours du temps.

L'autre intérêt de cette approche est que l'estimation de $\beta_j(t)$ peut être ajustée sur les autres variables explicatives de décès en dialyse.

La figure 10 reprend sur les mêmes données Rhône – Alpes l'évolution de β (hémodialyse versus dialyse péritonéale) ajustée sur l'âge et le sexe, l'âge étant introduit dans le modèle comme une variable linéaire continue.

Figure 10 : Evolution du coefficient β (= ln du risque relatif de décès) ajustée sur l'âge et le sexe : dialyse péritonéale versus hémodialyse, cohorte Rhône – Alpes 1999 – 2003, hémodialyse N = 2498, dialyse péritonéale N = 527.



Le test comparant les pentes de régression à zéro montrent :

Modalité de dialyse	$p = 0.001365$
Age à la 1ère dialyse	$p = 0.010604$
Sexe	$p = 0.177041$
Test global	$p = 0.000224$

Le modèle global ne respecte pas l'hypothèse de proportionnalité des risques. La modalité de dialyse et la variable âge ne respectent pas cette hypothèse. Ces résultats sont identiques dans la cohorte Lyon – Sud et Lorraine.

Nous discuterons dans les chapitres suivants les réponses à donner à ces observations (extension du modèle de Cox, variables temps-dépendantes, analyse par période de temps).

5.7 Ajustement sur l'âge

Comme l'a montré van Manen *et col* dans une analyse de survie des patients incidents en dialyse de cinq registres nationaux ou régionaux européens, l'âge est le principal facteur d'ajustement dans ce type d'étude de données d'observation [van Manen *et col* 2007]. Dans cette analyse, les comorbidités influencent peu la survie en dialyse après ajustement sur l'âge, lorsque celle-ci est comparée entre sous-groupes de patients selon le sexe, la néphropathie initiale, la modalité de traitement et le pays de traitement.

L'analyse de survie des patients transplantés cardiaques débutant la dialyse au Centre Hospitalier Lyon Sud montre également que l'âge est le principal facteur confondant dans ce type d'étude [Villar *et col* 2007].

La problématique est ici le codage de la variable âge dans le modèle de régression multivariée [van den Brink *et col* 1998]. En effet les données de la littérature nous indiquent que l'effet d'être âgé d'un an supplémentaire multiplie le risque relatif de décès par 1.05 [Vonesh *et col* 2006]. Ce résultat est assez constant dans la littérature [van Manen *et col* 2007]. Ce qui veut dire que le risque relatif de décès d'un patient de 50 ans par rapport à un patient de 30 ans est $1.05^{(70-50)} = 1.05^{20} = 2.6$ et est identique au risque relatif d'un patient âgé de 70 ans par rapport à un patient de 50 ans. Ce qui veut dire également qu'un patient de 70 ans a un risque relatif de décès $1.05^{40} = 7.0$ fois supérieur après 1^{ère} dialyse qu'un patient de 30 ans. Intuitivement, cela ne nous semble pas évident.

Afin de déterminer si ce codage est non biaisé, nous avons réparti les patients de la cohorte Rhône - Alpes dans 10 classes consécutives d'effectifs égaux pour les 8 premières (n = 336) et d'effectifs diminués de moitié pour les deux dernières (n = 168 et n = 169 respectivement). Ceci pour appréhender l'effet de l'âge sur le risque de décès, notamment pour les âges les plus élevés. Nous avons calculé le risque relatif de décès dans chacune de ces strates par rapport à la strate d'âge le plus bas. Il s'agit d'une extension de la méthode du logit empirique. Même si nous perdons de l'information en catégorisant la variable âge (le risque relatif est considéré comme constant dans la strate d'intérêt), cette méthode nous permet d'estimer l'évolution effective du risque relatif de décès par rapport à un âge de référence (en pratique, l'âge moyen dans la 1^{ère} classe d'âge, 33.2 ans). Le tableau 4 en donne les résultats.

Tableau 4 : risque relatif de décès selon la classe d'âge par rapport à la classe [18 – 44 ans [. Cohorte Rhône - Alpes, n = 3025. Modèle de Cox.

Classe d'âge, âge moyen, effectif	Risque relatif	p
[18 ans – 44 ans [, 33.2 ans, n = 336	1.00	-
[44 ans – 55.7 ans [, 49.3 ans, n = 336	2.36	< 0.0001
[55.7 ans – 60.2 ans [, 57.0 ans, n = 336	4.72	< 0.0001
[60.2 ans – 65.8 ans [, 63.2 ans, n = 336	5.48	< 0.0001
[65.8 ans – 70.2 ans [, 68.1 ans, n = 336	8.28	< 0.0001
[70.2 ans – 73.5 ans [, 72.0 ans, n = 336	10.4	< 0.0001
[73.5 ans – 77.0 ans [, 75.2 ans, n = 336	12.3	< 0.0001
[77.0 ans – 80.9 ans [, 78.9 ans, n = 336	17.4	< 0.0001
[80.9 ans – 83.9 ans [, 82.1 ans, n = 168	18.5	< 0.0001
[83.9 ans – 100.7 ans [, 88.0 ans, n = 169	25.1	< 0.0001

Ces résultats sont similaires dans la cohorte Lyon Sud et dans la cohorte REIN Lorraine. Dans notre exemple, nous pouvons montrer que le risque relatif peut être modélisé par une fonction exponentielle :

$$\text{Risque relatif} = 0,1332 * \exp(0,0603 * \text{âge})$$

$$R^2 = 0,994, p < 0.0001$$

Lorsque l'âge est codé comme variable linéaire continue dans un modèle de Cox, l'effet de l'âge sur la mortalité après première dialyse est modélisé de la façon suivante (cohorte Rhône – Alpes, n = 3025) :

Risque relatif de décès lorsque l'on est âgé de A + 1 an par rapport à A : 1.064601 [1.06 – 1.07], p < 0.0001.

Par rapport à l'âge moyen dans la 1^{ère} classe d'âge (33.2 ans), et avec ce modèle, le risque relatif de décès est égal à :

$$\text{Risque relatif de décès par rapport aux patients âgés de 66 ans} = 1.064601^{(\text{âge} - 33.2)}$$

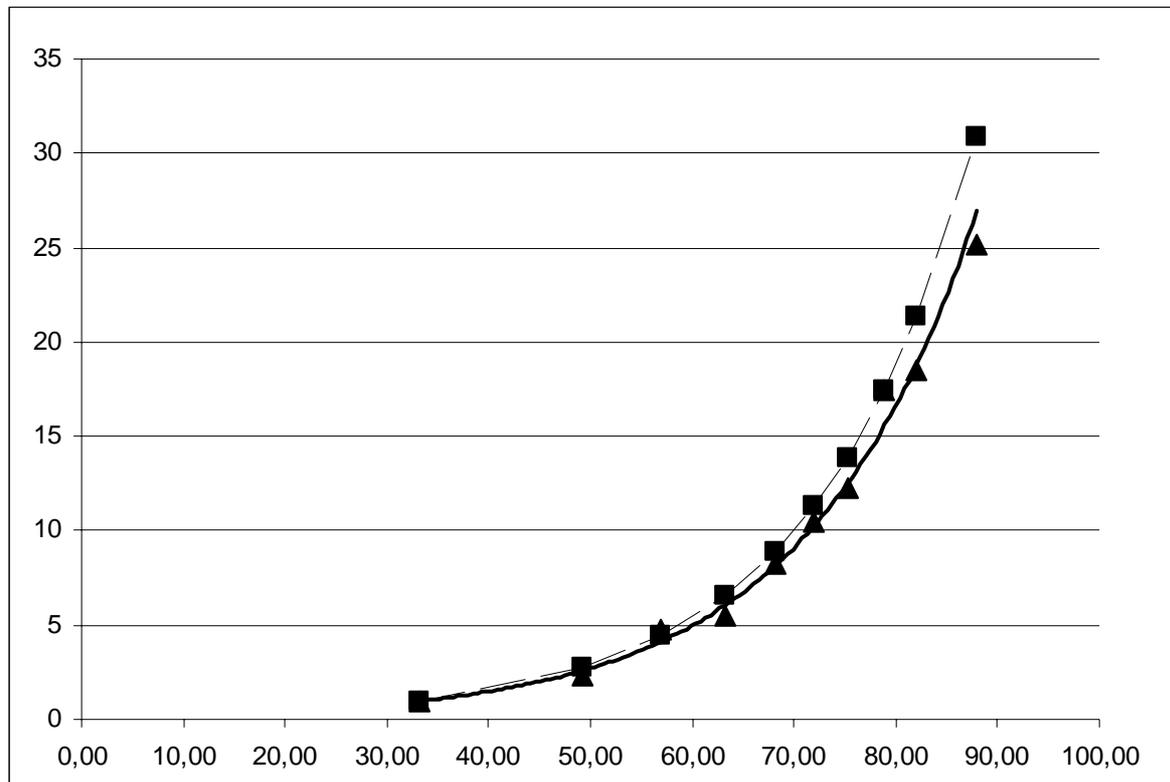
Le tableau 5 indique le risque relatif de décès par rapport aux patients âgés de 33.2 ans.

Tableau 5 : risque relatif de décès selon l'âge à la 1^{ère} dialyse par rapport aux patients âgés de 68.1 ans. Cohorte Rhône - Alpes, n = 3025. Age : variable continue non transformée.

Classe d'âge, âge moyen, effectifs	Risque relatif Classe d'âge	Risque relatif Age = variable linéaire dans le modèle de Cox
[18 ans – 44 ans [, 33.2 ans, n = 336	1,00	1,00
[44 ans – 55.7 ans [, 49.3 ans, n = 336	2,36	2,74
[55.7 ans – 60.2 ans [, 57.0 ans, n = 336	4,72	4,44
[60.2 ans – 65.8 ans [, 63.2 ans, n = 336	5,48	6,54
[65.8 ans – 70.2 ans [, 68.1 ans, n = 336	8,28	8,89
[70.2 ans – 73.5 ans [, 72.0 ans, n = 336	10,48	11,35
[73.5 ans – 77.0 ans [, 75.2 ans, n = 336	12,31	13,86
[77.0 ans – 80.9 ans [, 78.9 ans, n = 336	17,42	17,48
[80.9 ans – 83.9 ans [, 82.1 ans, n = 168	18,50	21,35
[83.9 ans – 100.7 ans [, 88.0 ans, n = 169	25,13	30,89

La figure 11 objective ces mêmes données de façon visuelle.

Figure 11 : Comparaison des risques relatifs, classes d'âge (triangle, trait plein) versus âge variable linéaire (carré, trait pointillé). Cohorte Rhône-Alpes, n= 3025.



Dans ce modèle (âge comme variable linéaire), le risque relatif varie de façon exponentielle. En effet $a^b = \exp(b \cdot \ln(a))$ où b est ici l'âge. Le risque relatif modélisé par la régression de Cox avec l'âge codé comme variable linéaire continue semble refléter correctement l'évolution du risque de décès par rapport à l'âge de référence, notamment pour les âges extrêmes.

La transformation polynomiale par spline de régression (fonction `pspline` dans S+) permet de modéliser exactement l'effet d'une variable continue, ici l'âge, sur le critère de jugement [Therneau *et col* 1990, Therneau *et col* 2000]. Il permet d'ajuster le modèle sur l'âge de façon correcte, en prenant en compte son effet (hypothétiquement non linéaire) sur le critère de jugement.

Lorsque nous introduisons la variable âge transformée (`pspline(âge à la 1ère dialyse)`), la régression de Cox devient :

	β	Risque relatif	IC 95%	p
<code>pspline(âge), variable linéaire</code>	0.0627	1.06470	1.05 – 1.07	<0.001
<code>pspline(âge), variable non linéaire</code>				0.27

Le fait d'introduire la variable sous forme d'un polynôme n'apporte pas significativement d'information supplémentaire ($p = 0.27$). Graphiquement, cela est confirmé par la Figure 12 qui objective l'évolution de β en fonction de l'âge. Le graphe ne diffère pas significativement d'une droite (Figure 13 : âge codé comme une variable linéaire).

Figure 12 : évolution de β (par rapport à l'âge médian, 68.1 ans) en fonction de l'âge à la 1^{ère} dialyse. La variable âge est introduite comme un polynôme (fonction `pspline`) Cohorte Rhône – Alpes, $n = 3025$.

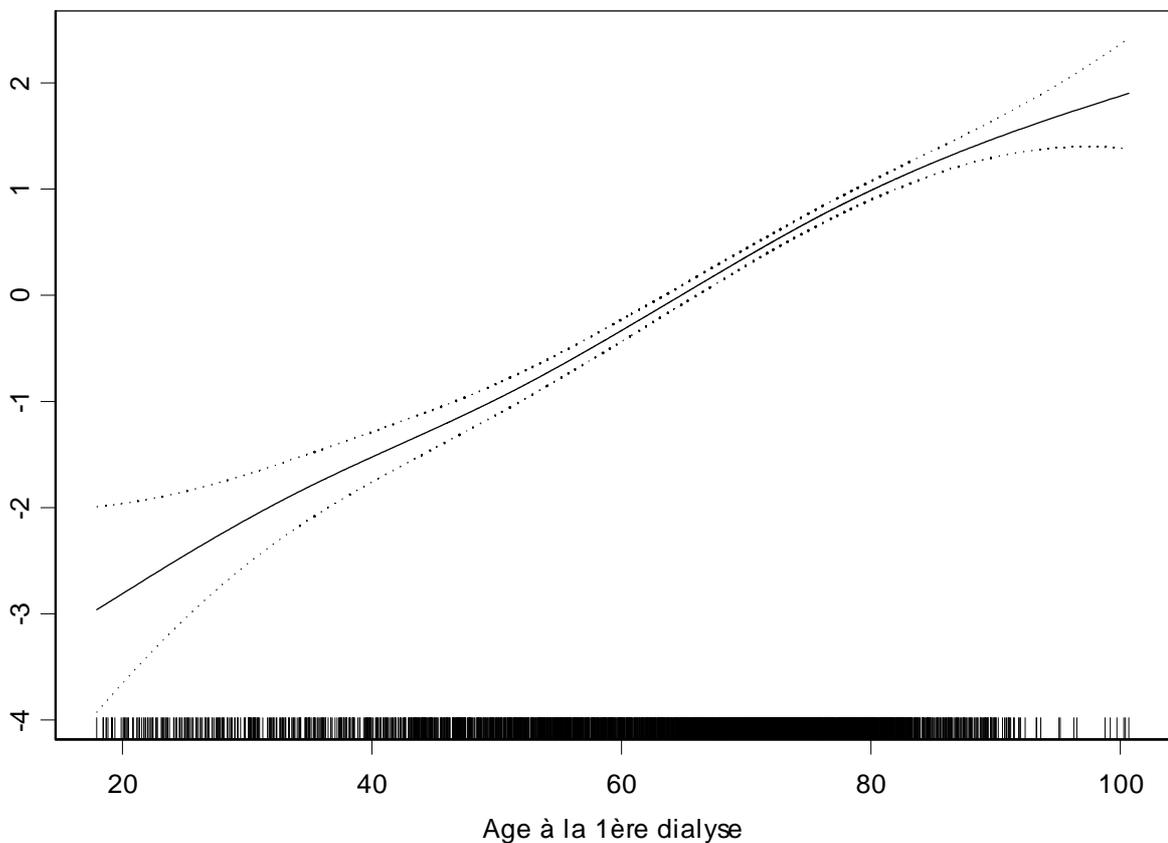
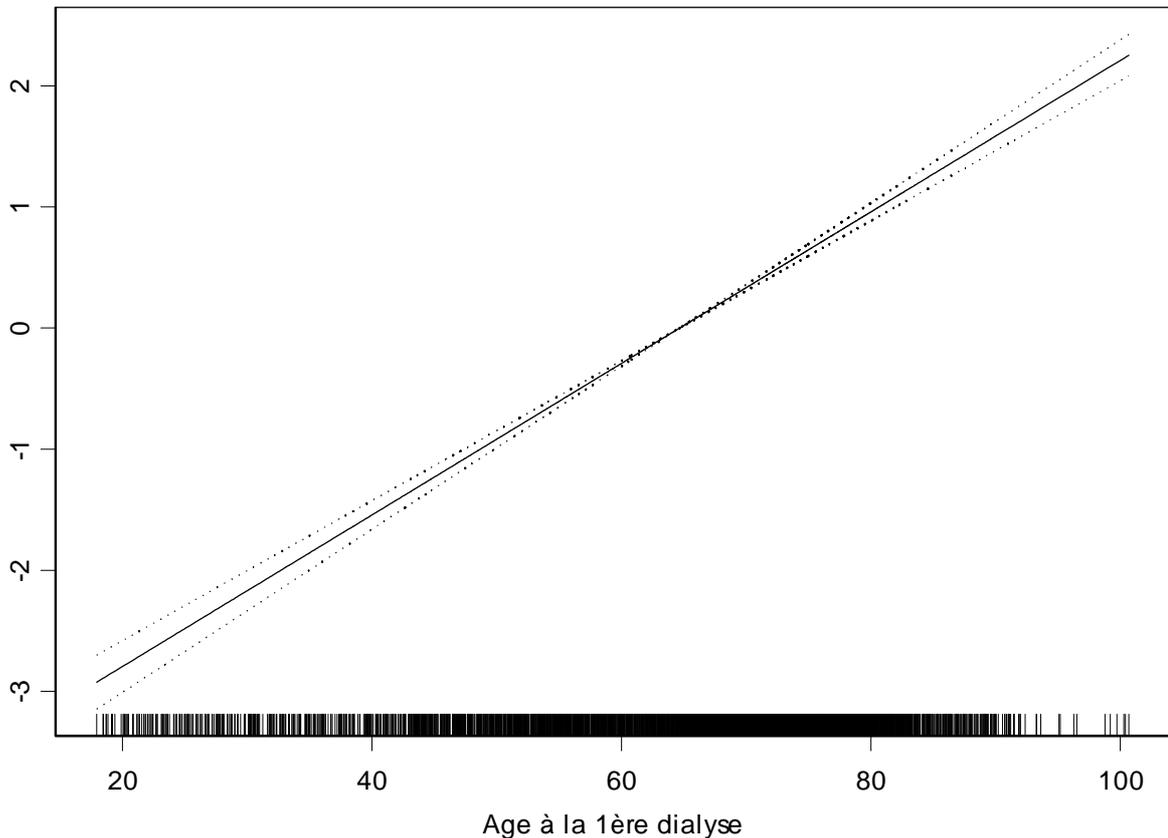


Figure 13 : évolution de β (par rapport à l'âge médian, 68.1 ans) en fonction de l'âge à la 1^{ère} dialyse. La variable âge est introduite comme variable linéaire. Cohorte Rhône – Alpes, n = 3025.

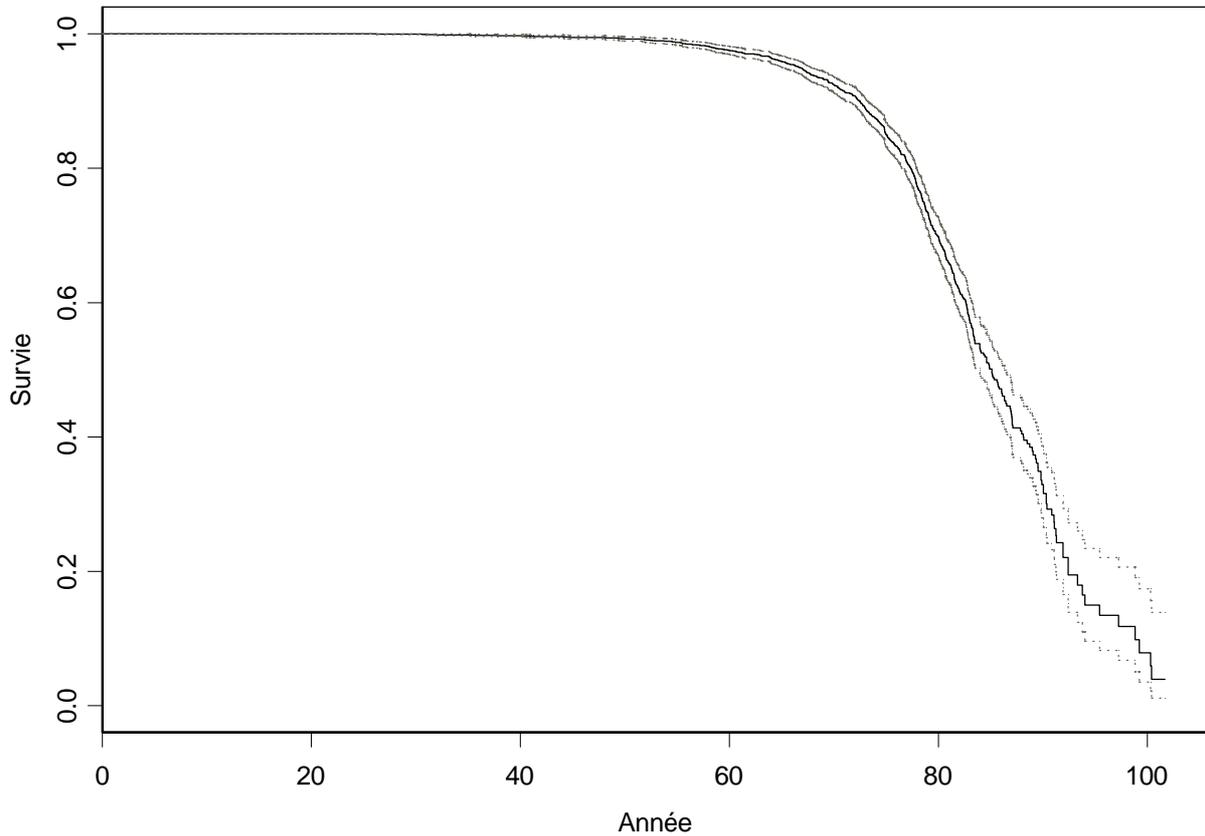


Nous introduirons donc l'âge comme variable linéaire dans les modèles de régression que nous étudierons.

Par ailleurs, le second problème concernant l'âge est la date de début d'étude : usuellement, il s'agit de la date de 1^{ère} dialyse [Vonesh *et col* 2006]. Dans les études d'observation longitudinale, la date de naissance peut être également proposée comme date de début d'observation [Korn *et col* 1997, Pencina MJ *et col* 2006]. La Figure 14 objective la courbe de survie des patients de la cohorte Rhône – Alpes lorsque la date de naissance est la date de début d'étude. La médiane de survie est de 85.1 ans dans cette cohorte, sachant qu'ils sont vivants à l'âge de 18 ans.

Le problème est alors que nous n'étudions pas une classe d'âge née entre deux dates et suivi jusqu'à l'événement éventuel 1^{ère} dialyse (ce qui serait dans ce cas la méthodologie non biaisée), mais que nous reconstituons une cohorte de patients sur le fait qu'ils dialysent entre deux dates. Nous ne sommes pas exhaustifs et évidemment, lorsque la date de naissance est prise comme date de début d'étude, les patients sont sélectionnés sur le fait d'être vivant durant la période de constitution de la cohorte incidente en dialyse. Se pose alors le problème de la modélisation de l'effet des années avant 1^{ère} dialyse sur la mortalité en dialyse.

Figure 14 : Courbe de survie de la cohorte de patients incidents en dialyse entre 1999 et 2003 en Rhône – Alpes lorsque la date de début d'étude est la date de naissance, n = 3025.



Nous envisagerons et comparerons les résultats de ces différentes approches au §7.3.

5.8 Introduction des covariables dans les modèles de régression

Nous voudrions souligner deux points.

Tout d'abord, nous voudrions discuter l'usage qui veut que seules les variables associées en analyse univariée à un effet suffisant sur le critère de jugement, défini par un $p < 0.15$ ou 0.20 , soit introduit dans le modèle de régression multivariée.

En effet, obtenir un $p > 0.05$, c'est-à-dire non significatif, peut correspondre à trois cas de figure :

- la variable n'a pas d'effet sur le critère de jugement (la covariable X ne modifie pas la survie en dialyse),
- l'effet existe, mais l'analyse n'a pas la puissance suffisante pour la mettre en évidence,
- l'effet existe et il existe un facteur confondant qui masque l'effet en analyse univariée.

Ce dernier point est parfaitement illustré par notre étude de la survie en dialyse des patients transplantés cardiaques dans la cohorte Lyon – Sud. En analyse univariée, le risque relatif de décès en dialyse des patients transplantés cardiaques (N = 21) par rapport aux patients non transplantés cardiaques (N = 518) est 1.4 [0.8 – 2.3]. L'âge moyen des transplantés cardiaques est de 58.3 ± 11.6 ans et celui des non transplantés cardiaques de 63 ± 16.2 ans. Le même risque relatif, ajusté sur l'âge et le sexe, est 1.84 [1.10 – 3.06]. Et nous avons donc introduit cette variable dans l'analyse multivariée [Villar *et col* 2007].

A l'inverse, une analyse univariée peut associer une covariable à un effet significatif sur le critère de jugement, alors qu'il s'agit en fait de l'effet d'un facteur confondant observé (et l'effet disparaît en analyse multivariée) ou non observé.

Ainsi, l'analyse univariée par elle-même ne permet pas de déterminer la raison pour laquelle le résultat n'atteint pas le seuil de significativité. C'est pourquoi nous introduisons dans les régressions les différentes covariables d'ajustement, indifféremment de leur effet et de la puissance de cet effet sur le critère de jugement en analyse univariée.

Le second point sur lequel nous souhaitons nous arrêter est la prise en compte des covariables d'ajustement liées. Dans notre cas, il s'agit principalement des pathologies cardiovasculaires (artériopathie des membres inférieurs, coronaropathie, insuffisance cardiaque et accident vasculaire cérébral) et de l'interaction entre le diabète et les pathologies cardiovasculaires. L'hypothèse clinique est la suivante : présenter deux pathologies cardiovasculaires augmente le risque de façon plus importante que le produit des risques associés à ces pathologies prises isolément (modèle à risque multiplicatif). Il s'agit donc de comparer le résultat d'un modèle où chacune des variables est introduite séparément (pathologie A, pathologie B) et celui d'un modèle où trois nouvelles covariables sont introduites (pathologies A et B, pathologie A sans B, pathologie B sans A) et de comparer l'évaluation du risque relatif de décès lorsque un patient présente les pathologies A et B.

Le tableau 6 indique les risques relatifs de décès en dialyse ajustés sur les comorbidités cardiovasculaires, sur l'âge et le sexe dans la cohorte Lyon-Sud.

Tableau 6 : risque relatif de décès après 1^{ère} dialyse ajusté sur chacune des covariables et sur l'âge (pspline) et le sexe, cohorte Lyon Sud (N = 539), modèle de Cox.

Comorbidité	β	Risque relatif ajusté	IC 95%
ACOMI	0.3542	1.42	1.08 – 1.87
Coronaropathie	0.0805	1.08	0.83 – 1.41
Insuffisance cardiaque	0.3661	1.44	1.10 – 1.89
AVC	0.3325	1.39	1.01 – 1.92

IC : intervalle de confiance

Dans ce modèle, le risque de décéder lorsqu'un sujet présente une artériopathie des membres inférieurs (ACOMI) est 1.42 fois supérieur à celui d'un patient qui n'a pas d'ACOMI, à coronaropathie, insuffisance cardiaque, accident vasculaire cérébral, âge et sexe identiques (modèle à risque multiplicatif).

Dans ce même modèle, le risque de décéder d'un patient présentant une ACOMI et une insuffisance cardiaque en comparaison à un patient présentant ni ACOMI, ni insuffisance cardiaque est :

$$\exp(\beta_{\text{ACOMI}} * 1 + \beta_{\text{insuffisance cardiaque}} * 1) / \exp(\beta_{\text{ACOMI}} * 0 + \beta_{\text{insuffisance cardiaque}} * 0) = 2.05$$

Pour savoir si l'effet pour un patient de présenter une ACOMI et une insuffisance cardiaque augmente son risque relatif de décès diffère de ce qui est modélisé par la régression précédente (Tableau 6), nous créons trois nouvelles variables correspondant aux :

- patients présentant une ACOMI et une insuffisance cardiaque,
- patients présentant une ACOMI sans insuffisance cardiaque,
- patients présentant une insuffisance cardiaque sans ACOMI.

Ces trois variables entrées dans le même modèle de régression à la place des deux variables ACOMI et insuffisance cardiaque nous permettent d'estimer le risque relatif de décès en dialyse lorsqu'un sujet présente une ACOMI et une insuffisance cardiaque (Tableau 8).

Tableau 8 : risque relatif de décès après 1^{ère} dialyse ajusté sur chacune des covariables et sur l'âge (pspline) et le sexe, non ajusté sur les autres comorbidités, cohorte Lyon Sud (N = 539), modèle de Cox.

Comorbidité	β	Risque relatif ajusté	IC 95%
ACOMI et insuffisance cardiaque	0.7872	2.20	1.48 – 3.25
ACOMI sans insuffisance cardiaque	0.2689	1.31	0.93 – 1.85
Coronaropathie	0.0847	1.09	0.83 – 1.42
Insuffisance cardiaque sans ACOMI	0.2831	1.33	0.95 – 1.86
AVC	0.3457	1.41	1.02 – 1.95

Les deux modèles sont équivalents : les risques relatifs estimés ne varient pas significativement. Seule la perte de puissance engendrée par la nouvelle catégorisation des comorbidités modifie la puissance de l'effet de l'ACOMI seule et de l'insuffisance cardiaque seule dans le second modèle, dont, et c'est attendu, les risques relatifs ajustés se rapprochent de 1.

Nous pouvons montrer également que pour chaque appariement de comorbidités cardiovasculaires, l'estimation des risques relatifs n'est pas significativement modifiée. Il en est de même pour la conjonction de 3 pathologies.

Enfin la même procédure avec les variables diabète de type 1, diabète de type 2 et les comorbidités cardiovasculaires donne des résultats identiques.

Nous introduirons donc les covariables d'ajustement une à une dans les modèles.

5.9 Prise en compte des risques non proportionnels

Pour prendre en compte les risques relatifs dépendants du temps (ou non constants au cours du temps), trois méthodes sont possibles :

- stratifier sur la variable (valable uniquement pour les variables qualitatives),
- partitionner le temps (risque relatif proportionnel par morceaux),
- estimer les paramètres du modèle avec des variables dépendantes du temps (variables dépendantes du temps).

Dans notre cas, la première solution n'est pas valable, puisqu'il s'agit justement de comparer la survie en hémodialyse et en dialyse péritonéale et non pas d'estimer l'effet de l'âge, du sexe et des comorbidités sur la mortalité en prenant en compte le fait que l'effet de la modalité de dialyse n'est pas constant au cours du temps. Par contre cela peut être une solution lorsque la question posée est différente (Cf. §6.5).

Compte tenu de l'évolution des risques instantanés de décès en hémodialyse et en dialyse péritonéale (Figures 4 à 8), partitionner le temps d'analyse est une solution qui est non biaisée.

Lorsque nous ne partitionnons pas le temps d'étude, le test de proportionnalité basé sur les résidus de Schoenfeld objective :

Modalité de dialyse	p = 0.0003
âge 1 ^{ère} dialyse	p = 0.324
Sexe	p = 0.169
Test global	p = 0.027

Le modèle ne respecte pas l'hypothèse de proportionnalité des risques.

Nous avons étudié l'évolution des risques relatifs de décès au cours de la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse dans la cohorte Rhône – Alpes (n = 3025). Le test de proportionnalité objective :

Modalité de dialyse	p = 0.255
âge 1 ^{ère} dialyse	p = 0.568
Sexe	p = 0.816
Test global	p = 0.610

Lors de la première année, ce modèle respecte l'hypothèse de proportionnalité des risques.

Après la 1^{ère} année, dans la même cohorte (n = 2466), le test de proportionnalité montre :

Modalité de dialyse	p = 0.146
âge 1 ^{ère} dialyse	p = 0.685
Sexe	p = 0.737
Test global	p = 0.692

Le modèle respecte l'hypothèse de proportionnalité des risques.

Néanmoins, partitionner la période d'analyse pose d'une part le problème de la population d'analyse et d'autre part le problème de la puissance de l'étude (diminution du nombre de patients au fil du temps, diminution de la période d'observation). En effet, nous ne répondons plus à la question initiale (une modalité de dialyse est-elle supérieure à l'autre en terme de survie des patients ?) mais à une autre question : est-ce qu'une modalité de dialyse est supérieure à l'autre en terme de survie des patients sur une période d'étude donnée, sachant qu'ils étaient vivants au début de cette période ? Le problème de la pertinence clinique est évidemment posé, en dehors de toute question méthodologique.

La troisième solution correspond aux variables dépendantes du temps [Andersen *et col* 1982]. Le cas le plus fréquent est celui de la modification de traitement d'un patient, ce qui peut être le cas des patients dialysés.

Pour un patient A changeant de modalité de traitement au 18 mois après 1^{ère} dialyse, et décédant au 42^{ème} mois, nous pouvons décrire sa trajectoire comme suit :



Le modèle décompose la survie de ce patient en deux et considère 2 patients A' et A'' [Andersen *et col* 1982, Therneau *et col* 2000] :

A'	Période [0 – 18 mois [modalité 1	état : vivant
A''	Période [18 – 42 mois]	modalité 2	état : décédé

Le modèle considère donc qu'il existe deux patients, l'un étant censuré à droite au mois 18, l'autre étant décédé au mois 24 (= 42 – 18).

Ce modèle est évidemment valide si les observations A' et A'' ne sont pas corrélées, ce qui n'est pas vérifié dans notre cas puisque les déterminants de l'état de santé de A'' dépendent de l'histoire de A' [Andersen *et col* 1982, Therneau et Grambsch 2000]. Ce type de modèle, qui n'est pas un modèle par intervalle de temps (les intervalles de temps ne sont pas fixés, mais dépendent des dates de changement de technique de dialyse qui, par ailleurs, est la variable d'intérêt), ne peut donc pas être utilisé dans notre problématique de cette manière. Par contre, il pourrait être utilisé en modélisant l'effet d'avoir été A' avant d'être A''. Compte tenu de la complexité de cette approche qui constitue un travail de recherche en méthodologie biostatistique à part entière, notamment en raison de la variation du risque de décès en dialyse avec le temps, nous ne prolongerons pas plus cet aspect de la question ici. Elle prend toute son importance par contre dans les comparaisons de survie en transplantation et en dialyse [Wolfe *et col* 1999, McDonald *et col* 2004]

Pour prendre en compte le problème de non proportionnalité des risques au cours du temps dans l'analyse qui nous intéresse, compte tenu des observations faites sur l'évolution des risques instantanés de décès après 1^{ère} dialyse, la solution la plus efficace semble de partitionner le temps en deux périodes, la première année et après la première année, sous réserve que la proportionnalité des risques soit respectée pour la variable d'intérêt sur les périodes étudiées. L'évolution de la mortalité la 1^{ère} année de dialyse est en effet particulièrement spécifique. Cette méthodologie permet d'être plus proche de la question initiale, sans perte importante de puissance. C'est celle qui sera utilisée pour la suite de ce travail.

5.10 Prise en compte des changements de techniques et de la transplantation rénale

Compte tenu de la non validité dans notre problématique des modèles utilisant des variables temps dépendant (Cf. §5.9), le problème des changements de techniques d'épuration extra-rénale (switch hémodialyse → dialyse péritonéale ou dialyse péritonéale → hémodialyse) peut être résolu de deux manières :

- ne pas prendre en compte les modifications de techniques de dialyse, étude dite, par analogie aux essais randomisés, en intention de traiter : les patients sont inclus dans le groupe de traitement avec lequel ils ont débuté l'épuration extra-rénale [Vonesh *et col* 2006].
- censurer à droite les patients qui changent de technique, soit à la date de dialyse, soit à une date fixe après le changement de technique (usuellement : 90 jours [Vonesh *et col* 2006]) : dans le second cas, le décès survenant dans les 90 jours après le changement de technique est attribué à la technique initiale.

Avec la deuxième solution, nous perdons de l'information (survenue des décès après les changements de dialyse). Dans les deux cas, la question à laquelle nous répondons est celle de la comparaison de survie selon la technique de dialyse initiale. Elle approche la question posée (comparaison de survie en hémodialyse versus dialyse péritonéale) selon le taux de switch entre techniques. Si ce taux est faible pour les patients hémodialisés transférés en dialyse péritonéale (moins de 5 % en Rhône – Alpes), il est plus important pour les patients en dialyse péritonéale : 25% des patients qui débutent en dialyse péritonéale vont changer de technique au cours du suivi.

La raison du changement de modalité de dialyse intervient également dans le raisonnement. Se pose le problème du changement de technique en raison d'une aggravation de l'état clinique, notamment pour les patients en dialyse péritonéale. Comme nous l'avons vu plus haut, la prise en compte de ces changements de technique nécessite de modéliser l'effet de la période

antérieure sur la période au cours de laquelle survient le décès. Outre la problématique que nous avons déjà évoquée, la cause de switch intervient donc évidemment dans le pronostic du patient après ce switch.

L'autre point à souligner est le changement de modalité de dialyse pour la transplantation rénale. Nous pouvons :

- soit censurer à droite les patients transplantés rénaux à la date de transplantation,
- soit suivre les patients jusqu'à la date de décès éventuel ou la date de point de l'étude, sans prendre en compte la transplantation rénale.

Wolfe *et col* montre en 1999, par un modèle de Cox avec variables dépendantes du temps, que la transplantation rénale est associée à une survie supérieure à la survie en dialyse [Wolfe *et col* 1999]. Par ailleurs, les patients candidats à une greffe rénale (c'est-à-dire inscrits sur liste d'attente de transplantation rénale) n'ont pas les mêmes caractéristiques médicales que les non candidats [Bayat *et col* 2006, Villar *et col* 2004]. Ainsi, dans notre problématique (comparaison des résultats de l'hémodialyse et de la dialyse péritonéale), la solution la plus logique est de censurer à droite les patients transplantés rénaux.

Néanmoins les deux approches sont possibles. L'intérêt de l'introduction de la variable inscription sur liste d'attente (qui agrège en fait l'ensemble des caractéristiques médicales d'un patient) sera discuté.

5.11 Score de propension

Nous l'avons vu en introduction, l'essai randomisé ne peut pas répondre à la question de la supériorité (si elle existe) d'une modalité de dialyse sur une autre [Korevaar *et col* 2003].

En ce qui concerne les études d'observation, le résultat d'une régression utilisant le modèle de Cox associe une variable explicative observée à un risque relatif de décès (ici le risque relatif de décès en hémodialyse versus dialyse péritonéale). Ce type de modèle permet d'ajuster ce risque relatif sur l'ensemble des variables explicatives observées de décès en dialyse : âge, sexe, comorbidités, ...

Cependant, au contraire de l'essai randomisé, les variables explicatives non observées ne sont pas contrôlées dans les études d'observation. Et certaines variables (observées ou non observées) ont non seulement un effet direct sur le critère de jugement (ici le décès en dialyse), mais ont également un effet sur le choix de la modalité de traitement.

La difficulté est donc d'évaluer ces variables, d'estimer leurs effets et de les contrôler.

Le score de propension est défini comme la probabilité d'être traité par une thérapeutique donnée (ici l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale) étant données les covariables observées d'un individu [D'Agostino 1998]. Il s'agit donc d'une probabilité conditionnelle. C'est une fonction des covariables observées X tel que la distribution de l'ensemble des covariables observées X est la même dans le groupe traité par la thérapeutique A et le groupe traité par la thérapeutique B [Rosenbaum *et col* 1983, D'Agostino 1998].

Le score de propension est noté : $E(T | X) = \Pr [T=1 | X]$

$T = 0$ si le traitement A est utilisé, $T = 1$ si le traitement B est utilisé. X est le vecteur des covariables observées.

Le score de propension est une mesure de la vraisemblance à recevoir un traitement pour un sujet i . Autrement dit, il s'agit de la probabilité qu'a un sujet i de recevoir un traitement en fonction de ses caractéristiques (âge, sexe, comorbidités, ...).

L'hypothèse nécessaire est que ce qui n'est pas observé n'influence pas le choix du traitement [Rosenbaum *et col* 1983, D'Agostino 1998]. Sous cette hypothèse, les méthodes d'appariement, de stratification ou d'ajustement sur le score de propension donnent une estimation sans biais de l'effet du traitement.

Le score de propension peut être estimé par régression logistique qui permet pour un individu i d'estimer la probabilité d'être traité par hémodialyse ou dialyse péritonéale connaissant ses caractéristiques. Les variables indépendantes dans la régression logistique sont les caractéristiques observées, la variable dépendante l'une des modalités de traitement (dans notre cas, les patients débutent soit en hémodialyse, soit en dialyse péritonéale, critère binaire). Pour un individu i , connaissant ses caractéristiques (variables indépendantes), les paramètres estimés permettent de calculer la probabilité que ce sujet soit traité par hémodialyse ou dialyse péritonéale (probabilités complémentaires dans notre cas).

L'intérêt de cette méthode est que si deux individus ont le même score de propension, mais sont traités par des méthodes différentes (l'un par hémodialyse, l'autre par dialyse péritonéale), alors nous sommes dans un cas de quasi-randomisation [D'Agostino 1998]. Bien entendu, sous l'hypothèse (forte) que les variables non observées n'influent pas le choix de la technique de dialyse.

Le score de propension peut être utilisé comme méthode d'appariement (patients avec le même score de propension mais traités différemment), pour stratifier l'analyse multivariée (strates de patients dont les scores de propension sont proches), pour ajuster l'analyse multivariée (le score de propension est introduit dans le modèle de régression multivariée comme variable d'ajustement) [D'Agostino 1998, Rubin *et col* 1996, Rosenbaum *et col* 1984].

Nous étudierons au chapitre 6.3 l'intérêt du score de propension dans notre problématique.

5.12 Modèles de survie relative

Jusqu'à présent dans ce travail, nous avons étudié la survie globale des patients dialysés.

La survie nette est définie comme la survie que l'on observerait si les autres risques de décès étaient éliminés [Estève *et col* 1994]. La survie nette met en évidence l'excès de mortalité auquel est soumis un groupe de patients. Dans notre cas, nous n'observerions que les décès imputés à l'insuffisance rénale chronique terminale traitée par dialyse.

Deux méthodes permettent d'estimer la probabilité de décéder d'une affection donnée [Estève *et col* 1994] : la méthode de survie spécifique et la méthode de survie relative.

La méthode de survie spécifique consiste à connaître pour chaque décès sa cause exacte et n'étudier que les décès imputables à la pathologie d'intérêt [Estève *et col* 1994]. La survie spécifique peut être alors estimée par la méthode actuarielle ou de Kaplan – Meier. L'hypothèse sous-jacente est que le processus conduisant au décès imputable à la pathologie étudiée est indépendant des autres causes de mortalité, ce qui peut ne pas être vérifié [Estève *et col* 1994]. L'exemple le plus parlant est celui du suicide après l'annonce d'un diagnostic difficile ou, en

dialyse, la survenue d'un décès par infarctus du myocarde massif, lorsque l'on connaît l'interaction entre l'insuffisance rénale, les techniques d'épuration extra-rénale et les pathologies cardiovasculaires. Cette méthode repose sur la qualité de l'information relative à la cause décès, ce qui est possible sur des échantillons de petites tailles, mais difficile sur des données épidémiologiques de registre par exemple.

La méthode de survie relative n'exige pas de connaître la cause de décès des patients. La notion de survie relative a été introduite par Berkson et Gage en 1950 [Berkson *et col* 1950]. La survie relative à l'instant t , $S_r(t)$, est définie par :

$$S_r(t) = \frac{S_o(t)}{S_a(t)}$$

Où $S_o(t)$ est le taux de survie globale observée à l'instant t et $S_a(t)$ le taux de survie attendu à l'instant t . Le taux de survie attendu correspond à la mortalité de la population générale, pour une population de même âge et de même sexe que la cohorte étudiée. Ces taux de survie sont issus en France des tables de taux de mortalité fournies par l'Institut National des Statistiques et des Etudes Economiques (INSEE). Il s'agit en fait d'une standardisation de type indirecte sur l'âge et le sexe.

Si l'on parle de risque instantané de décès à l'instant t , $\lambda(t)$, l'équation s'écrit :

$$\lambda_r(t) = \lambda_o(t) - \lambda_a(t)$$

L'hypothèse sous-jacente est que la population étudiée (ici les patients dialysés) et la population générale sont similaires quant aux facteurs de risque de décès au début de la période d'observation, excepté pour la pathologie étudiée (l'insuffisance rénale chronique terminale traitée). En effet l'analyse n'est ajustée que sur l'âge et le sexe.

Différentes méthodes d'estimation de la survie relative ont été décrites. Il s'agit des méthodes Ederer I [Ederer *et col* 1961], Ederer II [Ederer *et col* 1959], Hakulinen [Hakulinen 1982].

Hakulinen *et col* ont ensuite introduit un modèle de régression permettant de prendre en compte des covariables d'ajustement pour déterminer leur effet sur la survie relative [Hakulinen *et col* 1987]. Il s'agit d'un modèle de régression à taux proportionnels qui s'écrit :

$$S_r(t) = \exp \left(- \int \lambda_r(t) dt \right)$$

$\lambda_r(t)$ est le risque de décès instantané relatif, fonction du vecteur β des coefficients associés au vecteur z des paramètres et qui s'exprime par [Hakulinen *et col* 1987] :

$$\lambda_r(t) = \exp(\alpha(t)) \cdot \exp(\beta z)$$

Le terme $\exp(\alpha(t))$ correspond au taux de base de mortalité spécifique, supposé constant pour chacun des intervalles de temps étudiés (les taux de mortalité dans la population générale sont donnés par périodes d'un an).

Cette modélisation repose sur l'hypothèse de proportionnalité des taux de mortalité [Hakulinen *et col* 1987]. Elle permet d'estimer l'effet des paramètres β (covariables d'ajustement) non pas sur la mortalité globale (comme le modèle de Cox), mais sur la survie relative.

Estève *et col* ont proposé en 1990 un modèle régressif de survie relative à taux proportionnels constants par intervalles de temps qui permet d'étudier l'évolution de la survie relative et l'effet des paramètres β par intervalles de temps [Estève *et col* 1990].

Giorgi *et col* développent à partir de ce modèle de survie relative un modèle de régression permettant d'évaluer les variations de l'effet de facteurs explicatifs de mortalité spécifique au cours du temps [Giorgi *et col* 2001]. Remontet *et col* étendent cette approche de la survie relative en introduisant des représentations graphiques des risques instantanés et des risques relatifs, et de leur variation au cours du temps [Remontet *et col* 2007]. Nous avons déjà utilisé cette modélisation des risques instantanés de décès après 1^{ère} dialyse (Cf. §5.3).

Ce mode de standardisation nous a permis d'étudier la surmortalité des patients dialysés par rapport à la population générale [Villar *et col* *J Am Soc Nephrol*, en cours de correction]. Nous étudierons au §6.4 l'intérêt des modèles de régression non pas sur la survie globale, mais sur la survie relative dans le cas des patients dialysés.

6. MISE EN ŒUVRE ET RESULTATS

6.1 Analyse par périodes de temps (modèle de Cox)

Nous l'avons vu, le risque relatif de décès en dialyse péritonéale par rapport à l'hémodialyse n'est pas constant au cours du temps. Nous séparerons l'analyse en deux périodes : la 1^{ère} année et après la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse.

Concernant le plan d'analyse, nous avons vu que différentes options étaient possibles :

- date de début de l'étude : 1^{ère} dialyse ou date de naissance,
- changement de technique de dialyse : analyse en intention de traiter ou censure à droite à la date de changement de dialyse.
- transplantation rénale : pas de prise en compte de la transplantation rénale ou censure à droite à la date de transplantation rénale,

Nous allons dans ce chapitre combiner ces différentes options avec objectif d'étudier les variations du risque relatif de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse selon le plan d'analyse. Nous utiliserons le modèle de régression de Cox.

Les résultats sont donnés sous forme de tableau présentant les variables introduites dans le modèle, les risques relatifs ajustés sur l'ensemble des variables introduites, l'intervalle de confiance à 95 %. Nous mentionnerons également le coefficient R² de détermination du modèle qui exprime la capacité des variables introduites dans le modèle à expliquer la variance du temps de survie (ce coefficient varie de 0, aucune prédiction, à 100 %, prédiction parfaite) [Nagelkerke 1991]. L'hypothèse de proportionnalité des risques relatifs sera vérifiée (Résidus de Schoenfeld).

Analyse au cours de la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse

Nous utiliserons pour débiter les données de la cohorte Lyon Sud 1995 – 2005.

Sauf indication contraire, la date de début est la 1^{ère} dialyse, l'analyse est en intention de traiter, les switchs entre modalités et la transplantation rénale ne sont pas pris en compte. La période d'étude se termine 1 an après la 1^{ère} dialyse.

Le tableau 9 indique les résultats d'un modèle incluant les 539 patients incidents.

Tableau 9 : Cohorte Lyon Sud, n = 539

	Risque relatif	Intervalle de confiance 95 %
Dialyse péritonéale vs hémodialyse	0.57	0.37 – 0.87
Age	1.07	1.05 – 1.08
Femme vs homme	1.28	0.87 – 1.89

R² : 13%

Hypothèse de proportionnalité des risques relatifs : respectée.

Il semble donc exister une surmortalité en hémodialyse la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse.

Seulement, nous savons que les patients adressés tardivement en Néphrologie présentent un pronostic péjoratif [Kessler *et col* 2003]. De même, les patients présentant une insuffisance rénale terminale d'évolution rapide ou insuffisance rénale aiguë non réversible (définie par une fonction rénale normale 6 mois avant la 1^{ère} dialyse) ont un pronostic sombre en dialyse compte tenu des comorbidités associées à cet état clinique (vascularites systémiques ou nécrose tubulaire aiguë dans le contexte d'une défaillance multiviscérale par exemple) [Ahlstrom *et col* 2005]. Ces

patients sont préférentiellement orientés vers l'hémodialyse qui est la technique de choix pour débiter en urgence la dialyse.

Ces deux variables sont connues pour les années 1995 à 1998 dans la cohorte Lyon Sud (n = 185). Le modèle du tableau 10 donne dans ce sous-groupe les résultats détaillés dans le tableau 9 pour la cohorte entière.

Tableau 10 : Cohorte Lyon Sud 1995 – 1998, n = 185

	Risque relatif	Intervalle de confiance 95 %
Dialyse péritonéale vs hémodialyse	0.65	0.27 – 1.56
Age	1.06	1.03 – 1.10
Femme vs homme	1.57	0.71 – 3.43

R² : 11%

Hypothèse de proportionnalité des risques relatifs : respectée.

La valeur du risque relatif de décès en dialyse péritonéale vs hémodialyse est comparable à celle de la cohorte entière, la diminution de l'effectif dans ce sous-groupe se traduisant par une perte de puissance statistique et un intervalle de confiance incluant 1. Observons l'effet de l'introduction des variables insuffisance rénale terminale (IRT) d'évolution rapide (< 6 mois) et recours tardif dans ce modèle (< 6 mois) : tableau 11.

Tableau 11 : Cohorte Lyon Sud 1995 – 1998, n = 185

	Risque relatif	Intervalle de confiance 95 %
Dialyse péritonéale vs hémodialyse	0.90	0.35 – 2.32
Age	1.05	1.02 – 1.09
Femme vs homme	0.97	0.40 – 2.36
IRT d'évolution rapide (< 6 mois)	9.03	1.72 – 47.2
Recours tardif (< 6 mois)	0.54	0.11 – 2.56

R² : 15.7%

Hypothèse de proportionnalité des risques relatifs : respectée.

Le risque relatif à la fois pour la modalité de dialyse et le sexe se rapproche de 1. C'est la variable IRT d'évolution rapide qui explique en partie dans ce modèle la mortalité la 1^{ère} année de dialyse. Comme pour l'inscription sur liste d'attente de transplantation, nous pensons d'ailleurs que cette variable, du fait de la gravité clinique associée, est le facteur confondant de l'excès de mortalité en dialyse associé au recours tardif en Néphrologie [Villar *et col* 2004].

Cependant, ces deux variables ne sont habituellement pas disponibles dans les données de registre [USRDS, ANZDATA, REIN]. Une solution est de débiter l'analyse de mortalité après 3 mois de dialyse, période au cours de laquelle il est arbitrairement décidé que le décès des patients n'est pas attribué à l'état insuffisance rénale chronique terminale mais aux comorbidités associées au début de la prise en dialyse. C'est la solution adoptée par le registre américain USRDS [USRDS 2005]. Nous l'explorons grâce au modèle décrit par le tableau 12.

Tableau 12 : Cohorte Lyon Sud, n = 472, date de début : 1^{er} jour du 4^{ème} après 1^{ère} dialyse, date de fin d'étude : 1 an après 1^{ère} dialyse

	Risque relatif	Intervalle de confiance 95 %
Dialyse péritonéale vs hémodialyse	0.64	0.36 – 1.14
Age	1.06	1.03 – 1.08
Femme vs homme	1.35	0.79 – 2.29

R² : 7%

Hypothèse de proportionnalité des risques relatifs : respectée.

Dans cette cohorte, la solution de débiter la période d'étude après le 3^{ème} mois après 1^{ère} dialyse ne modifie pas le risque relatif de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse (Cf. Tableau 9). Ce risque relatif devient non significatif (intervalle de confiance englobant 1), en raison de la perte de puissance liée à la diminution de l'effectif.

Le tableau 13 donne le résultat de la régression avec ajustement sur l'ensemble des variables observés à la 1^{ère} dialyse dans la cohorte Lyon Sud. Les variables ont été introduites pas à pas pour étudier leurs interactions, notamment entre le diabète, les comorbidités vasculaires et les néphropathies initiales.

Tableau 13 : Cohorte Lyon Sud 1995 – 1998, n = 539, date de début d'étude : 1^{ère} dialyse.

	Risque relatif	Intervalle de confiance 95 %
Dialyse péritonéale vs hémodialyse	0.48	0.30 – 0.76
Age (+ 1 an)	1.06	1.04 – 1.09
Femme vs homme	1.33	0.87 – 2.02
Diabète type 1	1.97	0.41 – 9.41
Diabète type 2	1.04	0.60 – 1.84
Insuffisance cardiaque congestive	1.77	1.11 – 2.83
Coronaropathie	1.45	0.92 – 2.27
Transplantation cardiaque	1.27	0.41 – 3.89
Artériopathie des membres inférieurs	1.74	1.10 – 2.75
Accident vasculaire cérébral	1.57	0.95 – 2.58
Néoplasie	1.17	0.73 – 1.89
Hépatite B	1.22	0.28 – 5.20
Hépatite C	1.40	0.49 – 4.06
Insuffisance hépatocellulaire	2.96	1.22 – 7.16
VIH	2.98	0.36 – 24.7
Insuffisance respiratoire	1.42	0.71 – 2.80
Néphropathie initiale	-	-

R² : 19.7 %

Hypothèse de proportionnalité des risques relatifs : respectée.

Le fait d'ajuster sur les comorbidités modifie peu le risque relatif de décès estimé : en effet, le risque relatif ajusté sur l'âge et le sexe est à 0.57 (Tableau 9) et il est 0.48 lorsqu'il est ajusté sur l'ensemble des comorbidités. Le biais résiduel est évidemment dans cette analyse l'absence d'ajustement sur le type d'insuffisance rénale terminale (rapidité d'évolution). L'ensemble des comorbidités explique 6.7% de la variance, alors que la modalité de dialyse, l'âge et le sexe en explique 13 % (Tableaux 9 et 13).

L'introduction des néphropathies ne modifie pas l'estimation des risques relatifs de décès associés au diabète de type 1, au diabète de type 2 et aux comorbidités cardiovasculaires. L'âge, l'insuffisance cardiaque et l'artériopathie des membres inférieurs ainsi que l'insuffisance hépatocellulaire sont associés à un excès de mortalité significatif la 1^{ère} année de dialyse.

Lorsque la date de naissance est prise comme date de début d'étude, le risque relatif de décès en dialyse péritonéale vs hémodialyse n'est pas modifié (Tableau 14).

Tableau 14 : Cohorte Lyon Sud, n = 549, date de début : naissance, date de fin d'étude : 1 an après 1^{ère} dialyse

	Risque relatif	Intervalle de confiance 95 %
Dialyse péritonéale vs hémodialyse	0.61	0.38 – 0.96
Age	0.16	0.13 – 0.21
Femme vs homme	1.13	0.75 – 1.69

R² : 5,7%

Hypothèse de proportionnalité des risques relatifs : respectée.

Par contre, l'intérêt de cette modélisation est de souligner, en fait, la gravité de l'affection chez les patients débutant jeune la dialyse et dont l'espérance de vie (sachant qu'ils sont vivants à 18 ans) est plus faible que les patients débutant plus âgés la dialyse. En effet le risque relatif de décès diminue avec l'âge, lorsque la naissance est le point de départ de l'analyse.

Lorsque les patients transplantés la 1^{ère} année sont censurés à droite dans l'analyse (n = 35 sur 115 transplantés), le risque relatif de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse ajusté sur l'ensemble des covariables n'est pas modifié : 0.49 [0.28 – 0.71]. Il en est de même lorsque les patients qui changent de technique de dialyse sont censurés à droite à la date de changement (n = 16) : 0.48 [0.29 – 0.70].

Dans la cohorte REIN Rhône – Alpes 1999 – 2003 (n=3025), nous observons (Tableau 15) :

Tableau 15 : Cohorte Rhône – Alpes, n = 3025, date de début : 1^{ère} dialyse, date de fin d'étude : 1 an après 1^{ère} dialyse, switch entre techniques non pris en compte, patients transplantés non censurés.

	Risque relatif	Intervalle de confiance 95 %
Dialyse péritonéale vs hémodialyse	0.83	0.66 – 1.03
Age	1.06	1.05 – 1.07
Femme vs homme	0.97	0.81 – 1.16

R² : 8.5%

Hypothèse de proportionnalité des risques relatifs : respectée.

Ce modèle dans la cohorte Rhône – Alpes correspond au modèle décrit par le Tableau 9 dans la cohorte Lyon – Sud. Nous ne retrouvons pas de manière significative la surmortalité associée à la technique hémodialyse, seule une tendance en faveur d'une surmortalité dans le groupe hémodialyse est mise en évidence. Du fait de la spécificité de son recrutement (Centre Hospitalier Universitaire), la cohorte Lyon Sud « sélectionne » en hémodialyse des patients dont la gravité (post-réanimation, vascularites systémiques, pathologies multiviscérales, ...) modifie le risque relatif de décès en dialyse au cours de cette 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse. Cet effet n'est pas retrouvé dans cette cohorte exhaustive de patients de la Rhône – Alpes.

Le tableau 16 indique l'intérêt d'ajuster ce risque relatif sur la néphropathie initiale.

Tableau 16 : Cohorte Rhône – Alpes, n = 3025, date de début : 1^{ère} dialyse, date de fin d'étude : 1 an après 1^{ère} dialyse, switch entre techniques non pris en compte, patients transplantés non censurés.

	Risque relatif	Intervalle de confiance 95 %
Dialyse péritonéale vs hémodialyse	0.81	0.64 – 1.01
Age	1.05	1.04 – 1.06
Femme vs homme	0.94	0.79 – 1.3
Néphropathie initiale	-	-

R² : 11.3%

Hypothèse de proportionnalité des risques relatifs : respectée.

L'estimation du risque relatif de décès en dialyse péritonéale vs hémodialyse n'est pas modifiée. Sont associés à une surmortalité la 1^{ère} année de dialyse par rapport au groupe glomérulonéphrite la néphropathie vasculaire, la néphropathie diabétique, la néphropathie myélomateuse et le groupe des néphropathies autres et non sues. Les patients présentant une polykystose présentent un meilleur pronostic que les patients présentant une glomérulonéphrite chronique.

Lorsque la date de début de l'étude est le 1^{er} jour du 4^{ème} mois après 1^{ère} dialyse dans la cohorte Rhône – Alpes (n = 2799), le risque relatif ajusté de décès en dialyse péritonéale vs hémodialyse est 0.88 [0.66 – 1.17].

Le tableau 17 indique les résultats de la modélisation lorsque la date de naissance est la date de début de l'étude.

Tableau 17 : Cohorte Rhône – Alpes, n = 3025, date de début : date de naissance, date de fin d'étude : 1 an après 1^{ère} dialyse, switch entre technique non pris en compte, patients transplantés non censurés.

	Risque relatif	Intervalle de confiance 95 %
Dialyse péritonéale vs hémodialyse	0.78	0.62 – 0.98
Age	0.16	0.14 – 0.19
Femme vs homme	0.97	0.81 – 1.17
Néphropathie initiale	-	-

R² : 0.54 %

Hypothèse de proportionnalité des risques relatifs : respectée.

La technique hémodialyse est alors significativement associée à un excès de mortalité. Les patients débutant jeunes la dialyse ont un pronostic significativement péjoratif par rapport aux patients plus âgés. Les autres risques relatifs ne sont pas modifiés (sexe et néphropathies). L'interprétation de cette régression doit être prudente : il ne s'agit pas de l'étude d'une classe d'âge et les patients de cette cohorte incidente en dialyse entre 1999 et 2003 ne sont pas représentatifs d'aucune classe d'âge. Par ailleurs, ces risques relatifs ne sont pas ajustés sur le type d'insuffisance rénale terminale (rapidité d'évolution).

Si le même modèle est appliqué aux patients qui ont survécu aux trois premiers mois de dialyse (n = 2799), le risque relatif ajusté est 0.83 [0.62 – 1.12]. L'excès de mortalité devient non significatif.

Par ailleurs, le risque relatif ajusté de décès en dialyse péritonéale vs hémodialyse dans la cohorte Rhône – Alpes n'est pas modifiés lorsque les patients transplantés sont censurés à droite à la date de transplantation (0.82 [0.63 – 1.02]) ni lorsque les patients changeant de modalité de dialyse au cours de la 1^{ère} année sont censurés à droite (0.81 [0.61 – 1.02]), lorsque le début de l'étude est la 1^{ère} dialyse.

Dans la cohorte REIN Lorraine 1997 - 2005 (n=1912), avec la spécificité que seuls les patients non inscrits sur liste d'attente de transplantation rénale sont étudiés ici, nous observons (tableau 18) :

Tableau 18 : Cohorte Lorraine, n = 1912, date de début : 1^{ère} dialyse, date de fin d'étude : 1 an après 1^{ère} dialyse, switch entre technique non pris en compte.

	Risque relatif	Intervalle de confiance 95 %
Dialyse péritonéale vs hémodialyse	0.64	0.50 – 0.83
Age	1.04	1.03 – 1.05
Femme vs homme	0.87	0.73 – 1.04

R² : 5.7%

Hypothèse de proportionnalité des risques relatifs : respectée.

La modalité de dialyse « hémodialyse » est associée à un sur-risque de mortalité la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse.

Le tableau 19 donne le résultat de la régression avec ajustement sur l'ensemble des variables observées à la 1^{ère} dialyse dans la cohorte Lorraine. Les variables ont été introduites pas à pas.

Tableau 19 : Cohorte Lorraine, n = 1912, date de début : 1^{ère} dialyse, date de fin d'étude : 1 an après 1^{ère} dialyse, switch entre techniques non pris en compte.

	Risque relatif	Intervalle de confiance 95 %
Dialyse péritonéale vs hémodialyse	0.63	0.49 – 0.82
Age	1.04	1.03 – 1.05
Femme vs homme	0.90	0.75 – 1.08
Diabète	1.04	0.87 – 1.25
Insuffisance cardiaque congestive	1.23	0.96 – 1.59
Coronaropathie	0.80	0.59 – 1.05
Artériopathie des membres inférieurs	1.29	1.00 – 1.66
Accident vasculaire cérébral	1.04	0.76 – 1.42
Insuffisance respiratoire	1.16	0.87 – 1.56

R² : 6.2 %

Hypothèse de proportionnalité des risques relatifs : respectée.

L'ajustement sur les principales comorbidités ne modifie pas le risque relatif de décès en dialyse péritonéale vs hémodialyse dans cette cohorte. Ces comorbidités expliquent 0.5 % de la variance de la survie. L'artériopathie des membres inférieurs est associé à une augmentation du risque de décès lors de la 1^{ère} année de dialyse. Ces risques relatifs de décès doivent être interprétés en l'absence d'ajustement sur le type d'insuffisance rénale terminale (rapidité d'évolution).

Cependant, si nous utilisons le 1^{er} jour du 4^{ème} mois après 1^{ère} dialyse comme date de début d'analyse, les risques relatifs de décès sont (Tableau 20) :

Tableau 20 : Cohorte Lorraine, n = 1681, date de début : 1^{er} jour du 4^{ème} mois après 1^{ère} dialyse, date de fin d'étude : 1 an après 1^{ère} dialyse, switch entre techniques non pris en compte.

	Risque relatif	Intervalle de confiance 95 %
Dialyse péritonéale vs hémodialyse	0.75	0.55 – 1.03
Age	1.04	1.03 – 1.05
Femme vs homme	1.04	0.82 – 1.32
Diabète	1.14	0.96 – 0.81
Insuffisance cardiaque congestive	1.08	0.75 – 1.55
Coronaropathie	0.78	0.53 – 1.14
Artériopathie des membres inférieurs	1.65	1.19 – 2.28
Accident vasculaire cérébral	0.95	0.61 – 1.47
Insuffisance respiratoire	0.93	0.60 – 1.44

R² : 4.0 %

Hypothèse de proportionnalité des risques relatifs : respectée.

Sous réserve que nous n'avons pas de covariable d'ajustement du type « insuffisance rénale d'évolution rapide (< 6 mois) » pour comparer le résultat de ce modèle, faire débuter l'étude après 3 mois de dialyse modifie l'estimation du risque relatif de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse : il se rapproche de 1 et devient non significatif, cet effet pouvant être dû également à la perte de puissance statistique lié à la diminution de l'effectif.

Enfin, le risque relatif de décès en dialyse péritonéale vs hémodialyse au cours de la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse n'est pas modifié lorsque la date de naissance est la date de début d'étude. Nous n'avons pas les données concernant les changements de technique dans cette cohorte.

Conclusion : analyse au cours de la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse

La technique « hémodialyse » est associée à un excès de mortalité par rapport à la technique « dialyse péritonéale » lors de la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse.

Le biais d'analyse est le non ajustement sur la variable que nous avons nommée type d'insuffisance rénale terminale selon la rapidité d'évolution. Cette variable est en fait une variable qui synthétise la gravité médicale des patients à la 1^{ère} dialyse en raison de pathologies associées et / ou multiviscérales (vascularite, syndrome de défaillance multiviscérale lors d'un état de choc, dénutrition, multiples pathologies d'organe, ...). Parce que la seule ou quasiment la seule possibilité de traiter ces patients est l'hémodialyse en urgence et parce que ces patients ont un pronostic très sombre en dialyse (37.5 % de décès la 1^{ère} année de dialyse contre 13.2% chez les patients ne présentant ce type d'insuffisance rénale, $p < 0.05$ [Villar *et col* 2004]), il s'agit d'un facteur confondant à prendre en compte dans l'analyse de la survie lors de la 1^{ère} année de dialyse.

Il est à noter que dans le registre REIN sont recueillies 3 variables qui permettent d'approcher ce paramètre :

- la date de création de 1^{ère} fistule,
- la réalisation de la 1^{ère} dialyse en urgence de manière non programmée,
- la réalisation de la 1^{ère} dialyse sur cathéter veineux central.

Cependant, ces trois variables sont plutôt un reflet du recours tardif au néphrologue.

Faire débuter l'étude après 3 mois de dialyse ne semble corriger le biais lié au non ajustement sur la rapidité d'évolution de l'insuffisance rénale terminale que partiellement, peut être également en raison d'une perte de puissance statistique liée à la diminution des effectifs étudiés.

L'ajustement sur les comorbidités modifie peu l'évaluation du risque relatif de décès en dialyse péritonéale vs hémodialyse au cours de la 1^{ère} année de dialyse.

Par ailleurs, parmi les variables explicatives de la mortalité la 1^{ère} année de dialyse, l'artériopathie des membres inférieurs, l'insuffisance cardiaque congestive, la néphropathie myélomateuse sont des états cliniques de pronostic péjoratif. Le diabète ne semble pas être associé à la mortalité précoce en dialyse. L'interprétation du rôle des néphropathies dans l'analyse de la cohorte Rhône – Alpes est plus difficile, compte tenu du non ajustement sur les comorbidités associées.

Enfin, les modifications de la date de début d'étude (naissance ou 1^{ère} dialyse) et du codage de la technique de dialyse (pas de prise en compte de la transplantation rénale ou censure à droite à la date de transplantation rénale, analyse en intention de traiter ou censure à droite à la date de changement de dialyse) ne modifie pas l'estimation du risque relatif de décès en dialyse péritonéale vs hémodialyse lors de la 1^{ère} année de dialyse (sauf dans la cohorte Rhône – Alpes où ce risque relatif devient significatif lorsque la date de naissance est la date de début d'étude).

Analyse après la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse

Dans ce sous-chapitre, les patients décédés ou perdu de vue au cours de la 1^{ère} année ne sont pas analysés. Concernant le plan d'analyse, nous testerons les différentes options que nous avons déjà décrites :

- date de début de l'étude : 1^{er} jour de la 2^{ème} année après 1^{ère} dialyse ou date de naissance,
- changement de technique de dialyse : analyse en intention de traiter ou censure à droite à la date de changement de dialyse.
- transplantation rénale : pas de prise en compte de la transplantation rénale ou censure à droite à la date de transplantation rénale,

Cohorte Lyon Sud

Dans la cohorte Lyon Sud (n = 384), le tableau 21 donne les résultats du modèle prenant en compte la modalité de dialyse, l'âge et le sexe dans la cohorte des patients vivant au 1^{er} jour de la deuxième année après 1^{ère} dialyse qui constitue la date de début de l'étude. Les switches entre technique de dialyse ne sont pas pris en compte ni la transplantation rénale. La modalité de dialyse est la modalité de dialyse au 3^{ème} mois après 1^{ère} dialyse (et non pas forcément la modalité de dialyse au 1^{er} jour de la 2^{ème} année de dialyse puisque les switches ne sont pas pris en compte).

Tableau 21 : Cohorte Lyon Sud, n = 384, date de début d'étude : 1^{er} jour de la 2^{ème} année après 1^{ère} dialyse, date de point : 31/12/2005. Switchs entre modalités de dialyse et transplantation rénale non pris en compte.

	Risque relatif	Intervalle de confiance 95 %
Dialyse péritonéale vs hémodialyse	1.49	1.05 – 2.10
Age	1.06	1.05 – 1.07
Femme vs homme	0.91	0.65 – 1.26

R² : 28.8 %

Hypothèse de proportionnalité des risques relatifs : respectée.

Dans le sous-groupe Lyon Sud 1995 – 1998 (n = 157), le risque relatif de décès en dialyse péritonéale vs hémodialyse, ajusté sur l'âge et le sexe, est 1.77 [1.07 – 2.92]. Lorsque nous l'ajustons sur les variables recours tardif (< 6 mois) et insuffisance rénale terminale d'évolution rapide (< 6 mois), il devient 1.76 [1.04 – 2.95]. Il n'est donc pas modifié. Ces deux variables n'ont pas d'influence sur la survie après 1 an de dialyse, avec respectivement un risque relatif de 0.98 [0.47 – 2.02] et 0.82 [0.17 – 4.01].

Dans la cohorte Lyon Sud, le tableau 22 donne le résultat de l'ajustement sur l'ensemble des comorbidités observées à la 1^{ère} dialyse, tout d'abord sans entrer la variable néphropathie dans le modèle.

Tableau 22 : Cohorte Lyon Sud, n = 384, date de début d'étude : 1^{er} jour de la 2^{ème} année après 1^{ère} dialyse, date de point : 31/12/2005. Switchs entre modalités de dialyse et transplantation rénale non pris en compte.

	Risque relatif	Intervalle de confiance 95 %
Dialyse péritonéale vs hémodialyse	1.46	1.01 – 2.10
Age	1.07	1.05 – 1.09
Femme vs homme	0.92	0.65 – 1.30
Diabète type 1	3.27	1.36 – 7.90
Diabète type 2	1.61	1.13 – 2.29
Insuffisance cardiaque congestive	1.15	0.78 – 1.69
Coronaropathie	1.01	0.71 – 1.44
Transplantation cardiaque	2.36	1.25 – 4.48
Artériopathie des membres inférieurs	1.30	0.89 – 1.91
Accident vasculaire cérébral	1.44	0.92 – 2.26
Néoplasie	1.27	0.87 – 1.87
Hépatite B	1.04	0.32 – 3.32
Hépatite C	3.17	1.06 – 9.49
Insuffisance hépatocellulaire	2.34	1.03 – 5.30
VIH	1.74	0.39 – 7.86
Insuffisance respiratoire	0.72	0.35 – 1.50

R² : 35.2%

Hypothèse de proportionnalité des risques relatifs : respectée.

Dans ce modèle, la modalité « dialyse péritonéale » est associée à une surmortalité après la 1^{ère} année de dialyse par rapport à la modalité « hémodialyse ». Le risque relatif n'a pas été modifié par l'ajustement sur les comorbidités. Celles-ci expliquent 6.4% de la variance de la survie.

Dans ce modèle, les variables âge, diabète de type 1, diabète de type 2, transplantation cardiaque, hépatite C et insuffisance hépatocellulaire sont associés à un sur-risque significatif de décès en dialyse après la 1^{ère} année.

Dans ce modèle nous n'avons pas pris en compte la transplantation rénale. Le tableau 23 étudie l'introduction de la variable « inscription sur liste d'attente de transplantation rénale » dans ce modèle.

Tableau 23 : Cohorte Lyon Sud, n = 384, date de début d'étude : 1^{er} jour de la 2^{ème} année après 1^{ère} dialyse, date de point : 31/12/2005. Switchs entre modalités de dialyse et transplantation rénale non pris en compte.

	Risque relatif	Intervalle de confiance 95 %
Dialyse péritonéale vs hémodialyse	1.31	0.92 – 1.87
Age	1.04	1.02 – 1.06
Femme vs homme	0.93	0.66 – 1.31
Diabète type 1	2.68	1.10 – 6.55
Diabète type 2	1.43	1.01 – 2.03
Insuffisance cardiaque congestive	1.10	0.75 – 1.61
Coronaropathie	0.84	0.59 – 1.20
Transplantation cardiaque	2.09	1.10 – 3.99
Artériopathie des membres inférieurs	1.34	0.91 – 1.97
Accident vasculaire cérébral	1.47	0.93 – 2.32
Néoplasie	1.13	0.76 – 1.67
Hépatite B	1.05	0.31 – 3.64
Hépatite C	1.63	0.46 – 5.68
Insuffisance hépatocellulaire	1.78	0.76 – 4.14
VIH	1.13	0.23 – 5.54
Insuffisance respiratoire	0.85	0.42 – 1.75
Inscription sur liste d'attente	0.13	0.07 – 0.26

R² : 42.5 %

Hypothèse de proportionnalité des risques relatifs : respectée.

L'estimation du risque relatif de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse diminue à 1.31 et n'est plus significatif dans ce modèle. Avec l'âge, les comorbidités associées à une augmentation significative du risque relatif de décès en dialyse sont le diabète de type 1, le diabète de type 2 et le fait d'être transplanté cardiaque.

La variable « inscription sur liste d'attente de transplantation rénale » est fortement associée à un risque relatif bas de mortalité après la 1^{ère} année de dialyse. C'est une variable binaire multifactorielle qui décrit l'état de santé des patients dialysés, tel un score. Les patients inscrits sur liste d'attente de transplantation rénale sont sélectionnés sur des critères médicaux après un processus de sélection, le bilan pré-greffe, qui contre-indique les patients aux comorbidités les plus élevées [Bayat *et col* 2006, Villar *et col* 2004]. Son introduction dans ce modèle est pertinente sur le plan clinique (bien que binaire, il s'agit d'un score de gravité de la pathologie qui dépasse l'association simple des comorbidités observées à la 1^{ère} dialyse) mais également biostatistique puisque la vraisemblance partielle du modèle augmente (de - 811.8 à - 788.6) ainsi que le coefficient de détermination du modèle (cette variable explique 7,3% de la variance de la survie, plus que l'ensemble des comorbidités).

Le tableau 24 objective le résultat du modèle lorsque la variable néphropathie y est introduite.

Tableau 24 : Cohorte Lyon Sud, n = 384, date de début d'étude : 1^{er} jour de la 2^{ème} année après 1^{ère} dialyse, date de point : 31/12/2005. Switchs entre modalités de dialyse et transplantation rénale non pris en compte.

	Risque relatif	Intervalle de confiance 95 %
Dialyse péritonéale vs hémodialyse	1.26	0.88 – 1.81
Age	1.04	1.02 – 1.06
Femme vs homme	0.84	0.59 – 1.20
Diabète type 1	2.10	0.75 – 5.88
Diabète type 2	1.29	0.80 – 2.06
Insuffisance cardiaque congestive	1.10	0.76 – 1.65
Coronaropathie	0.89	0.62 – 1.29
Transplantation cardiaque	2.45	1.20 – 4.97
Artériopathie des membres inférieurs	1.32	0.88 – 1.99
Accident vasculaire cérébral	1.39	0.87 – 2.22
Néoplasie	1.08	0.72 – 1.61
Hépatite B	0.98	0.27 – 3.57
Hépatite C	2.19	0.58 – 8.33
Insuffisance hépatocellulaire	1.91	0.81 – 4.47
VIH	1.41	0.29 – 6.94
Insuffisance respiratoire	0.82	0.39 – 1.69
Inscription sur liste d'attente	0.15	0.08 – 0.29
Néphropathie initiale	-	-

R² : 45.4 %

Hypothèse de proportionnalité des risques relatifs : respectée.

Le risque relatif de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse diminue à 1.26 et n'est pas significatif dans ce modèle. Avec l'âge, les comorbidités associées à une augmentation significative du risque relatif de décès en dialyse sont le fait d'être transplanté cardiaque, la néphropathie vasculaire et la néphropathie myélomateuse. Le diabète n'est plus associé significativement à la mortalité.

Lorsque que nous réalisons la même analyse parmi les 244 patients de la cohorte Lyon Sud non inscrits sur liste d'attente de transplantation rénale, le risque relatif de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse ajusté sur l'âge, le sexe, les comorbidités et les néphropathies est 1.38 [0.94 – 2.02].

Lorsque la date de début d'étude est la date de naissance, le risque relatif de décès en dialyse péritonéale vs hémodialyse est :

- modèle sans introduction de la variable néphropathie (correspond au tableau 23) :
1.51 [1.05 – 2.19],
- modèle avec introduction de la variable néphropathie (correspond au tableau 24) :
1.37 [0.94 – 2.01].

Les autres risques relatifs ne sont pas significativement modifiés. Pour l'âge, le risque relatif de décès lorsqu'un patient est âgé d'un an de plus est respectivement 0.66 [0.63 – 0.70] et 0.65 [0.61 – 0.69].

Le risque relatif de décès en dialyse péritonéale vs hémodialyse n'est pas modifié lorsque les patients transplantés sont censurés à la date de transplantation rénale :

- modèle ajusté sur l'âge et le sexe :
1.48 [1.05 – 2.08],
- modèle sans les variables inscription sur liste d'attente et néphropathie (correspond au tableau 22) :
1.45 [1.01 – 2.09],
- modèle avec la variable inscription sur liste d'attente et sans la variable néphropathie (correspond au tableau 23) :
1.32 [0.92 – 1.88],
- modèle avec les variables inscription sur liste d'attente et néphropathie (correspond au tableau 24) :
1.26 [0.88 – 1.82].

De la même manière, le risque relatif de décès en dialyse péritonéale vs hémodialyse n'est pas modifié lorsque les patients qui changent de modalité sont censurés à la date de changement de modalité de dialyse :

- modèle ajusté sur l'âge et le sexe :
1.50 [1.06 – 2.12],
- modèle sans les variables inscription sur liste d'attente et néphropathie (correspond au tableau 22) :
1.47 [1.02 – 2.13],
- modèle avec la variable inscription sur liste d'attente et sans la variable néphropathie (correspond au tableau 23) :
1.37 [0.96 – 1.97],
- modèle avec les variables inscription sur liste d'attente et néphropathie (correspond au tableau 24) :
1.32 [0.91 – 1.91].

Les risques relatifs pour les autres variables ne sont pas modifiés dans chacun de ces modèles. Lorsque la date de naissance est la date de début de l'étude, les risques relatifs, sauf pour l'âge, ne sont pas modifiés.

Cohorte Rhône – Alpes

Dans la cohorte Rhône – Alpes (n = 2466), le tableau 25 donne les résultats du modèle prenant en compte la modalité de dialyse, l'âge et le sexe dans la cohorte des patients vivant au 1^{er} jour de la deuxième année après 1^{ère} dialyse qui constitue la date de début de l'étude. Les switches entre technique de dialyse ne sont pas pris en compte ni la transplantation rénale. La modalité de dialyse est la modalité de dialyse au 3^{ème} mois après 1^{ère} dialyse (et non pas forcément la modalité de dialyse au 1^{er} jour de la 2^{ème} année de dialyse puisque les switches ne sont pas pris en compte).

Tableau 25 : Cohorte Rhône – Alpes, n = 2466, date de début d'étude : 1^{er} jour de la 2^{ème} année après 1^{ère} dialyse, date de point : 31/12/2005. Switchs entre modalités de dialyse et transplantation rénale non pris en compte.

	Risque relatif	Intervalle de confiance 95 %
Dialyse péritonéale vs hémodialyse	1.31	1.12 – 1.55
Age	1.07	1.06 – 1.07
Femme vs homme	0.81	0.70 – 0.93

R² : 21.8 %

Hypothèse de proportionnalité des risques relatifs : respectée.

La modalité « dialyse péritonéale » est associée à un sur-risque de mortalité dans ce modèle, ainsi que l'âge et le sexe masculin.

Ce sur-risque de mortalité persiste significatif lorsqu'il est ajusté sur la variable transplantation rénale (n = 597 au cours du suivi) :

Tableau 26 : Cohorte Rhône – Alpes, n = 2466, date de début d'étude : 1^{er} jour de la 2^{ème} année après 1^{ère} dialyse, date de point : 31/12/2005. Switchs entre modalités de dialyse et transplantation rénale non pris en compte.

	Risque relatif	Intervalle de confiance 95 %
Dialyse péritonéale vs hémodialyse	1.36	1.13 – 1.56
Age	1.04	1.03 – 1.05
Femme vs homme	0.85	0.74 – 0.98
Transplantation rénale	0.12	0.07 – 0.21

R² : 29.9 %

Hypothèse de proportionnalité des risques relatifs : respectée.

Le tableau 27 détaille les résultats du modèle incluant également la variable néphropathie.

Tableau 27 : Cohorte Rhône – Alpes, n = 2466, date de début d'étude : 1^{er} jour de la 2^{ème} année après 1^{ère} dialyse, date de point : 31/12/2005. Switchs entre modalités de dialyse et transplantation rénale non pris en compte.

	Risque relatif	Intervalle de confiance 95 %
Dialyse péritonéale vs hémodialyse	1.32	1.12 – 1.56
Age	1.04	1.03 – 1.05
Femme vs homme	0.82	0.71 – 0.94
Transplantation rénale	0.13	0.07 – 0.22
Néphropathie initiale	-	-

R² : 32.2 %

Hypothèse de proportionnalité des risques relatifs : respectée.

Dans cette cohorte, après un an de dialyse, dans ce modèle, la modalité « dialyse péritonéale » est associée à un excès de risque significatif par rapport à la modalité « hémodialyse ». L'âge, le sexe masculin, et les néphropathies sont significativement associés à la mortalité en dialyse, après la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse.

Lorsque l'analyse est réalisée parmi les 1868 patients non transplantés au cours du suivi dans la cohorte Rhône – Alpes, le risque relatif de décès en dialyse péritonéale vs hémodialyse ajusté sur l'âge, le sexe et les néphropathies est 1.33 [1.13 – 1.56].

L'évaluation du risque relatif de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse n'est pas modifiée lorsque la date de naissance est la date de début d'étude. Elle n'est pas non plus modifiée lorsque les patients qui changent de technique de dialyse sont censurés dans l'analyse, ni lorsque les patients transplantés sont censurés à la date de transplantation rénale.

Cohorte Lorraine

Dans la cohorte Lorraine, le risque relatif de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse ajusté sur l'âge et le sexe est donné dans le tableau 28, sachant que seuls les patients non inscrits sur liste d'attente de transplantation rénale sont étudiés dans cette cohorte.

Tableau 28 : Cohorte Lorraine, n = 1400, date de début d'étude : 1^{er} jour de la 2^{ème} année après 1^{ère} dialyse, date de point : 31/12/2005. Switchs entre modalités de dialyse non pris en compte.

	Risque relatif	Intervalle de confiance 95 %
Dialyse péritonéale vs hémodialyse	1.16	0.96 – 1.40
Age	1.04	1.03 – 1.05
Femme vs homme	0.97	0.83 – 1.13

R² : 11.2 %

Hypothèse de proportionnalité des risques relatifs : respectée.

Il existe une tendance à une surmortalité en dialyse péritonéale par rapport à l'hémodialyse, non significative, dans cette cohorte.

Ce risque relatif est peu modifié par l'ajustement sur les comorbidités présentées par les patients à la 1^{ère} dialyse (Tableau 29).

Tableau 29 : Cohorte Lorraine, n = 1400, date de début d'étude : 1^{er} jour de la 2^{ème} année après 1^{ère} dialyse, date de point : 31/12/2005. Switchs entre modalités de dialyse non pris en compte.

	Risque relatif	Intervalle de confiance 95 %
Dialyse péritonéale vs hémodialyse	1.17	0.97 – 1.42
Age	1.04	1.03 – 1.05
Femme vs homme	0.93	0.79 – 1.09
Diabète	1.62	1.39 – 1.91
Insuffisance cardiaque congestive	1.15	0.87 – 1.52
Coronaropathie	0.71	0.52 – 0.96
Artériopathie des membres inférieurs	1.10	0.84 – 1.43
Accident vasculaire cérébral	1.07	0.77 – 1.47
Insuffisance respiratoire	0.83	0.60 – 1.17

R² : 13.8 %

Hypothèse de proportionnalité des risques relatifs : respectée.

Ce risque relatif n'est pas modifié lorsque la date de naissance est la date de début de l'étude (1.18 [0.97 – 1.42]).

Conclusion : analyse après la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse

La technique « dialyse péritonéale » semble associée à une surmortalité par rapport à la technique « hémodialyse » dans cette période d'analyse. Dans toutes les analyses, le risque relatif est en effet supérieur 1.

C'est le cas dans la cohorte Lyon Sud, jusqu'à ce que nous prenions en compte les patients transplantés. Il est à noter que la variable « inscription sur liste d'attente de transplantation rénale » ne modifie par le risque relatif de décès en dialyse péritonéale vs hémodialyse lors de la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse.

C'est le cas dans la cohorte Rhône – Alpes, même lorsque les patients transplantés sont exclus de l'analyse.

Ce n'est pas le cas dans la cohorte Lorraine où les patients transplantés ne sont pas analysés.

Dans cette période d'analyse, deux éléments constituent le nœud de la problématique :

1. le recrutement sur la zone géographique (la typologie des patients) et les indications de chacune des techniques dans la zone géographique considérée : est-ce que les comorbidités observées permettent de définir correctement les caractéristiques des patients ? Si les indications et les choix de modalité de traitement diffèrent entre zones géographiques, est-ce que le modèle de régression permet d'ajuster correctement ? Qu'en est-il de la conduite respective de deux modalités de traitement, dans chacune des zones géographiques concernées ?
2. la prise en compte des patients candidats à une greffe rénale qui, de par cette caractéristique (inscription sur liste d'attente de transplantation) constitue un sous-groupe de pronostic bien différent des patients dialysés non candidats à la greffe rénale.

Sur les données que nous avons analysées, il existe une tendance à une surmortalité en dialyse péritonéale. La question de la causalité, compte tenu des variables explicatives non observées, se doit d'être discutée (Cf. §7).

Dans la cohorte Lyon Sud, concernant la prise en compte des patients transplantés (introduction d'une variable « inscription sur liste d'attente » ou analyse seule des patients non candidats), celle-ci modifie le résultat de la régression : le risque relatif se rapproche de 1 et devient non significatif. Il n'y a pas d'effet de ce type dans la cohorte Rhône – Alpes. L'introduction de la variable « inscription sur liste d'attente de transplantation » efface l'effet d'un certain nombre de variables dans la cohorte Lyon Sud (tableau 22, 23 et 24).

Censurer les patients changeant de technique de dialyse ou les transplantés rénaux ne modifie pas les risques relatifs de décès en dialyse péritonéale vs hémodialyse.

Les autres variables influençant la mortalité après la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse sont : le diabète (type 1 et type 2), le fait d'être transplanté cardiaque, l'hépatite C et l'insuffisance hépatocellulaire. De façon non attendue, l'insuffisance coronarienne semble être un facteur protecteur (cohorte Lyon Sud et Lorraine).

Il est à noter que l'ajustement sur les comorbidités et les néphropathies modifient peu le risque relatif de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse et qu'elles expliquent peu la variance de la survie.

Analyse par période de temps : conclusions

Pour prendre en compte la modification du risque relatif de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse au cours du temps, réaliser une analyse par période de temps permet de respecter l'hypothèse des risques proportionnels dans le modèle de Cox.

Il semble exister un effet en faveur d'une meilleure survie en dialyse péritonéale la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse dans les trois cohortes étudiées. Il semble exister un effet en faveur d'une meilleure survie en hémodialyse après la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse dans les trois cohortes étudiées.

Ces effets sont modifiés lorsque nous prenons en compte les facteurs de confusion dans chacune des deux périodes :

- lors de la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse : le type d'insuffisance rénale terminale selon la rapidité d'évolution de celle-ci,
- après la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse : la transplantation rénale.

Lors de la 1^{ère} période, lorsque nous ne pouvons pas ajuster sur la variable « insuffisance rénale terminale rapidement progressive », débuter l'analyse au 1^{er} jour du 4^{ème} après 1^{ère} dialyse semble ne corriger que partiellement ce biais.

Lors de la 2^{ème} période, l'introduction d'une variable « inscription sur liste d'attente » ou « transplantation rénale » permet d'améliorer l'ajustement. L'autre alternative est de n'étudier la survie que chez les patients non candidats à une transplantation rénale.

Censurer les patients changeant de technique de dialyse ou les transplantés rénaux ne modifie pas les risques relatifs de décès en dialyse péritonéale vs hémodialyse.

L'ajustement sur les comorbidités et les néphropathies modifie peu le risque relatif de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse. Ces variables expliquent peu la variance de la survie en dialyse.

6.2 Analyse en sous-groupes (modèle de Cox)

Un des problèmes de l'analyse de la survie des patients dialysés est l'hétérogénéité des patients notamment sur le plan cardiovasculaire. La problématique est ici notamment l'investigation des interactions entre l'âge, les comorbidités cardiovasculaires, le diabète et la mortalité en dialyse selon la modalité de dialyse [Xue JL *et col* 2002, Liem YS *et col* 2007].

L'analyse de la littérature indique que les résultats comparés de la dialyse péritonéale et de l'hémodialyse pourraient différer chez les patients diabétiques et les patients âgés [Vonesh *et col* 2006].

Nous allons dans ce chapitre explorer cette hypothèse.

Concernant le plan d'analyse, compte tenu des conclusions tirées par l'analyse par périodes (chapitre précédent), nous effectuerons l'analyse lors de la 1^{ère} année et après la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse. Nous ne prendrons pas en compte les switches entre techniques « hémodialyse » et « dialyse péritonéale ». Nous censurerons les patients à la date de transplantation éventuelle.

Nous comparerons les résultats de l'hémodialyse et de la dialyse péritonéale :

- chez les patients âgés de moins de 65 ans et chez les patients âgés de 65 ans et plus (choix arbitraire correspondant néanmoins à l'âge auquel le taux d'inscription sur liste d'attente de transplantation rénale chute [Bayat *et col* 2006, Villar *et col* 2004]),
- chez les patients diabétiques et chez les non diabétiques,
- chez les patients présentant des comorbidités vasculaires et chez les patients sans comorbidités cardiovasculaires.

L'intérêt est d'explorer les modifications de risque relatif dans ces sous-groupes et ce dans trois cohortes différentes.

Analyse au cours de la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse, selon l'âge à la 1^{ère} dialyse

Cohorte Lyon Sud

Lorsque nous utilisons le plan d'analyse décrit ci-dessus, dans la cohorte Lyon Sud entière (n = 539), le risque relatif de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse au cours de la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse et ajusté sur l'âge et le sexe est 0.57 [0.37 – 0.87] (page 43).

Chez les patients de moins de 65 ans (n = 262), ce risque relatif ajusté sur l'âge et le sexe est 0.72 [0.24 – 2.22].

Chez les patients de 65 ans et plus (n = 277), ce risque relatif ajusté sur l'âge et le sexe est 0.55 [0.35 – 0.88].

Dans la cohorte Lyon Sud entière (n = 539), le risque relatif de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse au cours de la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse ajusté sur l'ensemble des variables observées est 0.48 [0.30 – 0.76] (page 45).

Chez les patients de moins de 65 ans (n = 262), ce risque relatif ajusté est 0.63 [0.17 – 2.32].

Chez les patients de 65 ans et plus (n = 277), ce risque relatif ajusté est 0.45 [0.29 – 0.78].

Cohorte Rhône - Alpes

Le risque relatif de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse ajusté sur l'âge, le sexe et les néphropathies initiales dans la cohorte totale est 0.81 [0.64 – 1.01] (page 46).

Chez les patients strictement âgés de moins de 65 ans (< 65 ans), ce risque relatif est 0.51 [0.25 – 1.05].

Chez les patients âgés de 65 ans et plus (≥ 65 ans), ce risque relatif est 0.85 [0.67 – 1.09].

Cohorte Lorraine

Dans la cohorte Lorraine entière (n = 1912), le risque relatif de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse au cours de la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse ajusté sur l'âge et le sexe est 0.64 [0.50 – 0.83] (page 47).

Chez les patients de moins de 65 ans (n = 566), ce risque relatif ajusté sur l'âge et le sexe est 0.32 [0.12 – 0.88].

Chez les patients de 65 ans et plus (n = 1393), ce risque relatif ajusté sur l'âge et le sexe est 0.68 [0.52 – 0.89].

Dans la cohorte Lorraine entière (n = 1912), le risque relatif de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse au cours de la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse ajusté sur l'ensemble des variables observées est 0.63 [0.49 – 0.82] (page 48).

Chez les patients de moins de 65 ans (n = 566), ce risque relatif ajusté est 0.31 [0.11 – 0.85].

Chez les patients de 65 ans et plus (n = 1393), ce risque relatif ajusté est 0.67 [0.51 – 0.87].

Conclusion : 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse, selon l'âge à la 1^{ère} dialyse

L'interprétation des risques relatifs doit être relativisée car ces analyses sont réalisées sans ajustement sur le type d'insuffisance rénale selon la rapidité d'évolution.

Néanmoins, nous observons dans les deux cohortes Rhône – Alpes et Lorraine une modification dans le même sens du risque relatif de décès en dialyse versus hémodialyse selon la classe d'âge (Tableau 30) : ce risque relatif augmente de 60 à 100 % entre la classe d'âge moins de 65 et la classe d'âge 65 ans et plus. Nous observons l'inverse dans la cohorte Lyon Sud.

Tableau 30 : Evolution du risque relatif ajusté de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse au cours de la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse ajusté sur l'âge et le sexe.

	< 65 ans	> 65 ans
Lyon Sud	0.72 [0.24 – 2.22]	0.55 [0.35 – 0.88]
Rhône – Alpes	0.51 [0.25 – 1.05]	0.85 [0.67 – 1.09]
Lorraine	0.32 [0.12 – 0.88]	0.68 [0.52 – 0.89]

Analyse après la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse, selon l'âge à la 1^{ère} dialyse

Cohorte Lyon Sud

Dans cette cohorte (n = 384), le risque relatif de décès après 1 an après 1^{ère} dialyse en dialyse péritonéale versus hémodialyse ajusté sur l'âge et le sexe est 1.49 [1.05 – 2.10] (page 50). Lorsque ce risque relatif est ajusté sur l'ensemble des variables observées et notamment « inscription sur liste d'attente de transplantation rénale », il devient 1.26 [0.88 – 1.81] (page 52).

Chez les patients de moins de 65 ans (n = 214), ce risque relatif ajusté sur l'âge et le sexe est 1.47 [0.77 – 2.71].

Chez les patients de 65 ans et plus (n = 170), ce risque relatif ajusté sur l'âge et le sexe est 1.52 [0.94 – 2.23].

Lorsque ce risque relatif est ajusté sur l'ensemble des variables observées dont « inscription sur liste d'attente de transplantation rénale », il devient chez les patients de moins de 65 ans (n = 214) : 1.08 [0.50 – 2.34].

Et chez les patients âgés de 65 ans et plus (n = 170) : 1.37 [0.85 – 2.23].

Cohorte Rhône - Alpes

Dans cette cohorte entière (n = 2466), le risque relatif de décès après 1 an après 1^{ère} dialyse en dialyse péritonéale versus hémodialyse ajusté sur l'âge et le sexe est 1.31 [1.12 – 1.55] (page 54).

Chez les patients de moins de 65 ans (n = 1177), ce risque relatif ajusté sur l'âge et le sexe est 1.29 [0.89 – 1.88].

Chez les patients de 65 ans et plus (n = 1289), ce risque relatif ajusté sur l'âge et le sexe est 1.32 [1.10 – 1.58].

Ces risques relatifs ne sont pas modifiés par l'ajustement sur les néphropathies initiales.

Cohorte Lorraine

Dans cette cohorte entière (n = 1400), le risque relatif de décès après 1 an après 1^{ère} dialyse en dialyse péritonéale versus hémodialyse ajusté sur l'âge et le sexe est 1.16 [0.96 – 1.40] (page 55). Lorsqu'il est ajusté sur l'ensemble des variables observées, il devient : 1.17 [0.97 – 1.42] (page 55).

Chez les patients de moins de 65 ans (n = 485), ce risque relatif ajusté sur l'âge et le sexe est 1.47 [1.01 – 2.15].

Chez les patients de 65 ans et plus (n = 956), ce risque relatif ajusté sur l'âge et le sexe est 1.12 [0.90 – 1.38].

Ajusté sur l'ensemble des comorbidités observées, le risque relatif ajusté est chez les patients de moins de 65 ans (n = 485) 1.61 [1.09 – 2.37].

Et chez les patients de 65 ans et plus : 1.13 [0.91 – 1.40].

Conclusion : après la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse, selon l'âge à la 1^{ère} dialyse

Le tableau 31 reprend l'ensemble des modifications de risque relatif de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse dans cette période d'observation.

Tableau 31 : Evolution du risque relatif ajusté de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse après la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse ajusté sur l'âge et le sexe.

	< 65 ans	> 65 ans
Lyon Sud	1.47 [0.77 – 2.71]	1.52 [0.94 – 2.34]
Rhône – Alpes	1.29 [0.89 – 1.88]	1.32 [1.10 – 1.38]
Lorraine	1.47 [1.01 – 2.15]	1.12 [0.90 – 1.38]

Dans la cohorte Lyon Sud, lorsque ce risque relatif est ajusté sur l'ensemble des variables observées dont « inscription sur liste d'attente », il passe de 1.47 à 1.08 chez les moins de 65 ans et de 1.52 à 1.37 chez les patients âgés de 65 ans et plus. La forte modification du risque relatif chez les patients âgés de moins de 65 ans est liée au taux élevés d'inscription sur liste d'attente dans cette tranche d'âge (60.7%), contrairement aux patients de plus de 65 ans (5.9%).

Les classes d'âge semblent influencer le risque relatif de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse après la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse.

Cet effet n'est pas homogène selon les cohortes. Les différences de recrutement, les différences d'indication de traitement de suppléance de la fonction rénale et les différences de réalisation de ces traitements pourraient expliquer les différences de résultats obtenus.

Et se pose donc le problème de la généralisation des résultats observés dans une cohorte.

Analyse au cours de la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse, selon le diabète

Dans la cohorte Lyon Sud et Lorraine, le groupe diabète est constitué des patients diabétiques de type 1 et des patients diabétiques de type 2.

Dans la cohorte Rhône – Alpes, nous étudierons le groupe des patients présentant une néphropathie diabétique et le groupe des patients ne présentant pas de néphropathie diabétique.

Cohorte Lyon Sud

Dans la cohorte Lyon Sud entière (n = 539), le risque relatif de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse au cours de la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse et ajusté sur l'âge et le sexe est 0.57 [0.37 – 0.87] (page 43).

Chez les patients diabétiques (type 1 et type 2, n = 185), ce risque relatif est 0.78 [0.40 – 1.52].

Chez les patients non diabétiques (n = 354), ce risque relatif est 0.49 [0.28 – 0.86].

Dans la cohorte Lyon Sud entière (n = 539), le risque relatif de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse au cours de la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse ajusté sur l'ensemble des variables observées est 0.48 [0.30 – 0.76] (page 45).

Chez les patients diabétiques (type 1 et type 2, n = 185), ce risque relatif ajusté sur l'ensemble des variables observées est 0.73 [0.36 – 1.47].

Chez les patients non diabétiques (n = 354), ce risque relatif ajusté est 0.31 [0.16 – 0.59].

Cohorte Rhône - Alpes

Le risque relatif de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse ajusté sur l'âge et le sexe dans la cohorte totale (n = 3025) est 0.81 [0.64 – 1.01] (page 46).

Chez les patients présentant une néphropathie diabétique (n = 624), ce risque relatif est 1.09 [0.75 – 1.58].

Chez les patients ne présentant pas de néphropathie diabétique (n = 2401), ce risque relatif est 0.80 [0.58 – 1.12].

Cohorte Lorraine

Dans la cohorte Lorraine entière (n = 1912), le risque relatif de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse au cours de la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse ajusté sur l'âge et le sexe est 0.64 [0.50 – 0.83] (page 47).

Chez les patients diabétiques (diabétiques de type 1 et de type 2, n = 728), ce risque relatif ajusté sur l'âge et le sexe est 0.79 [0.54 – 1.16].

Chez les patients non diabétiques (n = 1184), ce risque relatif ajusté sur l'âge et le sexe est 0.56 [0.39 – 0.79].

Dans la cohorte Lorraine entière (n = 1912), le risque relatif de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse au cours de la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse ajusté sur l'ensemble des variables observées est 0.63 [0.49 – 0.82] (page 48).

Chez les patients diabétiques (n = 728), ce risque relatif ajusté est 0.82 [0.56 – 1.20].

Chez les patients non diabétiques (n = 1393), ce risque relatif ajusté est 0.54 [0.38 – 0.77].

Conclusion : 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse, selon le diabète

Comme pour les autres analyses lors de la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse, l'interprétation des ces résultats doit tenir compte de l'absence d'ajustement sur le type d'insuffisance rénale selon la rapidité d'évolution de celle-ci.

Nous observons dans les trois cohortes une modification dans le même sens du risque relatif de décès en dialyse versus hémodialyse selon la classe d'âge (Tableau 32), avec la réserve que dans la cohorte Rhône – Alpes la stratification est réalisée sur la néphropathie diabétique.

Tableau 32 : Evolution du risque relatif ajusté de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse au cours de la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse ajusté sur l'âge et le sexe.

	Diabétiques	Non diabétiques
Lyon Sud	0.78 [0.40 – 1.52]	0.49 [0.28 – 0.86]
Rhône – Alpes	1.09 [0.64 – 1.01]	0.80 [0.58 – 1.12]
Lorraine	0.79 [0.54 – 1.16]	0.56 [0.39 – 0.79]

L'éventuel effet bénéfique de la dialyse péritonéale au cours de la 1^{ère} année semble ne pas exister chez les patients diabétiques.

Analyse après la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse, selon le diabète

Cohorte Lyon Sud

Dans cette cohorte entière (n = 384), le risque relatif de décès après 1 an après 1^{ère} dialyse en dialyse péritonéale versus hémodialyse ajusté sur l'âge et le sexe est 1.49 [1.05 – 2.10] (page 50). Lorsque ce risque relatif est ajusté sur l'ensemble des variables observées et notamment « inscription sur liste d'attente de transplantation rénale », il devient 1.26 [0.88 – 1.81] (page 52).

Chez les patients diabétiques (n = 124), ce risque relatif ajusté sur l'âge et le sexe est 1.28 [0.75 – 2.16].

Chez les patients non diabétiques (n = 260), ce risque relatif ajusté sur l'âge et le sexe est 1.48 [0.93 – 2.34].

Lorsque ce risque relatif est ajusté sur l'ensemble des variables observées dont « inscription sur liste d'attente de transplantation rénale », il devient chez les patients diabétiques (n = 124) : 1.09 [0.57 – 2.06].

Et chez les patients non diabétiques (n = 260) : 1.55 [0.93 – 2.57].

Cohorte Rhône - Alpes

Dans cette cohorte entière (n = 2466), le risque relatif de décès après 1 an après 1^{ère} dialyse en dialyse péritonéale versus hémodialyse ajusté sur l'âge et le sexe est 1.31 [1.12 – 1.55] (page 54).

Chez les patients présentant une néphropathie diabétique (n = 507), ce risque relatif ajusté sur l'âge et le sexe est 1.64 [1.22 – 2.19].

Chez les patients ne présentant pas de néphropathie diabétique (n = 1959), ce risque relatif ajusté sur l'âge et le sexe est 1.21 [0.99 – 1.46].

Cohorte Lorraine

Dans cette cohorte entière (n = 1400), le risque relatif de décès après 1 an après 1^{ère} dialyse en dialyse péritonéale versus hémodialyse ajusté sur l'âge et le sexe est 1.16 [0.96 – 1.40] (page 55). Lorsqu'il est ajusté sur l'ensemble des variables observées, il devient : 1.17 [0.97 – 1.42] (page 55).

Chez les patients diabétiques (diabète de type 1 et diabète de type 2, n = 525), ce risque relatif ajusté sur l'âge et le sexe est 1.33 [0.99 – 1.79].

Chez les patients non diabétiques (n = 875), ce risque relatif ajusté sur l'âge et le sexe est 1.09 [0.85 – 1.40].

Ajusté sur l'ensemble des comorbidités observées, le risque relatif ajusté est chez les patients diabétiques (n = 485) 1.32 [0.98 – 1.78].

Et chez les patients non diabétiques (n = 875) : 1.08 [0.83 – 1.38].

Conclusion : après la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse, selon le diabète

Le tableau 33 reprend l'ensemble des modifications de risque relatif de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse dans cette période d'observation, selon le statut diabétique.

Tableau 33 : Evolution du risque relatif ajusté de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse après la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse ajusté sur l'âge et le sexe.

	Diabétiques	Non diabétiques
Lyon Sud	1.28 [0.75 – 2.16]	1.48 [0.93 – 2.34]
Rhône – Alpes	1.64 [1.22 – 2.19]	1.21 [0.99 – 1.46]
Lorraine	1.33 [0.99 – 1.79]	1.09 [0.85 – 1.40]

Le statut diabétique influence le risque relatif de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse après la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse.

Cet effet est homogène en Rhône – Alpes et en Lorraine, bien que le niveau de l'effet ne soit pas identique. Dans la cohorte Lyon Sud, la variation du risque relatif est inversée, celui-ci augmentant chez les non diabétiques. Par ailleurs, dans cette même cohorte la variation du risque relatif après ajustement sur l'ensemble des comorbidités est plus importante chez les diabétiques (1.28 → 1.08) que chez les non diabétiques (1.48 → 1.55), et de sens inverse. Ceci est du à l'ajustement sur la variable « inscription sur liste d'attente de transplantation rénale ». Ce n'est pas le cas dans la cohorte Lorraine où seuls les patients non transplantés sont étudiés.

Analyse au cours de la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse, selon la présence de comorbidités cardiovasculaires

Dans la cohorte Lyon Sud et Lorraine, nous définirons la présence de comorbidités cardiovasculaire par la présence chez un patient à la 1^{ère} dialyse d'au moins une pathologie cardiovasculaire hors hypertension artérielle (insuffisance cardiaque, coronaropathie, accident vasculaire cérébral et / ou artériopathie chronique des membres inférieurs).

Dans la cohorte Rhône – Alpes, nous étudierons le groupe des patients présentant une néphropathie vasculaire et le groupe des patients ne présentant pas de néphropathie vasculaire.

Cohorte Lyon Sud

Dans la cohorte Lyon Sud entière (n = 539), le risque relatif de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse au cours de la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse et ajusté sur l'âge et le sexe est 0.57 [0.37 – 0.87] (page 43).

Chez les patients présentant au moins une comorbidité cardiovasculaire (n = 276), ce risque relatif est 0.64 [0.38 – 1.07].

Chez les patients ne présentant pas de comorbidité cardiovasculaire (n = 263), ce risque relatif est 0.27 [0.10 – 0.71].

Dans la cohorte Lyon Sud entière (n = 539), le risque relatif de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse au cours de la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse ajusté sur l'ensemble des variables observées est 0.48 [0.30 – 0.76] (page 45).

Chez les patients présentant au moins une comorbidité cardiovasculaire (n = 276), ce risque relatif ajusté sur l'ensemble des variables observées est 0.59 [0.34 – 0.99].

Chez les patients ne présentant pas de comorbidité cardiovasculaire (n = 263), ce risque relatif ajusté est 0.21 [0.07 – 0.63].

Cohorte Rhône - Alpes

Le risque relatif de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse ajusté sur l'âge et le sexe dans la cohorte totale (n = 3025) est 0.83 [0.664 – 1.03] (page 46).

Chez les patients présentant une néphropathie vasculaire (n = 698), ce risque relatif est 0.85 [0.57 – 1.28].

Chez les patients ne présentant pas de néphropathie vasculaire (n = 2327), ce risque relatif est 0.82 [0.63 – 1.09].

Cohorte Lorraine

Dans la cohorte Lorraine entière (n = 1912), le risque relatif de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse au cours de la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse ajusté sur l'âge et le sexe est 0.64 [0.50 – 0.83] (page 47).

Chez les patients présentant au moins une comorbidité cardiovasculaire (n = 610), ce risque relatif ajusté sur l'âge et le sexe est 0.62 [0.41 – 0.95].

Chez les patients ne présentant pas de comorbidité cardiovasculaire (n = 1302), ce risque relatif ajusté sur l'âge et le sexe est 0.65 [0.47 – 0.90].

Dans la cohorte Lorraine entière (n = 1912), le risque relatif de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse au cours de la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse ajusté sur l'ensemble des variables observées est 0.63 [0.49 – 0.82] (page 48).

Chez les patients présentant au moins une comorbidité cardiovasculaire (n = 610), ce risque relatif ajusté est 0.59 [0.39 – 0.91].

Chez les patients ne présentant pas de comorbidité cardiovasculaire (n = 1302), ce risque relatif ajusté est 0.65 [0.47 – 0.90].

Conclusion : 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse, selon la présence de comorbidités cardiovasculaires

Comme pour les autres analyses lors de la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse, l'interprétation des ces résultats doit tenir compte de l'absence d'ajustement sur le type d'insuffisance rénale selon la rapidité d'évolution de celle-ci.

Dans les cohortes Rhône – Alpes et Lorraine, il n'y a pas de modification significative du risque relatif de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse selon la présence de comorbidités cardiovasculaires (Tableau 34). Ce n'est pas le cas dans la cohorte Lyon Sud où l'avantage en

termes de survie associé à la dialyse péritonéale disparaît dans le sous-groupe de patients présentant au moins une comorbidité cardiovasculaire (Tableau 34).

Tableau 34 : Evolution du risque relatif ajusté de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse au cours de la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse ajusté sur l'âge et le sexe.

	Présence d'au moins une pathologie cardiovasculaire	Absence de pathologie cardiovasculaire
Lyon Sud	0.64 [0.38 – 1.07]	0.27 [0.10 – 0.71]
Rhône – Alpes	0.85 [0.57 – 1.28]	0.82 [0.63 – 1.09]
Lorraine	0.62 [0.41 – 0.95]	0.65 [0.47 – 0.90]

L'ajustement sur les comorbidités modifie peu les risques relatifs de décès dans les cohortes Lyon Sud et Lorraine.

Analyse après la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse, selon la présence de comorbidités cardiovasculaires

Cohorte Lyon Sud

Dans cette cohorte entière (n = 384), le risque relatif de décès après 1 an après 1^{ère} dialyse en dialyse péritonéale versus hémodialyse ajusté sur l'âge et le sexe est 1.49 [1.05 – 2.10] (page 50). Lorsque ce risque relatif est ajusté sur l'ensemble des variables observées et notamment « inscription sur liste d'attente de transplantation rénale », il devient 1.26 [0.88 – 1.81] (page 52).

Chez les patients présentant au moins une comorbidité cardiovasculaire (n = 172), ce risque relatif ajusté sur l'âge et le sexe est 1.47 [0.91 – 2.36].

Chez les patients ne présentant pas de comorbidité cardiovasculaire (n = 212), ce risque relatif ajusté sur l'âge et le sexe est 1.20 [0.68 – 2.11].

Lorsque ce risque relatif est ajusté sur l'ensemble des variables observées dont « inscription sur liste d'attente de transplantation rénale », il devient chez les patients présentant au moins une comorbidité cardiovasculaire (n = 172) : 1.43 [0.86 – 2.36].

Et chez les patients ne présentant pas de comorbidité cardiovasculaire (n = 212) : 1.11 [0.62 – 2.00].

Cohorte Rhône - Alpes

Dans cette cohorte entière (n = 2466), le risque relatif de décès après 1 an après 1^{ère} dialyse en dialyse péritonéale versus hémodialyse ajusté sur l'âge et le sexe est 1.31 [1.12 – 1.55] (page 54).

Chez les patients présentant une néphropathie vasculaire (n = 543), ce risque relatif ajusté sur l'âge et le sexe est 1.23 [1.22 – 2.19].

Chez les patients ne présentant pas de néphropathie vasculaire (n = 1923), ce risque relatif ajusté sur l'âge et le sexe est 1.37 [1.13 – 1.67].

Cohorte Lorraine

Dans cette cohorte entière (n = 1400), le risque relatif de décès après 1 an après 1^{ère} dialyse en dialyse péritonéale versus hémodialyse ajusté sur l'âge et le sexe est 1.16 [0.96 – 1.40] (page

55). Lorsqu'il est ajusté sur l'ensemble des variables observées, il devient : 1.17 [0.97 – 1.42] (page 55).

Chez les patients présentant au moins une comorbidité cardiovasculaire (n = 417), ce risque relatif ajusté sur l'âge et le sexe est 1.26 [0.87 – 1.84].

Chez les patients ne présentant pas de comorbidité cardiovasculaire (n = 983), ce risque relatif ajusté sur l'âge et le sexe est 1.12 [0.90 – 1.40].

Ajusté sur l'ensemble des comorbidités observées, le risque relatif ajusté est chez les patients présentant au moins une comorbidité cardiovasculaire (n = 417) 1.24 [0.85 – 1.83].

Et chez les patients ne présentant pas de comorbidité cardiovasculaire (n = 983) : 1.14 [0.91 – 1.42].

Conclusion : après la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse, selon la présence de comorbidités cardiovasculaires

Le tableau 35 reprend l'ensemble des modifications des risques relatifs de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse dans cette période d'observation, selon la présence ou non de comorbidités cardiovasculaires.

Tableau 35 : Evolution du risque relatif ajusté de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse après la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse ajusté sur l'âge et le sexe.

	Présence d'au moins une pathologie cardiovasculaire	Absence de pathologie cardiovasculaire
Lyon Sud	1.47 [0.91 – 2.36]	1.20 [0.68 – 2.11]
Rhône – Alpes	1.23 [1.22 – 2.19]	1.37 [1.13 – 1.67]
Lorraine	1.26 [0.87 – 1.84]	1.12 [0.90 – 1.40]

Dans la cohorte Lyon Sud et Lorraine, l'absence de pathologie cardiovasculaire est associée à une diminution du risque relatif de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse. C'est l'inverse dans la cohorte Rhône – Alpes, sous réserve d'une stratification réalisée sur la présence ou l'absence d'une néphropathie vasculaire.

Les risques relatifs sont peu modifiés par l'ajustement sur l'ensemble des comorbidités dans les cohortes Lyon Sud et Lorraine.

Analyse en sous-groupes (modèle de Cox) : conclusions

Au cours de la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse, si nous observons les deux cohortes issus de populations régionales (Rhône – Alpes et Lorraine), l'âge supérieur à 65 ans ou la présence d'un diabète modifie le risque relatif de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse : il se rapproche de 1. Les pathologies cardiovasculaires ne modifient pas le risque relatif de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse au cours de la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse. Ce n'est pas le cas dans la cohorte monocentrique Lyon Sud où l'âge inférieur à 65 ans, le diabète et les pathologies cardiovasculaire augmentent le risque relatif de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse.

Après la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse, l'âge à la 1^{ère} dialyse ne modifie pas le risque relatif de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse dans les cohortes Lyon Sud et Rhône Alpes. Dans la cohorte Lorraine, ce risque relatif diminue chez les patients âgés de 65 ans et plus par rapport aux patients de moins de 65 ans.

Dans la cohorte Lorraine et Rhône – Alpes le risque relatif de décès en dialyse versus hémodialyse est augmenté chez les patients diabétiques par rapport aux non diabétiques. C'est l'inverse dans la cohorte Lyon Sud.

Dans la cohorte Lyon Sud et Lorraine, les pathologies cardiovasculaires sont associées à une augmentation du risque relatif de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse. C'est l'inverse dans la cohorte Rhône – Alpes, sous réserve d'une stratification sur les néphropathies et non pas sur les comorbidités.

En fait, ces résultats inhomogènes entre les trois cohortes étudiées conduisent à plusieurs questions :

- celle du recrutement des patients selon les zones géographiques et de leurs différences de caractéristiques à la 1^{ère} dialyse,
- celle des indications et du choix de la modalité de traitement de suppléance de la fonction rénale,
- celle de la conduite des traitements et des différences de prise en charge entre les zones géographiques étudiées.

La première question renvoie à la problématique de la définition des variables dans les études épidémiologiques et de leur sensibilité [Rosenbaum 1995]. Nous ne développerons pas plus ce point qui dépasse le cadre de ce Travail. Néanmoins, nous avons vu que les comorbidités modifiaient peu les risque relatifs de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse et expliquaient peu la variance de la survie en dialyse dans les modèles que nous avons utilisés.

La seconde question correspond au fait que les variables observées sont explicatives à la fois du choix de la technique de suppléance de la fonction rénale et de la survie en dialyse et que les patients pourraient être orientés différemment selon les zones géographiques considérées. Il en résulte que les estimations du risque relatif de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse sont biaisées. Une des méthodes pour corriger ce biais est l'utilisation d'un score de propension [D'Agostino 1998]. Nous étudierons l'utilisation d'un tel score dans notre contexte au chapitre suivant.

La troisième question correspond à un effet centre qui comprend les différences de prise en charge entre techniques (doses de dialyse, fréquence et modalités des visites médicales, fréquence et modalités des surveillances paracliniques, ...) et entre centres étudiés. Ce point dépasse le cadre de ce travail et ne sera pas plus développé ici.

6.3 Intérêt du score de propension (modèle de Cox)

Comme nous l'avons vu au chapitre 5.11, le score de propension « à être traité » a été introduit pour contrôler l'effet de sélection des patients traités en fonction des variables observées, lorsque les variables observées ont un effet à la fois sur le choix du traitement et le critère de jugement. Lorsqu'un tel score est utilisé pour appairer les patients, stratifier l'analyse ou ajuster l'analyse sur le score de propension, nous obtenons une quasi-randomisation des patients entre les traitements (dans notre cas, hémodialyse et dialyse péritonéale).

Outre l'utilisation classique de ce score qui est dans notre problématique la probabilité d'un patient à être traité par une technique de dialyse, nous introduirons un second score de propension correspondant à la probabilité d'un patient à être inscrit sur liste d'attente de transplantation rénale. Bien que binaire, la variable 'inscription sur liste d'attente de transplantation rénale' est en fait un score de gravité clinique. Il dépend de variables qui peuvent être observées dans les études longitudinales (âge, comorbidités cardiovasculaires, diabète, etc...) ou non (choix des patients, intrication polypathologique, ...). Ici encore, la définition des variables et leur sensibilité modifie considérablement la capacité d'ajustement des modèles de régression multivariée [Rosenbaum 1995, Longenecker *et col* 2000] et, nous l'avons vu, l'introduction de cette variable modifie le résultats de l'estimation des risques relatifs des autres variables (Cf. page 50-53, [Villar *et Col* 2007]). Nous étudierons les différences entre l'utilisation de cette probabilité et l'utilisation d'un simple ajustement direct sur cette variable lors de l'analyse après la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse.

Nous détaillerons le développement des résultats de l'utilisation des ces scores de propension uniquement dans la cohorte Lyon – Sud, nous ne donnerons que les résultats comparatifs pour la cohorte Lorraine. En effet, seule la cohorte Lyon Sud permet de tester tous les cas de figure décrit auparavant. Le faible nombre de variables d'ajustement de la cohorte Rhône – Alpes ne permet pas d'y explorer l'intérêt du score de propension.

Score de propension : probabilité d'être traité par dialyse péritonéale, cohorte Lyon Sud

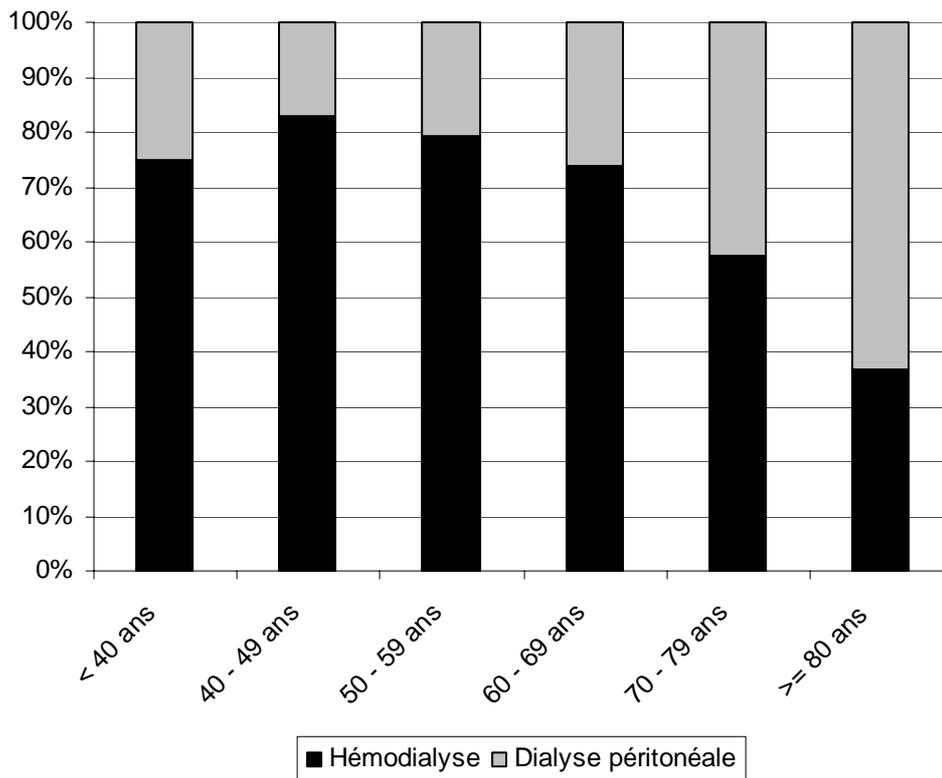
Nous utiliserons le modèle de régression logistique, les paramètres estimés permettant pour tout individu de la cohorte de calculer sa probabilité d'être traité par dialyse péritonéale, connaissant ses caractéristiques.

La variable dépendante est donc la modalité de dialyse : hémodialyse / dialyse péritonéale.

Les variables indépendantes incluses dans le modèle logistique sont :

- l'âge modélisé par une fonction polynomiale car il n'y a pas de relation linéaire entre l'âge et le choix de la technique initiale de dialyse [Therneau et Grambsch 2000, Royston 2000, Sauerbei *et col* 1999, Greenland 1995] (Cf. Figure 15),
- le sexe,
- l'année de première dialyse,
- la néphropathie initiale,
- les comorbidités à la première dialyse.

Figure 15 : répartition (%) des modalités de dialyse initiale selon l'âge à la 1^{ère} dialyse, cohorte Lyon Sud, n = 539.



Le tableau 36 indique la répartition des patients selon le tertile de probabilité d'être traité initialement par dialyse péritonéale (0 – 0.21, n = 182 ; 0.22 – 0.38, n = 176 ; 0.39 – 0.88, n = 181) et leurs caractéristiques, pour les principales comorbidités associées au décès lors de la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse (Cf. page 45).

Tableau 36 : Principales caractéristiques des patients selon la probabilité d'être traité initialement par dialyse péritonéale (score de propension), cohorte Lyon Sud, n = 539.

	Groupe 0 – 0.21 N = 182		Groupe 0.22 – 0.38 N = 176		Groupe 0.39 – 0.88 N = 181	
	HD, n = 156	DP, n = 26	HD, n = 128	DP, n = 48	HD, n = 77	DP, n = 104
Age (moyenne, ds)	50,7 ± 12,7	51,9 ± 10,3	62,7 ± 11,5	65,1 ± 9,7	74,2 ± 13,6	73,8 ± 15,9
Sexe, femme (n, %)	22, 14,1%	5, 19,3%	44, 34,4%	17, 35,4%	46, 59,7%	66, 63,4%
Insuffisance cardiaque	11, 7,1%	2, 7,7%	29, 22,6%	13, 27,1%	26, 33,8%	37, 35,6%
Artériopathie des MI	19, 12,2%	3, 11,5%	31, 24,2%	11, 22,9%	18, 23,4%	28, 26,9%
Insuffisance hépatique	14, 9%	2, 7,7%	4, 3,1%	2, 4,2%	0	0,
Score de propension (moyenne, ds)	0.139 ± 0.05	0.147 ± 0.04	0.286 ± 0.05	0.296 ± 0.05	0.540 ± 0.11	0.570 ± 0.11

Aucune différence significative n'est notée dans chaque tertile entre les caractéristiques des patients en hémodialyse et en dialyse (p > 0.05).

Résultats : au cours de la première année après première dialyse (cohorte Lyon Sud)

Lorsque le score de propension n'est pas utilisé, nous rappelons que le risque relatif de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse, ajusté sur l'ensemble des variables observées, au cours de la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse est : 0.48 [0.30 – 0.76] (page 45).

Ajustement sur le score de propension à être traité par dialyse péritonéale

Lorsque dans le modèle de Cox sont entrées les variables modalité de traitement, l'âge, le sexe et le score de propension, le risque relatif de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse est : 0.51 [0.33 – 0.79].

Stratification par tertile du score de propension à être traité par dialyse péritonéale

Lorsque la régression de Cox est utilisée avec l'ensemble des variables observées (page 45) et stratifiée par tertile de score de propension (Table 36), le risque relatif de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse est : 0.49 [0.31 – 0.78].

Appariement selon le score de propension à être traité par dialyse péritonéale

Lorsque chaque patient traité initialement par dialyse péritonéale est apparié avec un patient traité par hémodialyse ayant un score de propension identique, le risque relatif de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse ajusté sur l'âge et le sexe est : 0.61 [0.38 – 0.95].

Conclusion

Le score de propension, tel qu'il a été construit ici, n'apporte pas de modifications significatives à l'évaluation du risque relatif de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse au cours de la première année après première dialyse, dans la cohorte étudiée.

Les résultats sont identiques lorsque les mêmes analyses sont réalisées dans la cohorte Lorraine.

Résultats après la première année après première dialyse (cohorte Lyon Sud)

Deuxième score de propension : probabilité d'être inscrit sur liste d'attente de transplantation rénale, cohorte Lyon Sud

Nous utiliserons également un modèle de régression logistique, les paramètres estimés permettant pour tout individu de la cohorte de calculer sa probabilité d'être inscrit sur liste d'attente de transplantation rénale, connaissant ses caractéristiques.

La variable dépendante est donc l'inscription sur liste d'attente de transplantation rénale avant la 1^{ère} dialyse ou au cours de la durée de l'observation : oui / non.

Les variables indépendantes incluses dans le modèle logistique sont :

- l'âge modélisé par une fonction polynomiale car il n'y a pas de relation linéaire entre l'âge et l'inscription sur liste d'attente de transplantation rénale [Bayat *et col* 2006, Villar *et col* 2004, Therneau et Grambsch 2000, Royston 2000, Sauerbei *et col* 1999, Greenland 1995],
- le sexe,
- l'année de première dialyse,
- la néphropathie initiale,
- les comorbidités à la première dialyse.

La modalité initiale de dialyse n'est pas introduite dans le modèle.

Le tableau 37 indique la répartition des patients selon le tertile de probabilité d'être inscrit sur liste d'attente de transplantation rénale (0 – 0.03, n = 130 ; 0.04 – 0.55, n = 127 ; 0.56 – 1, n = 127) et leurs caractéristiques pour les principales comorbidités associées à l'inscription sur liste d'attente de transplantation rénale [Villar *et col* 2004].

Tableau 37 : Principales caractéristiques des patients ayant survécu après 1 an après 1^{ère} dialyse selon la probabilité d'être inscrit sur liste d'attente de transplantation rénale (score de propension), cohorte Lyon Sud, n = 384.

	Groupe 0 – 0.03		Groupe 0.04 – 0.56		Groupe 0.57 – 1	
	N = 130		N = 127		N = 127	
	Inscrits, n = 0	Non inscrits, n = 130	Inscrits, n = 40	Non inscrits, n = 87	Inscrits, n = 100	Non inscrits, n = 27
Age (moyenne, ds)	-	76.1 ± 5.7	58.0 ± 8.3	60.6 ± 8.2	43.3 ± 12.9	47.5 ± 9.7
Sexe, femme (n, %)	-	53, 40.8%	13, 32.5%	30, 34.5%	34, 34.0%	10, 37.0%
Diabète de type 1	-	2, 1.5%	4, 10.0%	5, 5.7%	2, 2.0%	1, 3.7%
Diabète de type 2	-	57, 43.8%	14, 35.0%	33, 37.9%	6, 6.0%	5, 18.5%*
Insuffisance cardiaque	-	32, 24.6%	8, 20.0%	22, 25.3%	3, 3.0%	2, 7.4%
Coronaropathie	-	41, 31.5%	11, 27.5%	31, 35.6%	3, 3.0%	2, 7.4%
ACOMI	-	32, 24.6%	9, 22.5%	21, 24.1%	2, 2.0%	2, 7.4%
AVC – AIT	-	25, 19.2%	3, 7.5%	8, 9.2%	3, 2.0%	1, 3.7%
Néoplasie	-	22, 16.9%	6, 15.0	20, 23.0%	4, 4.0%	1, 3.7%
Dialyse péritonéale	-	66, 50.8%	8, 20.0%	28, 32.2%	23, 23.0%	4, 14.8%
Score de propension (moyenne, ds)	-	0.002 ± 0.006	0.33 ± 0.14	0.29 ± 0.15	0.78 ± 0.12	0.74 ± 0.10

* : p = 0,04. Aucune autre différence significative n'est notée dans chaque tertile entre les caractéristiques des patients inscrits et non inscrits sur liste d'attente de transplantation rénale (p > 0.05).

Utilisation des 2 scores de propension

Lorsque le score de propension à être traité par dialyse péritonéale n'est pas utilisé, nous rappelons que le risque relatif de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse, ajusté sur l'ensemble des variables observées sauf la variable 'inscription sur liste d'attente de transplantation rénale', après la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse est : 1.46 [1.01 – 2.10] (page 51). Lorsqu'il est également ajusté sur la variable 'inscription sur liste d'attente de transplantation rénale', le risque relatif est : 1.31 [0.92 – 1.87] (page 51).

Ajustement sur le score de propension à être traité par dialyse péritonéale

Lorsque dans le modèle de Cox sont entrées les variables modalité de traitement, l'âge, le sexe et le score de propension (probabilité à être traité par dialyse péritonéale), le risque relatif de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse est : 1.41 [1.001 – 2.02].

Lorsque la variable 'inscription sur liste d'attente' est introduite dans ce dernier modèle, le risque relatif de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse est : 1.27 [0.90 – 1.79].

Si nous introduisons à la place de la variable 'inscription sur liste d'attente', le score de propension à être inscrit sur liste d'attente, le risque relatif de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse devient : 1.38 [0.97 – 1.96].

Stratification par tertile du score de propension à être traité par dialyse péritonéale

Lorsque la régression de Cox est utilisée avec l'ensemble des variables observées et stratifiée par tertile de score de propension à être traité par dialyse péritonéale (Table 36), le risque relatif de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse est : 1.48 [1.01 – 2.17].

Lorsque la variable 'inscription sur liste d'attente' est introduite dans ce dernier modèle, le risque relatif de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse est : 1.29 [0.88 – 1.88].

Si nous introduisons à la place de la variable 'inscription sur liste d'attente', le score de propension à être inscrit sur liste d'attente, le risque relatif de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse devient : 1.43 [0.97 – 2.11].

Appariement selon le score de propension à être traité par dialyse péritonéale

Lorsque chaque patient traité initialement par dialyse péritonéale est apparié avec un patient traité par hémodialyse ayant un score de propension identique, le risque relatif de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse ajusté sur l'âge et le sexe est : 1.37 [0.95 – 1.99].

Lorsque la variable 'inscription sur liste d'attente' est introduite dans ce dernier modèle, le risque relatif de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse est : 1.23 [0.85 – 1.78].

Si nous introduisons à la place de la variable 'inscription sur liste d'attente', le score de propension à être inscrit sur liste d'attente, le risque relatif de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse devient : 1.31 [0.91 – 1.90].

Conclusion : analyse après la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse

Le score de propension d'être traité par dialyse péritonéale, tel qu'il a été construit ici, ne modifie pas significativement l'évaluation du risque relatif de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse après la première année après première dialyse, dans la cohorte étudiée.

La variable 'inscription sur liste d'attente de transplantation rénale', qu'elle soit introduite dans les modèles sous forme brute ou sous forme transformée (score de propension à être inscrit sur liste d'attente de transplantation) modifie l'évaluation du risque relatif de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse : il se rapproche de 1 et devient non significatif. L'influence sur le risque relatif des deux façons d'introduire cette variable est similaire.

Les résultats sont identiques lorsque les mêmes analyses sont réalisées dans la cohorte Lorraine (uniquement pour le score de propension à être traité par dialyse péritonéale).

Score de propension : conclusions

Le score de propension à être traité par dialyse péritonéale, tel qu'il a été utilisé ici, ne modifie que très peu l'évaluation du risque relatif de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse. Il en est de même du score de propension à être inscrit sur liste d'attente de transplantation rénale. Et ce quelles que soient les périodes d'étude et la façon de prendre en compte le score (ajustement, stratification ou appariement).

Cette observation rejoint les résultats de l'étude publiée par Jaar *et col* en 2005, dont l'estimation des risques relatifs de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse est comparable quelle que

soit la méthode utilisée : modèle d'ajustement multivariée de Cox et modèle d'ajustement sur un score de propension à être traité par dialyse péritonéale.

Cette observation confirme également les données des études publiées en 2006 par Sturmer *et col* et en 2005 par Shah *et col* dans *Journal of Clinical Epidemiology* qui recensent les études médicales utilisant la méthode du score de propension : les auteurs concluent que l'utilisation de cette méthode modifie peu les estimations données par les méthodes classiques d'analyse multivariée.

Le score de propension est utilisé pour débiaiser l'allocation non aléatoire entre deux traitements, ici la technique de dialyse. L'hypothèse nécessaire est que ce qui n'est pas observé n'influence pas le choix du traitement [Rosenbaum *et col* 1983, D'Agostino 1998]. Sous cette hypothèse, les méthodes d'appariement, de stratification ou d'ajustement sur le score de propension donnent une estimation sans biais de l'effet du traitement.

Ce n'est évidemment pas le cas. D'une part, le choix initial de la technique de dialyse dépend d'autres variables que celles observées (choix des patients, programme d'éducation pré-dialytique, catégorie socioprofessionnelle, compréhension des techniques, entourage et motivation familiale, ...). D'autre part, les mêmes variables sont introduites dans le score de propension et l'analyse multivariée classique [Sturmer *et col* 2006].

L'utilité potentielle du score de propension à être traité est limitée à la correction du biais de sélection des patients de pronostics différents dans les deux bras thérapeutiques comparés. En présence de biais de sélection, ce qui est le cas dans notre contexte, il s'agit en fait d'une autre méthode d'ajustement que l'ajustement direct sur les variables explicatives.

6.4 Intérêt du modèle de survie relative

La survie relative nous permet de ne prendre en compte que la mortalité imputée à la pathologie étudiée, ici l'insuffisance rénale chronique terminale traitée (Cf. chapitre 5.12).

Le modèle que nous utiliserons ici permet d'estimer l'effet des covariables d'ajustement sur la survie relative des patients dialysés [Estève *et col* 1990]. Les données de survie dans la population générale sont fournies par l'*Institut National de la Statistique et des Etudes Epidémiologiques*.

Nous étudierons dans chacune des trois cohortes les modifications des risques relatifs de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse.

Cohorte Lyon Sud

Analyse au cours de la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse

Lorsque le modèle de Cox est utilisé, nous rappelons que le risque relatif de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse, ajusté sur l'ensemble des variables observées, au cours de la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse est : 0.48 [0.30 – 0.76] (Tableau 13, page 45).

Lorsque le modèle de survie relative est utilisé, le risque relatif de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse, ajusté sur l'ensemble des variables observées, au cours de la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse est : 0.41 [0.25 – 0.70].

Analyse après la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse

Lorsque le modèle de Cox est utilisé, nous rappelons que le risque relatif de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse, ajusté sur l'ensemble des variables observées et sur la variable 'inscription sur liste d'attente de transplantation rénale' est : 1.31 [0.92 – 1.87] (Tableau 23, page 51).

Lorsque le modèle de survie relative est utilisé, le risque relatif de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse, ajusté sur l'ensemble des variables observées et sur la variable 'inscription sur liste d'attente de transplantation rénale', au cours de la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse est : 1.41 [0.95 – 2.11].

Cohorte Rhône – Alpes

Analyse au cours de la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse

Lorsque le modèle de Cox est utilisé, nous rappelons que le risque relatif de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse, ajusté sur l'ensemble des variables observées (age, sexe, néphropathie initiale), au cours de la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse est : 0,81 [0.64 – 1.01] (Tableau 16, page 46).

Lorsque le modèle de survie relative est utilisé, le risque relatif de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse, ajusté sur l'ensemble des variables observées, au cours de la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse est : 0.75 [0.57 – 0.99].

Analyse après la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse

Lorsque le modèle de Cox est utilisé, nous rappelons que le risque relatif de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse, ajusté sur l'ensemble des variables observées (age, sexe, néphropathie initiale, transplantation rénale), après la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse, est : 1.32 [1.12 – 1.56] (Tableau 27, page 54).

Lorsque le modèle de survie relative est utilisé, le risque relatif de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse, ajusté sur l'ensemble des variables observées, après la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse est : 1.39 [1.15 – 1.68].

Cohorte Lorraine

Analyse au cours de la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse

Lorsque le modèle de Cox est utilisé, nous rappelons que le risque relatif de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse, ajusté sur l'ensemble des variables observées, au cours de la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse est : 0.63 [0.49 – 0.82] (Tableau 19, page 48).

Lorsque le modèle de survie relative est utilisé, le risque relatif de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse, ajusté sur l'ensemble des variables observées, au cours de la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse est : 0.57 [0.42 – 0.77].

Analyse après la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse

Lorsque le modèle de Cox est utilisé, nous rappelons que le risque relatif de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse, ajusté sur l'ensemble des variables observées est : 1.17 [0.97 – 1.42] (Tableau 29, page 55).

Lorsque le modèle de survie relative est utilisé, le risque relatif de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse, ajusté sur l'ensemble des variables observées au cours de la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse est : 1.19 [0.94 – 1.51].

Modèle de survie relative : conclusions

L'utilisation d'un modèle de survie relative ne modifie que très peu l'estimation du risque relatif de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse, quelle que soit la période d'observation. La seule différence notée dans ces analyses est la modification du risque relatif lors de la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse dans la cohorte Rhône – Alpes (0.75 contre 0.81 pour la résultat de la régression de Cox) mais dont l'intervalle de confiance à 95% exclut alors 1.

La 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse, les risques relatifs sont légèrement abaissés avec l'utilisation de la méthode de survie relative. Après la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse, les risques relatifs sont légèrement augmentés. Il existe, avec l'utilisation de cette méthode, une exagération de l'effet de la dialyse péritonéale. Ce résultat semble logique, les patients en dialyse péritonéale sont plus âgés en moyenne que les patients en hémodialyse dans ces trois cohortes. La mortalité étant plus importante chez les sujets âgés, le gain se fait en faveur du groupe de patients en dialyse péritonéale.

La faible amplitude de la modification du risque relatif est également peu surprenante. L'étude que nous avons menée dans la cohorte Rhône – Alpes montre en effet que la surmortalité en

dialyse est 7.4 fois supérieure à la population générale la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse et cette surmortalité diminue jusqu'à 5.2 fois lors de la 5^{ème} année après 1^{ère} dialyse [Villar *et col* J Am Soc Nephrol, en cours de correction). Cette surmortalité est donc très importante, et soustraire la mortalité attendue dans la population générale modifie donc peu la mortalité analysée.

Par contre, l'utilisation d'un tel modèle pourrait être intéressante dans la population de patients transplantés où le taux de mortalité brut est beaucoup plus faible qu'en dialyse.

6.5 Prise en compte des modalités d'épuration extra-rénale lors de l'analyse de survie de groupes de patients insuffisants rénaux chroniques terminaux traités

La question posée est celle de l'influence du codage des modalités d'épuration extra-rénale sur l'évaluation des risques relatifs de décès des autres variables.

Plusieurs cas de figure sont possibles :

- analyse sur l'ensemble de la période d'observation, sans et avec introduction des modalités d'épuration extra-rénale,
- analyse par période de temps (1^{ère} année et après la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse),
- patients censurés ou non aux changements de modalité de dialyse,
- patients censurés ou non à la date de transplantation rénale,
- introduction ou non de la variable 'inscription sur liste d'attente de transplantation rénale'.

L'exemple pris est celui de la comparaison de survie des patients transplantés cardiaques versus non transplantés cardiaques dans la cohorte Lyon Sud [Villar *et col* 2007]. Nous détaillerons l'ensemble des cas de figure décrits.

Analyse sur l'ensemble de la période d'observation

Lorsque le début d'étude est la 1^{ère} dialyse, les patients n'étant pas censurés aux switches de modalité de dialyse ou à la date de transplantation rénale, la modalité initiale de dialyse n'étant pas introduite dans le modèle (non respect de l'hypothèse de proportionnalité des risques relatifs dans le modèle de Cox), la variable 'inscription sur liste d'attente de transplantation rénale' n'étant pas introduite dans le modèle, le risque relatif de décès après 1^{ère} dialyse des patients transplantés cardiaques (n=21) versus non transplantés cardiaques (n=518) est 2,05 [1.22 – 3.44] (Table 37).

Table 37 : Risques relatifs de décès après 1^{ère} dialyse. Lyon Sud, n=539.

	Risque relatif	Intervalle de confiance à 95%
<i>Transplantation cardiaque</i>	2.05	1.22 – 3.44
<i>Age à la 1ère dialyse (+ 1 an)</i>	1.07	1.05 – 1.08
Homme versu Femme	1.07	0.83 – 1.37
Diabète de type 1	2.16	1.02 – 4.59
Diabète de type 2	1.18	0.91 – 1.55
Coronaropathie	1.13	0.86 – 1.47
<i>Insuffisance cardiaque congestive</i>	1.42	1.06 – 1.89
ACOMI	1.39	1.05 – 1.84
Accident vasculaire cérébral	1.38	0.99 – 1.91
Néoplasie	1.19	0.88 – 1.59
Infection VHB	1.11	0.46 – 2.70
Infection VHC	2.09	1.01 – 4.34
<i>Insuffisance hépato-cellulaire</i>	2.47	1.28 – 4.74
Transplantaiton hépatique	1.07	0.35 – 3.30
Infection VIH	2.32	0.69 – 7.81
Insuffisance respiratoire chronique	1.07	0.66 – 1.73

Lorsque la même analyse est réalisée en ajustant sur la variable 'inscription sur liste d'attente de transplantation rénale', le risque relatif de décès après 1^{ère} dialyse des patients transplantés cardiaques (n=21) versus non transplantés cardiaques (n=518) est 2,27 [1.33 – 3.87] (Table 38).

Table 38 : Risques relatifs de décès après 1^{ère} dialyse. Lyon Sud, n=539.

	Risque relatif	Intervalle de confiance à 95%
<i>Transplantation cardiaque</i>	2.27	1.33 – 3.87
<i>Age à la 1ère dialyse (+ 1 an)</i>	1.05	1.04 – 1.07
Homme versu Femme	1.06	0.82 – 1.37
Diabète de type 1	1.67	0.77 – 3.61
Diabète de type 2	1.12	0.85 – 1.46
Coronaropathie	1.00	0.76 – 1.32
<i>Insuffisance cardiaque congestive</i>	1.47	1.10 – 1.96
ACOMI	1.28	0.96 – 1.71
Accident vasculaire cérébral	1.35	0.97 – 1.89
Néoplasie	1.03	0.76 – 1.40
Infection VHB	1.09	0.44 – 2.70
Infection VHC	1.78	0.84 – 3.77
<i>Insuffisance hépato-cellulaire</i>	2.14	1.10 – 4.14
Transplantaiton hépatique	0.99	0.31 – 3.16
Infection VIH	2.14	0.62 – 7.42
Insuffisance respiratoire chronique	1.18	0.72 – 1.94
<i>Inscription sur liste d'attente de transplantation rénale</i>	0.34	0.22 – 0.51

Pour les patients transplantés cardiaques, le risque relatif est peu modifié, et l'intervalle de confiance ne comprend pas 1. Nous observons des modifications pour les variables diabète de type 1, artériopathie des membres inférieures et infection par le virus de l'hépatite C dont les risques relatifs de décès se rapprochent de 1 et dont les intervalles de confiance à 95% englobent alors 1.

Les modèles des Tables 37 et 38 respectent les hypothèses de proportionnalité des risques relatifs, avec un test de Schoenfeld non significatif.

Lorsque la variable 'modalité initiale de dialyse' est introduite dans ce modèle (Table 38), ne respectant l'hypothèse des risques relatifs proportionnels, le risque relatif de décès des patients transplantés cardiaques devient 2.23 [1.32 – 3.79].

Lorsque les patients sont censurés à droite aux changements de modalités de dialyse (sans introduction de la variable modalité de dialyse), le risque relatif de décès des patients transplantés cardiaques devient 2.32 [1.23 – 3.98]. Les risques relatifs des autres variables ne sont pas modifiés significativement.

Lorsque les patients sont censurés à droite à la date de transplantation rénale (sans introduction de la variable modalité de dialyse), le risque relatif de décès des patients transplantés cardiaques devient 2.40 [1.37 – 4.3]. Les risques relatifs des autres variables ne sont pas modifiés significativement.

Analyse au cours de la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse

Lorsque les analyses sont réalisées par période de temps, lors de la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse, le risque relatif de décès après 1^{ère} dialyse des patients transplantés cardiaques versus non transplantés cardiaques est 1.27 [0.41 – 3.89] (Tableau 39, correspondant au Tableau 13, page 45). Lorsque la modalité de dialyse et les néphropathies ne sont pas introduites dans le modèle, ce risque relatif devient : 1.62 [0.64-4.09].

Tableau 39 : Cohorte Lyon Sud 1995 – 1998, n = 539, date de début d'étude : 1^{ère} dialyse, au cours de la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse.

	Risque relatif	Intervalle de confiance 95 %
Transplantation cardiaque	1.27	0.41 – 3.89
Dialyse péritonéale vs hémodialyse	0.48	0.30 – 0.76
Age (+ 1 an)	1.06	1.04 – 1.09
Femme vs homme	1.33	0.87 – 2.02
Diabète type 1	1.97	0.41 – 9.41
Diabète type 2	1.04	0.60 – 1.84
Insuffisance cardiaque congestive	1.77	1.11 – 2.83
Coronaropathie	1.45	0.92 – 2.27
Artériopathie des membres inférieurs	1.74	1.10 – 2.75
Accident vasculaire cérébral	1.57	0.95 – 2.58
Néoplasie	1.17	0.73 – 1.89
Hépatite B	1.22	0.28 – 5.20
Hépatite C	1.40	0.49 – 4.06
Insuffisance hépatocellulaire	2.96	1.22 – 7.16
VIH	2.98	0.36 – 24.7
Insuffisance respiratoire	1.42	0.71 – 2.80
Néphropathie initiale	-	-

Dans cette analyse, lorsque les patients sont censurés aux switches de modalités de dialyse, ce risque relatif devient : 1.65 [0.61 – 4,22]. Lorsque les patients sont censurés à la date de transplantation rénale, ce risque relatif devient : 2.26 [1.28-4.01]. Les risques relatifs des autres variables ne sont pas modifiés significativement.

Analyse après la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse

Après la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse, le risque relatif de décès après 1^{ère} dialyse des patients transplantés cardiaques versus non transplantés cardiaques est 2.36 [1.25 – 4 .48] (Tableau 40).

Tableau 40 : Cohorte Lyon Sud, n = 384, date de début d'étude : 1^{er} jour de la 2^{ème} année après 1^{ère} dialyse, date de point : 31/12/2005. Switches entre modalités de dialyse et transplantation rénale non pris en compte.

	Risque relatif	Intervalle de confiance 95 %
Transplantation cardiaque	2.36	1.25 – 4.48
Dialyse péritonéale vs hémodialyse	1.46	1.01 – 2.10
Age	1.07	1.05 – 1.09
Femme vs homme	0.92	0.65 – 1.30
Diabète type 1	3.27	1.36 – 7.90
Diabète type 2	1.61	1.13 – 2.29
Insuffisance cardiaque congestive	1.15	0.78 – 1.69
Coronaropathie	1.01	0.71 – 1.44
Artériopathie des membres inférieurs	1.30	0.89 – 1.91
Accident vasculaire cérébral	1.44	0.92 – 2.26
Néoplasie	1.27	0.87 – 1.87
Hépatite B	1.04	0.32 – 3.32
Hépatite C	3.17	1.06 – 9.49
Insuffisance hépatocellulaire	2.34	1.03 – 5.30
VIH	1.74	0.39 – 7.86
Insuffisance respiratoire	0.72	0.35 – 1.50

Lorsque la variable inscription sur liste d'attente est introduite dans ce modèle, ce risque relatif devient 2.09 [1.10 – 3.99]. Lorsque la variable modalité de dialyse n'est pas incluse dans ce modèle, il devient 2.49 [1.32 – 4.69]. Les risques relatifs des autres variables ne sont pas modifiés significativement.

Dans cette analyse (variables modalité de dialyse et ‘inscription sur liste d’attente’ introduites), lorsque les patients sont censurés aux switches de modalités de dialyse, ce risque relatif devient : 2.36 [1.04 – 4,35]. Lorsque les patients sont censurés à la date de transplantation rénale, ce risque relatif devient : 2.66 [1.36 – 5.21]. Les risques relatifs des autres variables ne sont pas modifiés significativement.

Conclusions

Ces résultats montrent que :

- l’introduction de la modalité initiale de dialyse modifie peu le risque relatif étudié (bien que les patients transplantés cardiaques sont plus souvent traités initialement par hémodialyse que dialyse péritonéale [Villar *et col* 2007]),
- la censure des patients aux switches de techniques de dialyse modifie peu l’évaluation des risques relatifs,
- l’effet de la censure des patients à la date de transplantation dépend de la période analysée : elle modifie significativement le risque relatif lors de la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse, elle le modifie peu après la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse.

L’introduction de la variable ‘inscription sur liste d’attente de transplantation’ rénale modifie un certain nombre d’évaluation des risques relatifs associés à des variables qui modifient la probabilité d’être inscrit sur liste d’attente (diabète, artériopathie, hépatite B).

Cet exemple souligne que les résultats d’un modèle de survie, comme le modèle de Cox, « moyenne » l’effet d’une variable au cours du temps et que même un test de proportionnalité des risques relatifs non significatif n’élimine pas une variation au cours du temps de ce risque relatif. En effet, pour la variable d’intérêt ‘transplantation cardiaque’, le risque relatif n’est pas constant au cours du temps, variant de 1.3 au cours de la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse à 2.5 environ après la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse.

Nous discuterons de l’interprétation méthodologique et clinique de ces résultats et de leurs pertinences aux chapitres suivants (§7.1 et §7.2).

7. Apport de ce travail et perspectives

7.1 Modélisation statistique

Le problème de la modélisation de la survie des patients dialysés, dans sa composante de prise en compte de l'interaction entre la technique d'épuration extra-rénale et la survie (car les facteurs de choix d'une technique sont des facteurs influençant également la survie), se situe donc à deux niveaux :

- la comparaison des résultats d'une technique A versus une technique B,
- la prise en compte de la technique d'épuration extra-rénale, et en fait de son effet sur la survie, dans la comparaison de survie de groupes de patients insuffisants rénaux chroniques terminaux traités (par exemple : patients transplantés cardiaques versus non transplantés cardiaques [Villar *et col* 2007], ou patients diabétiques [van Dijk *et col* 2005]).

Concernant la première composante du problème, nous avons systématisé la méthodologie de comparaison des résultats des techniques d'hémodialyse et de dialyse péritonéale (prise en compte de la transplantation rénale, analyses par périodes de temps, analyse en sous-groupe, et utilisation du score de propension) et nous avons étudié l'intérêt des modèles de survie relative. Les résultats confirment que l'effet de la technique de dialyse varie avec le temps après première dialyse : il existe une tendance à une surmortalité en hémodialyse la première année après première dialyse, et une surmortalité en dialyse péritonéale après la première année après première dialyse. Ces résultats ne sont pas significativement modifiés selon la modalité de censure des patients (au changement de technique de dialyse, ou à la transplantation rénale). Il existe des différences selon les sous-groupes de patients étudiés (âge, diabète, pathologie cardiovasculaire) et ces différences peuvent varier selon la cohorte de patients étudiés. Dans cette problématique, l'utilisation de scores de propension et les modèles de survie relative ne modifient pas les résultats.

Concernant la seconde composante du problème, là encore les différentes méthodes de codages des techniques d'épuration extra-rénale (introduction de la variable 'modalité initiale de dialyse', censure des patients au changement de technique de dialyse, ou à la transplantation rénale) donnent des résultats similaires, mais peuvent, pour certaines variables, modifier de façon significative l'estimation des risques relatifs.

Dans ce contexte, quelle méthodologie appliquer pour comparer les techniques de dialyse ou ajuster sur cette variable lors d'une analyse de survie de patients dialysés ?

La réponse est non seulement technique, mais également clinique, en s'appuyant évidemment sur une technique statistique correcte.

7.2 Interprétation clinique : le problème de la causalité

Au-delà du problème du codage de la technique d'épuration extra-rénale, deux facteurs semblent émerger de ces analyses : lors de la première année après première dialyse, le fait de prendre en compte la rapidité d'évolution de l'insuffisance rénale modifie le risque relatif de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse et le rapproche de 1 ; il en est de même pour la variable 'inscription sur liste d'attente de transplantation rénale' après la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse.

Ces deux variables décrivent en fait la gravité des patients et, a priori du choix de la technique de dialyse, elles ne dépendent pas de ce choix. Il s'agit de scores de gravité clinique qui dépassent la 'simple' régression sur différentes comorbidités présentées à la première dialyse.

Malheureusement, la variable ‘rapidité d’évolution de l’insuffisance rénale’ n’est disponible que pour un sous-groupe de la population de Lyon Sud, limitant ici l’évaluation de son intérêt. Son étude devra, à notre sens, être poursuivie dans une cohorte plus importante (Cf. §7.4).

Il est par ailleurs intéressant d’observer que les résultats dans la cohorte Lorraine, analyse effectuée chez les patients non candidats à une greffe rénale, sont non significatifs après la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse (Tableau 29, page 55). Cette observation est néanmoins différente dans la cohorte Rhône – Alpes, bien que l’analyse soit ajustée sur la variable ‘transplantation rénale’, sous réserve de l’absence de facteurs d’ajustement comme les comorbidités à la 1^{ère} dialyse.

Dès lors, le choix du codage des modalités de dialyse semble un problème secondaire. Néanmoins, à ce sujet, un certain nombre d’observation peuvent être fait de nos analyses.

Le premier concerne le respect ou non des risques proportionnels. Concernant la modalité de dialyse, il semble constant, et dans les analyses que nous avons menées, et dans la littérature [Vonesh *et col* 2006], que le risque relatif de décès en dialyse péritonéale versus hémodialyse varie au cours du temps, avec une inversion du risque relatif autour de la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse.

Cette observation est pertinente sur le plan clinique car le risque relatif est inférieur à 1 sur une période de temps, puis supérieur à 1 sur un autre période de temps. Et elle doit correspondre à une modélisation statistique spécifique, ici une analyse par période de temps ou analyse par modèle intégrant des variables temps dépendant, sous réserve de la validité de tels modèles dans notre cas précis (Cf. §5.10).

La réponse nous paraît différente lorsque nous nous sommes intéressés à l’évolution du risque relatif de décès après 1^{ère} dialyse des patients transplantés cardiaques versus non transplantés cardiaques dans la cohorte Lyon Sud. Ce risque relatif semble varier entre 1.3 la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse et 2.5 après la 1^{ère} année (Cf. §6.5). Il est peu influencé par la technique de codage des modalités d’épuration extra-rénale. Lorsque l’étude est réalisée sur la période d’observation entière, sans introduction de la variable modalité de dialyse, ce risque relatif est 2.27, et c’est le résultat que nous avons publié [Villar *et col* 2007]. Il s’agit d’un lissage par le modèle de l’effet de la variable d’intérêt sur la survie après 1^{ère} dialyse, ajusté sur l’âge, le sexe, les comorbidités observées et le fait d’être inscrit sur liste d’attente de transplantation rénale.

La question ici posée est celle de la pertinence clinique du résultat, dépendante bien entendu de la qualité de la régression. Autrement dit, est-ce que ce résultat est valide sur le plan clinique ?

Il est évidemment valide, en tout cas c’est la position que nous défendons, sous les contraintes de la modélisation statistique de la survie des patients insuffisants rénaux chroniques traités. Autrement dit, dans le contexte qui nous intéresse, la pertinence de cette modélisation nous paraît acceptable.

L’effet éventuellement associé à une modalité d’épuration extra-rénale se doit donc d’être étudié selon les différentes options que nous avons proposé au §6.5 :

- analyse sur l’ensemble de la période d’observation, sans et avec introduction des modalités d’épuration extra-rénale,
- analyse par période de temps (1^{ère} année et après la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse),
- patients censurés ou non aux changements de modalité de dialyse,
- patients censurés ou non à la date de transplantation rénale,
- introduction ou non de la variable ‘inscription sur liste d’attente de transplantation rénale’.

Dans tous les cas, nous proposons que la vision ‘logique’ (ou clinique) de la survie des patients insuffisants rénaux chroniques soit globale et ne soit pas limitée aux patients demeurant dialysés et l’analyse censurée à la date de transplantation. En effet, les patients transplantés sont des patients dont le risque de décès est plus faible que les patients ne bénéficiant pas de la transplantation rénale. Si la distribution des patients transplantés est différente entre deux groupes comparés (ou le délai moyen entre la 1^{ère} dialyse et la transplantation rénale est différent entre les groupes), alors le résultat est biaisé. Nous avons observé ce cas avec modification du risque relatif de décès des patients transplantés cardiaque par rapport au non transplantés cardiaques lors de la 1^{ère} année après 1^{ère} dialyse lorsque les patients transplantés sont censurés à la 1^{ère} dialyse (Cf. §6.5).

En cas d’homogénéité des résultats, le modèle résumant de façon la plus pertinente possible l’information peut être proposé comme résultat principal. Ce raisonnement n’est pas acceptable si le risque relatif de décès varie de part et d’autre de 1 au cours de la période d’observation.

Cet exemple montre aussi les limites des tests de validité des modèles, telle la méthode basée sur les résidus de Schoenfeld, dont les résultats dépendent de l’effectif de la cohorte étudiée. Ce test peut être faussement négatif par manque de puissance statistique, ou être positif mais ne correspondre qu’à une variation non pertinente sur le plan clinique.

Le dernier point est le problème de la causalité dans le contexte des études d’observation. Le problème est ici d’une part celui des variables non observées (et ayant un effet à la fois sur le choix du traitement, variable d’intérêt, et le décès, critère de jugement), et d’autre part celui de la simultanéité des effets des variables observées et non observées sur le critère de jugement.

Dans le cas de la comparaison de survie en dialyse péritonéale versus hémodialyse, les variables non observées constituent ainsi le nœud du problème. D’autant que cette problématique correspond en fait sur le plan théorique à l’essai randomisé comparant deux traitements, nonobstant les problèmes éthiques et pratiques soulevés ainsi [Korevaar *et col* 2003].

Le problème est-il insoluble ? Quelques pistes statistiques et cliniques seront avancées au §7.4.

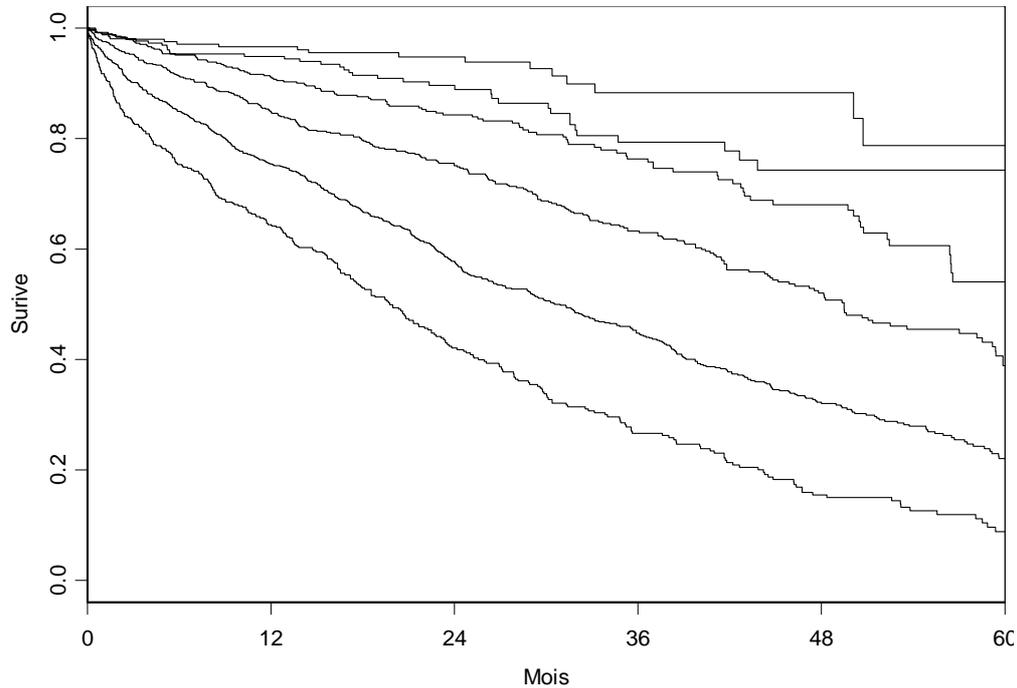
7.3 L’âge et les modèles de survie relative

Dans le cadre de la modélisation de la survie des patients dialysés, l’âge est le principal facteur confondant à prendre en compte [van Mannen *et col* 2007, Villar *et col* 2007].

Nous l’avons montré, introduire l’âge comme une variable linéaire dans les modèles de régression est correcte (§5.8).

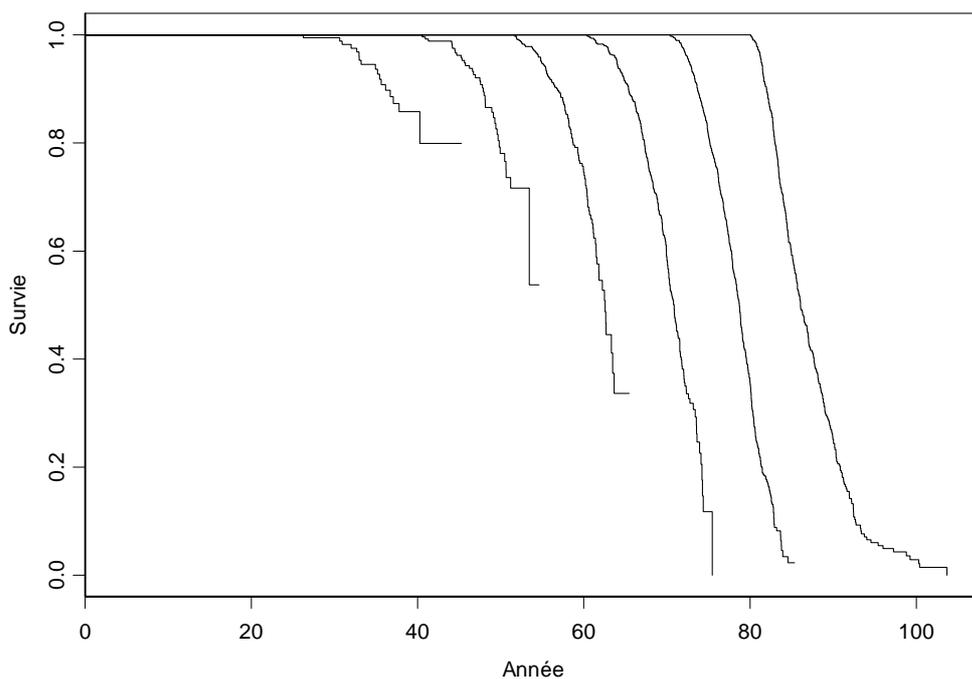
Néanmoins, ce faisant, nous prenons le point de vue du médecin qui voit arriver en dialyse un patient. Nous pouvons résumer ce référentiel par la Figure 16 qui décrit la survie des patients après 1^{ère} dialyse selon leur classe d’âge à la 1^{ère} dialyse (18 – 44, 45 – 54, 55 – 64, 65 – 74, 75 – 84 et ≥ 85 ans).

Figure 16 : Survie après 1^{ère} dialyse, cohorte Rhône-Alpes, selon la classe d'âge. Critère de jugement : décès de toute cause. Patients non censurés aux changements de méthode de dialyse ou à la date de transplantation rénale. Selon la classe d'âge : 18 – 44, 45 – 54, 55 – 64, 65 – 74, 75 – 84 et ≥ 85 ans.



Le problème, du point de vue du patient, est tout autre. Il peut être résumé par la Figure 16 (courbe de survie à partir de la naissance) ou la Figure 17 (surmortalité des patients insuffisants rénaux chroniques traités par rapport à la population générale).

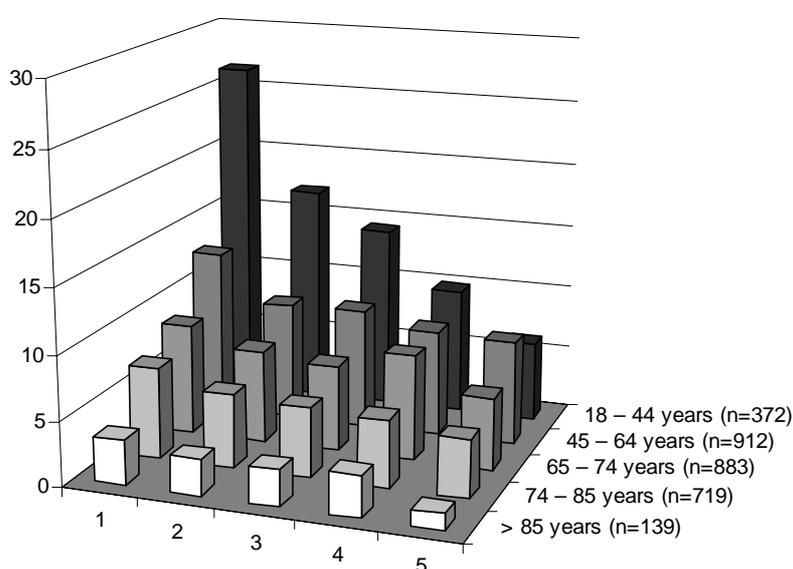
Figure 17 : Survie à partir de la naissance, cohorte Rhône-Alpes, selon la classe d'âge. Critère de jugement : décès de toute cause. Patients non censurés aux changements de méthode de dialyse ou à la date de transplantation rénale. Selon la classe d'âge : 18 – 44, 45 – 54, 55 – 64, 65 – 74, 75 – 84 et ≥ 85 ans.



Ce graphe qui est biaisé car nous n'analysons pas une cohorte de nouveaux-nés qui évolueront vers l'insuffisance rénale traitée mais des patients incidents en dialyse (ici entre 1999 et 2003 en Région Rhône – Alpes) permet néanmoins d'évaluer l'espérance de vie des patients dialysés, selon la classe d'âge. Ce qui apparaissait comme un avantage à la Figure 16 (être jeune à la première dialyse), ne l'est peut-être pas forcément.

De la même manière, l'étude des ratios standardisés de mortalité par rapport à la population générale permet d'appréhender différemment l'effet de l'âge sur la mortalité des patients dialysés. La Figure 18 résume l'évolution des ratios standardisés de mortalité des patients dialysés de la cohorte Rhône – Alpes par rapport à la population générale de même âge et de même sexe [Villar *et col* J Am Soc Nephrol, en cours de correction].

Figure 18 : ratio standardisé de mortalité après 1^{ère} dialyse, cohorte Rhône – Alpes, par rapport à la population générale de même âge et de même sexe, selon la classe d'âge et l'année après 1^{ère} dialyse.



Là encore, plus les patients sont jeunes, plus la surmortalité par rapport à la population générale est élevée [Villar *et col* J Am Soc Nephrol, en cours de correction].

Sur le plan clinique, ces visualisations de l'effet de l'âge sur la survie en dialyse réaffirment la gravité de l'affection pour les sujets jeunes (Figure 17 et 18).

Sur le plan biostatistique, elles suggèrent que l'utilisation des modèles de survie relative qui ne prennent en compte que la survie spécifique liée à la pathologie étudiée pourrait être utile en terme d'appréciation du sur-risque par rapport à la population générale, et ce en fonction du temps après 1^{ère} dialyse, chez les patients à faible risque basal de mortalité (Figure 15), comme les patients transplantés ou les patients jeunes (qui sont souvent les mêmes). L'intérêt serait d'évaluer à long terme (> 10 ans) la survie de ces patients insuffisants rénaux chroniques et d'évaluer si la surmortalité par rapport à la population générale persiste ou disparaît.

7.4 Résultats obtenus et hypothèses pour de nouvelles études

Le problème principal reste donc, nous l'avons vu, l'allocation non aléatoire des techniques de dialyse et l'effet de variables non observées à la fois sur le choix de la technique d'épuration extra-rénale et sur la survie.

Sur le plan biostatistique, l'utilisation de variables instrumentales permet de prendre en compte cette contrainte, ou, du moins de tenter de limiter leur impact [Angrist *et col* 1996].

Le cadre causal de Rubin et l'utilisation de variables instrumentales constituent le cadre théorique de la causalité entre une variable et un critère de jugement [Rubin *et col* 1996, Little *et col* 2000, Frangakis *et col* 2002, Hogan *et col* 2004, Angrist *et col* 1996].

Ces concepts sont issus des théories économétriques. Une variable instrumentale est définie comme une variable qui permet de prédire l'exposition à un traitement de façon indépendante des variables non observées [Angrist *et col* 1996, Landrum *et col* 2001]. Elle permet de mesurer les résultats non pas selon l'exposition, mais en fonction de la probabilité d'exposition. Elles permettent d'identifier l'allocation à un traitement indépendamment des variables non observées, étant entendu que la variable instrumentale n'a pas d'effet sur le critère de jugement en dehors de son effet à travers la variable d'exposition.

Dans notre contexte, la variable d'intérêt est la survie, la variable étudiée la modalité de dialyse. Une variable instrumentale serait une variable permettant de prédire le choix de la modalité de dialyse : par exemple l'éducation pré-dialytique. Quatre types de patients peuvent être défini :

1. patient ayant suivi l'éducation et affecté au traitement A,
2. patient ayant suivi l'éducation et affecté au traitement B,
3. patient n'ayant pas suivi l'éducation et affecté au traitement A,
4. patient n'ayant pas suivi l'éducation et affecté au traitement B.

Les cinq hypothèses du cadre causal de Rubin adaptées à cet exemple sont ici [Angrist *et col* 1996] :

1. le choix du traitement A ou B par un individu ne dépend pas du choix des autres individus,
2. l'éducation est réalisée de façon aléatoire chez les individus,
3. tout l'effet de la variable instrumentale (l'éducation) sur la survie passe par le traitement.
4. l'effet causal de l'éducation est non nul (elle influence le choix du traitement A ou B),
5. l'effet causal de l'éducation est monotone.

Sous ces hypothèses, nous pouvons montrer que [Angrist *et col* 1996] :

Effet causal de l'éducation sur la survie = effet causal du traitement sur la survie * effet causal de l'éducation sur le choix du traitement.

Cette équation nous permet de déterminer l'effet causal du traitement sur la survie, connaissant les deux autres composantes de l'équation.

Dans nos jeux de données, il n'est pas possible d'identifier de telles variables, d'une part parce que la plupart des variables observées dans les cohortes étudiées ont un effet à la fois sur le choix de la technique de suppléance de la fonction rénale et la survie, et d'autre part parce que les contraintes de ces variables sont extrêmement fortes, c'est-à-dire qu'elles doivent prédire l'allocation du traitement de façon indépendante aux variables non observées, sous l'hypothèse d'indépendance entre la variable instrumentale et le critère de jugement. Néanmoins, en

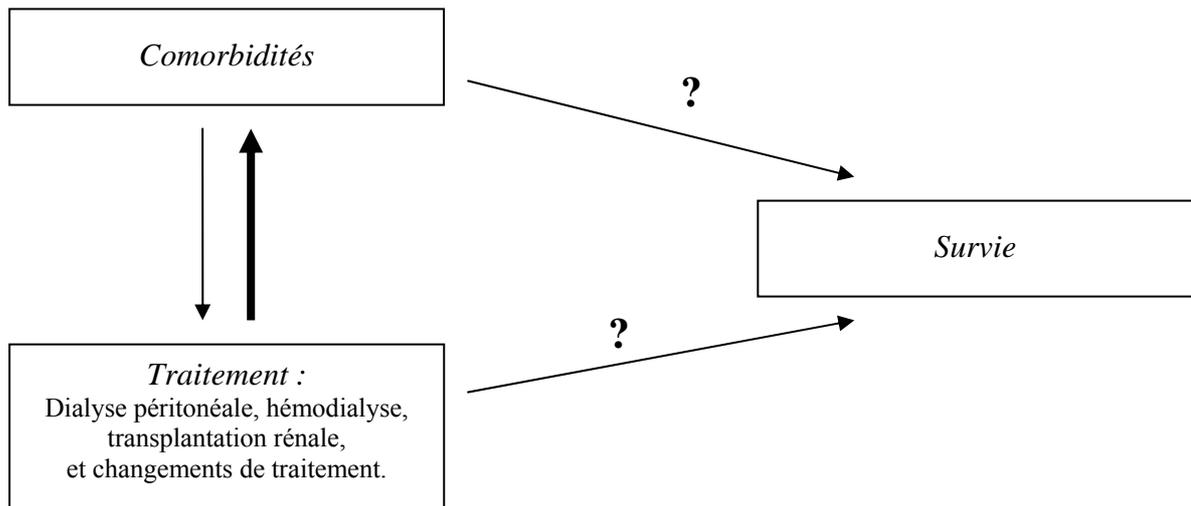
l'absence de possibilité d'essai randomisé, cette technique biostatistique devrait être évaluée dans le cadre de la comparaison de survie en dialyse péritonéale versus hémodialyse.

Par ailleurs, sur le plan clinique, deux variables devront être étudiées dans des cohortes représentatives et de taille plus importantes que la cohorte Lyon Sud : la rapidité d'évolution de l'insuffisance rénale (un des facteurs confondants du recours tardif au néphrologue) et l'inscription sur liste d'attente de transplantation rénale qui constitue un score de gravité clinique.

Enfin, les données récentes de la littérature indiquent que l'évolution et/ou l'apparition de pathologies notamment cardiovasculaires diffèrent selon les modalités de traitement de suppléance de la fonction rénale [Locatelli *et col* 2001, Schwaiger *et col* 2006].

Nous pouvons donc reprendre et modifier la Figure 2 que nous avons présenté page 11, en y rajoutant une interaction (flèche en gras) :

Figure 19 : interactions entre les comorbidités des patients, le traitement de suppléance de la fonction rénale et la survie des patients. Les flèches représentent l'effet d'une variable sur une autre. Les points d'interrogation symbolisent les questions posées quant à l'effet d'une variable sur la survie.



La question de l'étude des interactions entre comorbidités et traitements de suppléance de la fonction rénale et de leurs effets sur la survie reste donc ouverte.

8. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Agence de la Biomédecine. Rapport d'activité Greffe et Prélèvements 2005. <http://www.agence-biomedecine.fr>
2. Ahlstrom A, Tallgren M, Peltonen S, Rasanen P, Pettila V. Survival and quality of life of patients requiring acute renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 31 : 1222 – 1228, 2005
3. ANAES. Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte, septembre 2002. <http://www.anaes.fr>
4. Andersen PK, Gill RD. Cox's regression model for counting processes: A large sample study. *Annals of statistics* 10: 1100 – 1120, 1982
5. Angrist, Imbens, Rubin DB. Identification of causal effects using instrumental variables. *JASA* 434 : 444 – 454, 1996
6. ANZDATA 28th annual report 2005. <http://www.anzdata.org.au>
7. Aparicio M, Cano N, Chauveau P, Azar R, Canaud B, Flory B, Laville M, Leverve X. FSG-ND. Nutritional status of haemodialysis patients: a French national cooperative study. *Nephrol Dial Transplant* 14 : 1679 – 1686, 1999
8. Avram MM, Blaustein D, Fein PA, Goel N, Chattopadhyay J, Mittman N. Hemoglobin predict long-term survival in dialysis patients: a 15-year single-center longitudinal study and a correlation trend between prealbumin and albumin. *Kidney Int* 64 (s87): s6 – s11, 2003
9. Bayat S, Frimat L, Thilly N, Loos C, Briançon S, Kessler M. Medical and non-medical determinants of access to renal transplant waiting list in a French community-based network care. *Nephrol Dial Transplant* 21: 2900 – 2907, 2006
10. Barlow WE, Prentice RL. Residuals for relative regression. *Biometrika* 75 : 65 – 74, 1988
11. Berkson J, Cage RP. Calculation of survival rates for cancer. *Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic* 25 : 270 – 286, 1950
12. Böhmer PE. Theorie der unabhängigen Wahrscheinlichkeiten Rapports. Mémoires et procès verbaux du 7^{ème} congrès international d'actuaire. Amsterdam ; 2 : 327 – 343, 1912
13. Collins AJ, Hao W, Xia H. Mortality risks of peritoneal dialysis and hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 34: 1065 – 1074, 1999
14. Couchoud C, Stengel B, Landais P, Aldigier JC, de Cornelissen F, Dabot F, Maheut H, Joyeux V, Kessler M, Labeeuw M, Isnard H, Jacquelinet C. The renal epidemiology and information network (REIN): a new registry for end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 21: 411 – 418, 2006
15. Cox DR. Regression model and life tables (with discussion). *J Roy Stat Soc B* 34 : 187 – 220, 1972

16. D'agostino RB. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Stat Med* 17 : 2265 – 2281, 1998
17. Ederer F, Heise H. The effect of eliminating deaths from cancer in general survival rates, methodological notes 11. End Result Evaluation Section, National Cancer Institute, 1959
18. Ederer F, Axtell LM, Cutler SJ. The relative survival rate: a statistical methodology. *National Cancer Institute Monographs* 6 : 101 – 121, 1961
19. ERA – EDTA Registry: ERA –EDTA Registry 2003 Annual Report. Academic Medical Centre, Amsterdam, The Netherlands, May 2005
20. Estève J, Benhamou E, Raymond L. Statistical methods in descriptive epidemiology. IARC Scientific Publication n°128, International Agency for Cancer Research on Cancer, Lyon, 1994
21. Estève J, Benhamou E, Croasdale M, Raymond L. Relative survival and the estimation of net survival: elements for further discussion. *Stat Med* 9: 529 – 538, 1990
22. Fleming TR, Harrington DP. Counting processes and survival analysis. New York: John Wiley and Sons, Inc, 1991
23. Foley RN, Parfey PS, Harnett JD, Kent GM, O'Dea R, Murray DC, Barre PE. Mode of dialysis therapy and mortality in end-stage renal disease. *9*: 267 – 276, 1998
24. Frangakis CE, Rubin DB. Principal stratification in causal inference. *Biometrics* 58 : 21 – 29, 2002
25. Frimat L, Durand PY, Loos-ayav C, Villar E, Panescu V, Briançon S, Kessler M. Impact of the first dialysis modality on outcomes of patients contraindicated for kidney transplantation. *Perit Dial Int* 26 : 231 – 239, 2006
26. Ganesh SK, Hulbert-Shearon T, Port FK. Mortality differences by dialysis modality among incident ESRD patients with and without coronary artery disease. *J Am Soc Nephrol* 14: 415 – 424, 2003
27. Giorgi R, Abrahamowicz M, Quantin C, Bolard P, Estève J, Gouvernet J, Faivre J. A relative survival regression model using B-spline function to model non-proportional hazards. *Stat Med* 22: 2767 – 2784, 2003
28. Goovaerts T, Jadoul M, Goffin E. Influence of a pre-dialysis education programme (PDEP) on the mode of renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 20: 1842 – 1847, 2005
29. Grambsch PM, Therneau TM. Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. *Biometrika* 81 : 515 – 526, 1994
30. Greenland S. Dose-response and trend in analysis in epidemiology: alternatives to categorical analysis. *Epidemiology* 6 : 356 – 365, 1995
31. Hakulinen T. Cancer survival corrected for heterogeneity in patient withdrawal. *Biometrics* 38 : 933 – 942, 1982

32. Hakulinen T, Tenkanen L. Regression analysis of relative survival rates. *Applied Statistics* 36 : 309 – 317, 1987
33. Heaf JG, Lokkegaard H, Madsen M. Initial advantage of peritoneal dialysis relative to haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 17: 112 – 117, 2002
34. Hernan MA, Robins JM. Instruments for causal inference: an Epidemiologist's dream ? *Epidemiology* 17 : 360 – 372, 2006
35. Hogan JW, Lancaster T. Instrumental variable and inverse probability weighting for causal inference from longitudinal observational studies. *Stat Methods Med Res* 13 : 17 – 48, 2004
36. Jacobs C, Selwood NH. Renal replacement therapy for end-stage renal failure in France: current status and evolutive trends over the last decade. *Am J Kidney Dis* 25: 188 – 195, 1995
37. Jager KJ, Korevaar JC, Dekker FW, Krediet RT, Boeschoten EW, NECOSAD Study group. The effect of contraindications and patients preference on dialysis modality selection in ESRD patients in the Netherlands. *Am J Kidney Dis* 43 : 891 – 899, 2004
38. Jaar BG, Coresh J, Plantinga LC, Fink NE, Klag MJ, Levey AS, Levin NW, Sadler JH, Klinger A, Powe NR. Comparing the risk for death with PD and HD in a national cohort of patients with chronic kidney disease. *Ann Int Med* 143: 174 – 183, 2005
39. Kessler M, Frimat L, Panescu V, Briançon S. Impact of nephrology referral on early and midterm outcomes in ESRD: EPidemiologie de l'Insuffisance RENale chronique terminale en Lorraine (EPIREL): results of a 2-year, prospective, community-based study. *Am J Kidney Dis* 42 : 474 – 485, 2003
40. Korevaar JC, Feith GW, Dekker FW, van Manen JG, Boeschoten EW, Bossuyt PM, Krediet RT, NECOSAD Study Group. Effect of starting with hemodialysis compared with peritoneal dialysis in patients new on dialysis treatment: a randomized controlled trial. *Kidney Int* 64:2222 – 2228, 2003
41. Korn EL, Graubard BI, Midthune D. Time-to-event analysis of longitudinal follow-up of a survey: choice of time-scale. *Am J Epidemiol* 145 : 72 – 80, 1997
42. Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 53 : 457 – 481, 1958
43. Labeeuw M, Villar E, Bérnard M, Foret M, Marc JM, Marvalin S, Randon F. Un outil de prédiction des moyens requis pour l'hémodialyse à l'échelon d'une population. *Néphrologie* 24: 19 – 24, 2003
44. Landrum MB, Ayanian JZ. Causal effect of ambulatory special care on mortality following myocardial infarction: a comparison of propensity score and instrumental variable analyses. *Health Service and Outcomes Research Methodology* 2 : 221 – 245, 2001
45. Liem YS, Wong JB, Hunink MG, de Charro FT, Winkelmayer WC. Comparison of hemodialysis and peritoneal dialysis in The Netherlands. *Kidney Int* 71 : 153 – 158, 2007
46. Little RJ, Rubin DB. Causal effects in clinical and epidemiological studies via potential outcomes: concepts and analytical approaches. *Annu Rev Public Health* 21 : 121 – 145, 2000

47. Locatelli F, Marcelli D, Conte F, D'Amico M, Del Vecchio L, Limido A, Malberti F, Spotti D. Survival and development of cardiovascular disease by modality of treatment in patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 12: 2411 – 2417, 2001
48. Longenecker JC, Coresh J, Klag MJ, Levey AS, Martin AA, Fink NE, Powe NR, for the CHOICE Study. Validation of comorbid conditions on the End-Stage Renal Disease Medical Evidence Report: The CHOICE Study. *J Am Soc Nephrol* 11 : 520 – 529, 2000
49. Macron-Noguès F, Vernay M, Ekong P, Thiard B, Salanave B, Fender P, Allemand H. The prevalence of ESRD treated with renal dialysis in France in 2003. *Am J Kidney Dis* 46 : 309 – 315, 2005
50. Maron B, Martinez Ocana JC, Salgueira M, Barril G, Lamas JM, Martin M, Sierra T, Rodriguez-Carmona A, Soldevilla A, Martinez F; Spanish Group for CKD. *Perit Dial Int* 28 (Suppl 3): S56 – S59, 2005
51. Martens EP, Pestman WR, de Boer A, Belitser SV, Klungel OH. Instrumental variables: application and limitations. *Epidemiology* 17 : 260 – 267, 2006
52. Miskulin DC, Meyer KB, Athienites NV, Martin AA, Terrin N, Marsh JV, Fink NE, Coresh J, Powe NR, Klag MJ, Levey AS. Comorbidity and other cofactors associated with modality selection in incident dialysis patients: the CHOICE Study. Choices for Healthy Outcomes in Caring for End-stage renal disease. *Am J Kid Dis* 39: 324 – 336, 2002
53. McDonald SP, Russ GR. Survival of recipients of cadaveric kidney transplants compared with those receiving dialysis treatment in Australia and New Zealand, 1991 – 2001. *Nephrol Dial Transplant* 17 : 2212 – 2219, 2002
54. Mehrotra R, Marsh D, Vonesh E, Peters V, Nissensson A. Patient education and access of ESRD patients to renal replacement therapy beyond in-center hemodialysis. *Kidney Int* 68 : 378 – 390, 2005
55. Mircescu G, Garneata L, Florea L, Cepoi V, , Capsa D, Covic M, Gherman-Caprioara M, Gluhovschi G, Golea OS, Barbulescu C, Rus E, Samtimbrean C, Madare N, Covic A. The success story of peritoneal dialysis in Romania: analysis of differences in mortality by dialysis modality and influence of risk factors in a national cohort. *Perit Dial Int* 26 : 266 – 275, 2006
56. Murphy SW, Foley RN, Barrett BJ. Comparative mortality of hemodialysis and peritoneal dialysis in Canada. *Kidney Int* 57: 1720 – 1726, 2000
57. Nagelkerke NJD. A note on a general definition of the coefficient of determination. *Biometrika* 78 : 691 – 692, 1991
58. Pencina MJ, Larson MG, D'Agostino RB. Choice of time scale and its effect on significance of predictors in longitudinal studies. *Stat Med* in pres 2006
59. Pisoni RL, Gillepsie BW, Dickinson DM, Chen K, Kutner MH, Wolfe RA. The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): design, data elements, and methodology. *Am J Kidney Disease* 44(s2) : 7 – 15, 2004

60. Port FK. Role of observational studies versus clinical trials in ESRD research. *Kidney Int* 57(s74) : s3 – s6, 2000
61. Remontet L, Bossard N, Belot A, Estève J and the French network of cancer registries FRANCIM. An overall strategy based on regression models to estimate relative survival and model the effects of prognostic factors in cancer survival studies. *Stat Med*, in press, 2007
62. Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie: Registre français des traitements de suppléance de l'insuffisance rénale chronique. Rapport annuel 2003. <http://www.agence-biomedecine.fr>
63. Rosenbaum PR. Observational studies. Springer Series in Statistics. Springer Ed. New York, 1995
64. Rosenbaum PR, Rubin DB. Reducing bias in observational studies using subclassification on the propensity score. *J Am Stat Assoc Applic* 79 : 516 – 523, 1984
65. Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effect. *Biometrika* 70 : 41 – 55, 1983
66. Rothman KJ. Estimation of confidence limits for the cumulative probability of survival probability of survival in life table analysis. *J Chron Dis* 31 : 557 – 560, 1978
67. Royston P. A strategy for modelling the effect of a continuous covariate in medicine and epidemiology. *Stat Med* 19 : 1831 – 1847, 2000
68. Rubin DB, Yhoma N. Matching using estimated propensity scores: relating theory to practice. *Biometrics* 52 : 249 – 264, 1996
69. Sauerbrei W, Royston P. Building multivariable prognostic and diagnostic models: transformation of the predictors by using fractional polynomials. *J R Stat Soc A* 162 : 71 – 94, 1999
70. Schaubel DE, Morrison HI, Fenton SS. Comparing mortality rates on CAPD/CCPD and hemodialysis. The Canadian experience. *Perit Dial Int* 18: 478 – 484, 1998
71. Schoenfeld D. Chi-squared goodness-of-fit tests for the proportional hazards regression model. *Biometrika* 67 : 145 153, 1980
72. Shah BR, Laupacis A, Hux JE, Austin PC. Propensity score methods gave similar results to traditional regression modeling in observational studies: a systematic review. *J Clin Epidemiol* 58 : 550 – 559, 2005
73. Shlipak M, Stehman-Breen C. Observational research databases in renal disease. *J Am Soc Nephrol* 16 : 3477 – 3484, 2005
74. Shwaiger JP, Lamina C, Neyer U, König P, Kathrein H, Sturm W, Lhotta K, Grochenig E, Dieplinger H, Kronenberg F. Carotid plaques and their predictive value for cardiovascular disease and all-cause mortality in hemodialysis patients considering renal transplantation: a decade follow-up. *Am J Kidney Dis* 47: 888 – 897, 2006

75. Stack AG, Molony DA, Rahman NS. Impact of dialysis modality on survival of new ESRD patients with congestive heart failure in the United States. *Kidney Int* 64: 1071 – 1079, 2003
76. Stengel B, Billon S, Van Dijk PC, Jagger KJ, Dekker FW, Simpson K, Briggs D on behalf of the ERA-EDTA Registry Committee. Trends in the incidence of renal replacement therapy for end-stage renal disease in Europe, 1990 – 1999. *Nephrol Dial Transplant* 18: 1824 – 1833, 2003
77. Sturmer T, Joshi M, Glynn RJ, Avorn J, Rothman KJ, Schneeweiss S. A review of the application of propensity score methods yielded increasing use, advantages in specific settings, but not substantially different estimates comparing with conventional multivariable methods. *J Clin Epidemiol* 59 : 437 – 447, 2006
78. Termorshuizen F, Korevaar JC, Dekker FW. Hemodialysis and peritoneal dialysis: comparison of adjusted mortality rates according to the duration of dialysis: analysis of the Netherlands Cooperative Study on The Adequacy of Dialysis 2. *J Am Soc Nephrol* 14: 2851 – 2860, 2003
79. Therneau TM, Grambsch PM, Fleming Tr. Martingale based residuals for survival models. *Biometrika* 77 : 147 – 160, 1990
80. Therneau TM, Grambsch PM. Modeling survival data. Extending the Cox model. In *Statistics for biology and health*. Springer Ed. Mayo Foundation, New York, 2000
81. USRDS 2005 Annual Data Report: Atlas of end-stage renal disease in the United States. National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, USA, 2005. <http://www.usrds.org/adr.htm>
82. van Biesen W, Vanholder RC, Veys N, Dhondt A, Lameire NH. An evaluation of an integrative care approach for end-stage renal disease patients. *J Am Soc Nephrol* 11: 116 – 125, 2000
83. van den Brink RBA, Dekker E, Verheul HA, Tijssen JGP. Effect of age adjustment in predicting outcome. *Circulation* 98 : 1350 – 1353, 1998
84. van Dijk PC, Jager KJ, Stengel B, Gronhagen-Riska C, Feest TG, and Briggs JD. Renal replacement therapy for diabetic end-stage renal disease: data from 10 registries in Europe (1991-2000). *Kidney Int* 67 : 1489 – 1499, 2005
85. van Manen JG, van Dijk PCW, Stel VS, Dekker FW, Clèries M, Conte F, Feest T, Kramar R, Leivestad T, Briggs D, Stengel B and Jager KJ. Confounding effect of comorbidity in survival studies in patients on renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant*, in press
86. Villar E, Boissonnat P, Sebbag L, Hendawy A, Cahen R, Trolliet P, Labeeuw M, Ecochard R, Pouteil-Noble C. Poor outcome in heart transplant patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant*, in press, 2007
87. Villar E, Rabilloud M, Berthoux P, Vialtel P, Labeeuw M, Pouteil-Noble C. A multicentre study of registration on renal transplantation waiting list of the elderly and patients with type 2 diabetes. *Nephrol Dial Transplant* 19: 207 – 214, 2004

88. Villar E, Labeeuw M, Pouteil-Noble C. Late referral and access to renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 43 : 761, 2004.
89. Villar E, Labeeuw M, Vialtel P, Berthoux F, Pouteil-Noble C. Aged patients with type 2 diabetes or with cardiovascular comorbidity have a better survival in hemodialysis than in peritoneal dialysis. Communication affichée M 628. World Congress of Nephrology. Berlin, juin 2003
90. Villar E, Labeeuw M, Vialtel P, Berthoux F, Pouteil-Noble C. No influence of dialysis modality in survival in patients without type 2 diabetes and without cardiovascular comorbidity. Communication affichée M 629. World Congress of Nephrology. Berlin, juin 2003
91. Villar E, Remontet L, Labeeuw M, Berthoux F, Vialtel P, Pouteil-Noble C, Ecochard R. Risque relatif de décès en dialyse par rapport à la population générale : données à 5 ans dans la cohorte SEGRELYS. Communication orale. Congrès de la Société de Néphrologie et de la Société Francophone de Dialyse. Clermont-Ferrand, septembre 2005
92. Villar E, Labeeuw M, Pouteil-Noble C, Rabilloud M, Frimat L, Berthoux F, Vialtel P, Ecochard R. Comparaison de méthodes statistiques d'analyse de survie en dialyse péritonéale versus hémodialyse (cohorte SEGRELYS). Communication affichée. Congrès de la Société de Néphrologie et de la Société Francophone de Dialyse. Clermont-Ferrand, septembre 2005
93. Vonesh EF, Snyder JJ, Foley RN, Collins AJ. Mortality studies comparing peritoneal dialysis and hemodialysis: What do they tell us? *Kidney Int* 70: s3 – s11, 2006
94. Vonesh EF, Snyder JJ, Foley RN, Collins AJ. The differential impact of risk factors on mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis *Kidney Int* 66: 2389 - 2401, 2004
95. Winckelmayer WC, Glynn RJ, Mittleman MA, Levin R, Pliskin JS, Avorn J. Comparing mortality of elderly patients on hemodialysis: a propensity score approach. *J Am Soc Nephrol* 13: 2353 – 2362, 2002
96. Wolfe R, Ashby W, Milford E, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, Held PJ, Port FK. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patient on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Eng J Med* 341: 1725 – 1730, 1999
97. Wuerth DB, Finkelstein SH, Schwetz O, Carey H, Kliger AS, Finkelstein FO. Patients' descriptions of specific factors leading to modality selection of chronic peritoneal dialysis or hemodialysis. *Perit Dial Int* 22 : 184 – 190, 2002
98. Xue JL, Everson SE, Constantini EG, Ebben JP, Chen SC, Agodoa LY, Collins AJ. Peritoneal and hemodialysis: II. Mortality risk associated with initial patients characteristics. *Kidney Int* 61 : 741 – 746, 2002

9. PUBLICATIONS

9.1 Publications en tant que premier auteur

Villar E, Remontet L, Labeeuw M, Ecochard R, on behalf of the Association Régionale des Néphrologues de Rhône-Alpes and the French Renal Information and Epidemiology Network registry. Effects of age, sex and diabetes on excess of death in end-stage renal disease population in comparison with general population. *J Am Soc Nephrol*. Soumis à publication (25/09/2006). En cours de correction.

Villar E, Boissonnat P, Sebbag L, Hendawy A, Cahen R, Trolliet P, Labeeuw M, Ecochard R, Pouteil-Noble C. Poor outcome in heart transplant patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2007 ; doi : 10.1093/ndt/gfl811.

Villar E, Rabilloud M, Berthoux P, Vialtel P, Labeeuw M, Pouteil-Noble C. A multicentre study of registration on renal transplantation waiting list of the elderly and patients with type 2 diabetes. *Nephrol Dial Transplant*. Vol 19 (1) : 207 – 214, 2004.

9.2 Autres publications

Frimat L, Durand PY, Loos-ayav C, Villar E, Panescu V, Briançon S, Kessler M. Impact of the first dialysis modality on outcomes of patients contraindicated for kidney transplantation. *Perit Dial Int*. Vol 26 (2) : 231 – 239, 2006.

Asnafi V, Rubio MT, Delabesse E, Villar E, Davi F, Damaj G, Irsch I, Dhédin N, Vernant JP, Varet B, Buzyn A, Macintyre E. Prediction of relapse by Day 100 BCR-ABL quantification after allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukaemia. *Leukemia*. Vol 20 (5) : 793 – 799, 2006.

Hendawy A, Pouteil-Noble C, Villar E, Boissonnat P, Sebbag L. Chronic renal failure and end stage renal disease are associated with a high rate of mortality after heart transplantation. *Transplant Proceeding*. Vol 37 (2) : 1352 – 1354, 2005.

9.3 Congrès : communications orales

Villar E, Frimat L. Comparaison de survie selon la méthode de dialyse : description et limites des méthodes statistiques. 5^{ème} réunion commune de la Société de Néphrologie et de la Société Francophone de Dialyse. Nancy, octobre 2003.

Villar E, Remontet L, Labeeuw M, Ecochard R, au nom des Néphrologues de la région Rhône – Alpes. Survie en dialyse par rapport à la population générale : cohorte des patients incidents en dialyse en Rhône – Alpes 1999 – 2003. Réunion annuelle de l'Association Régionale des Néphrologues de Rhône – Alpes, octobre 2005.

Villar E, Remontet L, Labeeuw M, Berthoux F, Vialtel P, Pouteil-Noble C, Ecochard R. Risque relatif de décès en dialyse par rapport à la population générale : données à 5 ans dans la cohorte SEGRELYS. Congrès de la Société de Néphrologie et de la Société Francophone de Dialyse. Clermont-Ferrand, septembre 2005.

Villar E, Labeeuw M, Registre ARN – REIN Rhône-Alpes. Survie des patients incidents 1999 – 2002 en dialyse de la région Rhône-Alpes. Réunion annuelle de l'Association Régionale des Néphrologues. Grenoble, octobre 2003.

Villar E, Labeeuw M. Survie à 1 an des patients insuffisants rénaux chroniques terminaux incidents en 1999 en Rhône Alpes. Registre ARN. Réunion annuelle de l'Association Régionale des Néphrologues. Lyon, novembre 2001.

Villar E. Epidémiologie de l'insuffisance rénale chronique. 1^{ère} journée nationale de lutte contre l'insuffisance rénale. Lyon, septembre 2001.

Villar E, Rabilloud M, Berthoux F, Vialtel P, Labeeuw M, Pouteil-Noble C. Etude Multicentrique du processus d'inscription sur liste d'attente de transplantation rénale : analyse multivariée. Congrès de la Société Francophone de Recherche Clinique et Biologique en Transplantation. Genève, décembre 2000.

Villar E. Processus d'inscription sur la liste d'attente de transplantation rénale (étude rétrospective 1995 – 1998). Réunion annuelle de l'Association Régionale des Néphrologues. Macon, octobre 2000.

Villar E, Pascal C, Claveranne JP, Pouteil-Noble C. L'âge influence-t-il l'accès à la transplantation rénale ? Congrès de la Société de Néphrologie. Tours, juin 2000.

9.4 Congrès : communications affichées

Villar E, Remontet L, Labeeuw M, Ecochard R, Association Régionale des Néphrologues de Rhône-Alpes, REIN Registry. Evaluation of excess of death in end-stage renal disease population: a prospective population-based study in Rhône-Alpes region, France. PM514. ERA-EDTA XLIII Congress. Glasgow, United Kingdom, July 2006.

Villar E, Labeeuw M, Pouteil-Noble C, Rabilloud M, Frimat L, Berthoux F, Vialtel P, Ecochard R. Comparaison de méthodes statistiques d'analyse de survie en dialyse péritonéale versus hémodialyse (cohorte SEGRELYS). Congrès de la Société de Néphrologie et de la Société Francophone de Dialyse. Clermont-Ferrand, septembre 2005.

Pouteil-Noble C, Hendawy A, Villar E, Boissonnat P, Sebbag L. Chronic renal failure (CRF) and End Stage Renal Disease (ESRD) are associated with a high rate of mortality after heart transplantation. International Congress of Transplantation. Vienne, septembre 2004.

A. Hendawy, Villar E, Pouteil-Noble C. La survie en dialyse des patients transplantés cardiaques est inférieure à celle des patients non transplantés cardiaques. 3^{ème} congrès de la Société Française de Transplantation. Paris, novembre 2003.

Villar E, Labeeuw M, Vialtel P, Berthoux F, Pouteil-Noble C. Aged patients with type 2 diabetes or with cardiovascular comorbidity have a better survival in hemodialysis than in peritoneal dialysis. M 628. World Congress of Nephrology. Berlin, juin 2003.

Villar E, Labeeuw M, Vialtel P, Berthoux F, Pouteil-Noble C. No influence of dialysis modality in survival in patients without type 2 diabetes and without cardiovascular comorbidity. M 629. World Congress of Nephrology. Berlin, juin 2003.

Villar E, Pascal C, Claveranne JP, Pouteil Noble C. Inégalité du processus d'inscription sur liste d'attente de transplantation rénale chez les diabétiques de type 2. Congrès de la Société de Néphrologie. Tours, juin 2000.

Title:

Effect of age, sex and diabetes mellitus on excess death in end-stage renal failure patients in comparison with general population in France

Running title:

Excess death in ESRF population

Subject:

Epidemiology and outcomes

Word count:

Abstract: 359

Main body (*excluding title page, references, figures and tables*): 4415

Authors:

Emmanuel Villar, MD, Laurent Remontet, Michel Labeeuw, MD, and René Ecochard, MD, PhD, on behalf of the Association Régionale des Néphrologues de Rhône – Alpes (ARN), and the French Renal Epidemiology and Information Network registry (REIN).

Corresponding author:

Emmanuel Villar, MD

Service de Néphrologie, Dialyse et Transplantation

Centre Hospitalier Lyon Sud

165, chemin du Grand Revoyet

69495 Pierre Bénite Cedex

France

Tel: + 33 4 72 67 87 14

Fax: + 33 4 72 67 87 10

Email: emmanuel.villar@chu-lyon.fr

Names, degrees, position, and affiliations of all authors:

Emmanuel Villar: MD, Department of Nephrology, Dialysis and Transplantation, Lyon Sud Hospital, 165 chemin du Grand Revoyet, 69495 Pierre – Bénite Cedex, and Service of Biostatistics, Hospices Civils de Lyon, UMR CNRS 5558, 162 avenue Lacassagne, 69424 Lyon Cedex 03, and Claude Bernard University – Lyon I.

Laurent Remontet: Service of Biostatistics, Hospices Civils de Lyon, UMR CNRS 5558, 162 avenue Lacassagne, 69424 Lyon Cedex 03, and Claude Bernard University – Lyon I.

Michel Labeeuw: MD, Department of Nephrology, Dialysis and Transplantation, Lyon Sud Hospital, 165 chemin du Grand Revoyet, 69495 Pierre – Bénite Cedex. and Claude Bernard University – Lyon I.

René Ecochard: MD, PhD, Service of Biostatistics, Hospices Civils de Lyon, UMR CNRS 5558, 162 avenue Lacassagne, 69424 Lyon Cedex 03, and Claude Bernard University – Lyon I.

ABSTRACT

Introduction: Survival in end-stage renal failure (ESRF) patients is usually analysed by comparing subgroups of dialysed patients. In this population, age is a risk factor for death and life expectancy is short in elderly patients starting dialysis. Our aim is to compare mortality in ESRF patients versus general population to assess the evolution of excess mortality in ESRF patients by age classes, gender, and initial nephropathy.

Materials and Methods: All patients who lived in Rhône-Alpes Region (France) and who started chronic dialysis from 01.01.1999 to 31.12.2003 were included (3025 incident patients). They were prospectively identified at dialysis onset and followed up to death or to 31.12.2005. We computed standardised mortality ratio (SMR) in the first to the fifth year after first dialysis to assess excess of death in ESRF population versus general population.

Results: In the whole cohort, SMR decreased significantly over the first 5 years after first dialysis from 7.4 to 5.2 ($p=0.002$). SMRs decreased as patient age increased. In the 18-44, 45-64, 65-74, 75-84, and ≥ 85 year-old patient groups, SMRs decreased from 26.7 to 6.2 ($p=0.01$), from 12.8 to 8.1 ($p=0.03$), from 8.6 to 5.6 ($p=0.051$), from 7.1 to 4.5 ($p=0.02$), and from 3.5 to 1.2 ($p=0.1$) respectively, with significant differences in the first three years after first dialysis between age categories ($p<0.05$). SMRs were significantly higher 1.5 fold in women than in men in the first four years after first dialysis ($p<0.05$). In patients with diabetic nephropathy (DN), SMR significantly increased during the first three years after first RRT ($p=0.045$), and were significantly higher than in patients without DN in the second, third and fourth years ($p<0.05$). SMR were significantly different between hemodialysis and peritoneal dialysis groups only in the fourth year ($p<0.01$).

Conclusion: This study underlines the poor prognosis of ESRF patients in comparison with general population. Older ESRF patients experienced less excess mortality when compared to their age-peers in general population. Dialysis therapy cancels out women's survival advantage noted in the general population in comparison with men. SMR evolution in patients with DN was different from patients without DN. These findings warrant further specific etiologic outcome studies in high risk patient subgroups, especially in women and in patients with DN.

KEYWORDS:

Age, Diabetes mellitus, End-stage renal failure, Gender, REIN Registry, Standardised mortality ratio.

INTRODUCTION

In France in 2003, more than 30 000 patients were treated by dialysis therapy [1] and more than 21 000 lived with a functional renal transplant [2]. As in other industrialised countries [3-5], incidence rate of end-stage renal failure (ESRF) increased in France from 62 pmp in 1992 [6] to 123 pmp in 2003 [7]. Over the last decade, the number of elderly patients and patients with diabetes mellitus receiving renal replacement therapy (RRT) increased rapidly [3 – 9]. Population ageing, increased prevalence of diabetes, improved management of cardiovascular diseases, and improved access to RRT may explain this evolution [3 – 9].

In dialysed patients, survival after first RRT in incident cohort is usually analysed using survival curves drawn by Kaplan – Meier or actuarial methods [10] and using Cox regression in multivariate analysis [11]. Age, after adjustment for other risk factors, is a well known risk factor for death in RRT population [8, 12-14]. Median survival of patients older than 75 years was less than 2 years after first dialysis in Europe [8], in United Kingdom [12], in Canada [14], and in United States of America (USA) [4]. The question raised is the efficiency of starting RRT in those patients, when quality of life and costs are considered as well.

Part of the answer can be found in the comparison of lifespan of ESRF patients and non-ESRF population in the elderly. Little is known about excess death in ESRF patients in comparison with the general population. In 1998, Levey AS *et al* published a comparison of cardiovascular death rates in prevalent dialysed patients versus general population in USA [15]. The risk of cardiovascular death was higher in prevalent dialysed population than in general population [15]. In comparison with the general population, excess of cardiovascular death decreased when patient age increased [15].

Our purpose is to explore excess death in incident ESRF patients in comparison with the general population in a community-based prospective study in France. It was performed with the cohort of all incident dialysed patients between 01.01.1999 and 31.12.2003 who lived in Rhône – Alpes region, France, where survival was observed. In this population, expected survival in age and sex matched general population was established with mortality tables provided by the French *Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques* (INSEE). We computed age and sex standardised mortality ratio (SMR) in ESRF patients versus the general population, overall and by

patient sub-groups (age, sex, original nephropathy, and initial dialysis modality), in order to analyse SMR variations by age and patient characteristics after first dialysis.

MATERIALS AND METHODS

Patients

All patients who lived in Rhône – Alpes region in France and who started chronic dialysis therapy, hemodialysis (HD) or peritoneal dialysis (PD), between 01.01.1999 and 31.12.2003 were prospectively identified at dialysis onset. Patients treated by pre-emptive renal transplantation and patients temporarily dialysed for acute renal failure were excluded. Incident study population consisted of 3025 new dialysed patients.

Studied parameters at inclusion

Age, gender, date of first dialysis, original nephropathy, and initial dialysis modality were prospectively collected from patients' medical records in the Registry of the Association Régionale des Néphrologues de Rhône – Alpes (ARN) [16] up to 2002, then in the national REIN Registry [7]. Original nephropathies were divided in eight groups using European Renal Association and European Dialysis and Transplant Association classification [17]: vascular nephropathy (VN), diabetic nephropathy (DN), glomerulonephritis and vasculitis, pyelonephritis and interstitial nephropathy, adult type polycystic kidney diseases (PKD), myeloma and light chain deposit disease and amyloid, miscellaneous, and unknown. Modality of dialysis (HD or PD) was defined as modality used at three months after first dialysis, or modality at dialysis onset if death occurred in the three first months.

Follow-up

Patients were followed up to death or to 31.12.2005. Follow-up was prospectively performed with the ARN Registry up to 2002 [16], then with the REIN Registry [7]. Individual data on outcome (kidney transplantation with date, death with date, and cause of death) were available for each patient. Transplanted patients were followed-up with the CRISTAL database of the Agence de la Biomédecine (Paris, France). Patients were not censored at renal transplant were followed up to death or up to 31.12.2005.

58 (2%) patients were lost to follow-up, mostly due to emigration from the Rhône – Alpes region.

Observation period was 2 to 7 years after first dialysis for each patient. Only the first five years of patient follow-up were used for analysis in order to ensure sufficient statistical power.

Study end point

The study end point was death of any cause. Causes of death were divided into five categories: cardiovascular (sudden death, myocardial infarction, cerebrovascular accident, heart failure, peripheral vascular disease), infectious, malignancy, other known and unknown.

Quality control

The participation rate of dialysis centres in Rhône – Alpes was 100%. A clinical research assistant visited each dialysis centre of the region to check for completeness of patient and event registration. Dialysis centres in regions bordering Rhône – Alpes region were asked to provide information about patients they treat who lived in Rhône – Alpes.

Statistical analyses

Analyses included: (1) Descriptive analysis of patient baseline characteristics, events occurring during the study period (kidney transplantation, deaths and causes of deaths), and crude survival both overall and by patients subgroups (sex, age, original nephropathy, dialysis modality); (2) Computation of SMR in order to assess excess death in ESRF patients versus general population standardised for age and sex, both overall and by patients subgroups (sex, age, original nephropathy, and initial dialysis modality).

When appropriate, univariate comparisons were done with χ^2 test or Fisher's exact test for category variables and with Student's t test for continuous variables. Crude survival was explored with Kaplan-Meier method [10].

SMRs were computed using methodology developed by Breslow and Day [18]. In ESRF patients, we observed number of deaths (O_{Deaths}) by years after first dialysis, conditional on being alive at the beginning of the one-year period studied.

Expected number of deaths (E_{Deaths}) was given by one-year mortality rates tables provided by the *Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques* (INSEE). For each patient of our

cohort, and for each studied year after first dialysis, we were able to establish expected number of death for a subject of the same age and sex in general population [18]:

$$\text{Expected number of death for patient } i_{\text{age, sex}} = \text{actual length of observation during the one year follow-up} \times \text{one-year mortality rate}_{\text{age, sex}}$$

In the whole cohort and in sub-groups, E_{Deaths} was the sum of expected number of death for each patient $i_{\text{age, sex}}$ of the studied group [18].

We were able to calculate SMR [18]:

$$\text{SMR} = O_{\text{Deaths}} / E_{\text{Deaths}}$$

95% confidence intervals (95%CI) were calculated with Breslow and Day's formula [18].

SMR heterogeneity between years after first dialysis, in whole cohort or in a given patients' subgroup, was tested with χ^2 test for heterogeneity developed by Breslow and Day [18].

Comparison of SMR between patient subgroups was performed with χ^2 test developed by Breslow and Day [18] with stratification on age categories (18 – 44, 45 – 64, 65 – 74, 75 – 84, and > 85 years strata) and sex (male and female) using Mantel-Haenszel method [19].

When tests for heterogeneity reach significant level ($p < 0.05$), we compared the higher SMR, usually the SMR of the first year after first RRT, with SMRs of the other years pooled together, using the same methodology [19].

Average annual changes in SMRs were estimated by Poisson regression [20]. When trends were not linear, we estimated different trends for different periods. Comparisons of average annual changes in SMRs between patient subgroups were performed by Poisson regression [20].

All statistical analyses were performed with S-PLUS 6.0 Software Professional Release 2 (© 1988 – 2001 Insightful Corp). p-value less than 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Baseline characteristics, events during study period, and survival

Characteristics of the 3025 incident ESRF patients are presented in Table 1. At first dialysis, mean age was 64.7 years and 50% of the population was older than 68.1 years. Sex ratio (male / female) was 1.7. Vascular and diabetic nephropathies were the main causes of ESRF (44%). Majority was treated by HD (83%). During the study period, 629 patients (20.8%) received a renal transplant and 1398 died (46.2%). Mortality rate was higher in the first year after dialysis onset. Cardiovascular disease was the main cause of death in this cohort (38.4%).

Excess death after first dialysis in the whole cohort

SMRs with 95% CI in ESRF population versus general population after first dialysis are presented in Table 2. SMRs decreased significantly from 7.4 to 5.2 with time after first dialysis, with an average of -6.6% [-10.5% to -2.5%] per year after first RRT ($p=0.002$). Significant heterogeneity among 1-year periods were observed in the whole cohort ($p<0.01$), in patients younger than 45 years ($p<0.05$), in 74 to 85 year-old patients ($p<0.05$), in women ($p<0.02$), in patients with miscellaneous and unknown original nephropathy ($p<0.01$), and regardless of the initial dialysis modality ($p<0.01$). In the whole cohort, SMR was significantly higher in the first year after first RRT in comparison with other SMRs pooled together ($p<0.05$).

Excess death by age categories

Distribution of patient characteristic by age group is shown in Table 1. Sex ratio did not significantly vary by age groups ($p=0.5$). Original nephropathy varied significantly ($p<0.0001$), with VN and DN being overrepresented in older patients. Rate of cardiovascular disease as cause of death decreased as patient age increased ($p=0.008$).

Figure 1 compares crude survivals after first dialysis by patient age groups and excess death in comparison with age-matched general population.

Crude survival significantly worsened with patient's age (Figure 1 top, Log Rank test: $p<0.0001$). Median survival after first dialysis was 44.8 months in 65 – 74 year-old patients and 22.7 months in patients older than 75 years.

On the other hand, excess of mortality was higher in younger patients (table 2, and Figure 2 bottom): SMRs decreased as patient age increased in all studied periods after first dialysis with the exception of the fifth year in 18 – 44 year-old patients which was inferior to the fifth year SMR of 45 – 64 year-old patients (Table 2). Average annual changes in SMRs were in 18 – 44, 45 – 64, 65 – 74, 75 – 84, and ≥ 85 year-old patient groups -28.8% [-46.0% to -6.2%] ($p=0.01$), -10.2% [-18.6% to -1.0%] ($p=0.03$), -6.9% [-13.5% to +0.1%] ($p=0.051$), -10.7% [-17.0% to -3.9%] ($p=0.002$), -12.0% [-26.1% to + 4.8%] ($p=0.14$), respectively. Average annual changes in SMRs were not significantly different between the five patient groups by age.

SMR comparisons between age strata were adjusted on sex structure of the studied strata. In 18 – 44 year-old patients, SMRs were significantly higher than in other age groups during the three first years after dialysis onset ($p<0.05$). In 45 – 64 year-old patients, SMRs were significantly higher than in 65 – 74 year-old patients during the three first years ($p<0.05$), significantly higher than in 75 – 84 year-old patients during the first four years ($p<0.05$), and significantly higher than in older than 85 years patients during all the five studied years after first dialysis ($p<0.05$). In 65 – 74 year-old patients, SMRs were significantly higher than in 75 – 84 year-old patients only in the fourth year after first dialysis ($p<0.05$), and significantly higher than in older than 85 years patients during all five years ($p<0.05$). In 75 – 84 year-old patients, SMRs were significantly higher than in older than 85 years patients during the three first years after first dialysis ($p<0.05$).

Excess death in women

Patient characteristics by gender are showed in Table 3. No significant difference in age was noted between men and women ($p=0.61$). DN was overrepresented in women ($p<0.0001$). Women were more likely to be treated by peritoneal dialysis as first RRT than men ($p<0.0001$). No difference in renal transplantation rates was noted between genders ($p=0.27$). Crude survival was better in women than in men (hazard ratio of death 0.87 [0.78-0.97], $p=0.01$). No significant differences in cause of death were observed between men and women ($p=0.44$).

Table 4 explores SMRs in women and men of the cohort. SMRs were significantly higher in women than in men during the first four years, after adjustment for age groups ($p<0.001$ to $p<0.05$).

Average annual changes in SMRs in men were -5.2% [-10.2% to -0.1%] ($p=0.046$) and in women -9.3% [-15.7% to -2.2%] ($p=0.01$). Average annual changes in SMRs were not significantly different between men and women.

Significant differences between genders were observed in patients older than 65 years ($p<0.001$ to $p<0.05$ in first, second and fourth year after first dialysis), in patients with DN ($p<0.05$ in the first three years after first dialysis), in patients with glomerulonephritis and vasculitis only in the first year after first dialysis ($p<0.001$), and in patients treated by hemodialysis as first dialysis modality ($p<0.001$ to $p<0.05$ in first, second and fourth year after first dialysis). No significant differences were observed in other patient subgroups.

Excess death in patients with diabetic nephropathy

Characteristics of patients with DN and patients without DN are showed in Table 3. No significant difference was noted in average patient age ($p=0.25$). Sex ratio (male / female) is lower in patients with DN, i.e. 1.3 versus 1.8 in patients without DN ($p=0.0002$). No difference in first RRT modality was noted ($p=0.65$). Renal transplantation rate was lower in patients with DN ($p=0.01$). Crude survival was significantly worse in patients with DN (hazard ratio of death 1.35 [1.20-1.53], $p<0.0001$). Cardiovascular diseases as cause of death were significantly higher in patients with DN than in patients without DN ($p<0.0001$).

Table 5 explores SMR evolution in each group. In patients with DN, SMR annual changes increased significantly from the first to the third year after first dialysis (9.4 to 13.0, with an average change of +16.8% per year [+0.4% to +36.0%], $p=0.045$) but decreased significantly in the fourth and fifth years (11.5 and 7.8 respectively, with an average change of -20.9% per year [-37.1% to -0.5%], $p=0.041$). In patients without DN, average annual changes in SMRs were -9.3% [-15.8% to -2.2%] ($p=0.01$). SMR annual change slopes were significantly different between patients with DN and patients without DN in the first three years after first RRT period ($p<0.0001$).

SMRs were significantly higher in second, third and fourth year in patients with DN than in patients without DN ($p<0.001$ to $p<0.05$). In each patient subgroup by age, by sex, and by RRT modality, SMR were significantly higher in patients with DN in the third year (Table 5). They were significantly higher in the second and in the third year in patients older than 65 years, and in female

patients (Table 5). They were significantly higher in second, third and fourth year after first RRT in patients treated by PD as first RRT modality (Table 5).

Excess death in patients without diabetic nephropathy

Patients with myeloma or amyloid nephropathy had higher SMRs than all other patients' groups by original nephropathy, during all periods ($p < 0.01$ to < 0.05) (Table 2). SMR was significantly higher in the first year after first RRT in comparison with other SMRs pooled together in patients with miscellaneous and unknown cause of original nephropathy ($p < 0.05$).

After taking into account age and sex structure of patient groups by original nephropathy for SMR comparison, no other significant difference was observed between original nephropathies.

Excess death by initial dialysis modality

In patients treated by HD, SMRs decreased significantly from 7.7 to 4.9 during studied period, with an average annual decrease of -10.8% [-15.1% to -6.3%] ($p < 0.0001$). SMR was significantly higher in the first year in comparison with other SMRs pooled together ($p < 0.05$).

In patients treated by PD, heterogeneity test was significant ($p < 0.01$) and SMR was significantly higher in the fourth year after first RRT in comparison with other SMRs pooled together in these patients ($P < 0.05$). A non-significant average annual increase of +1.9% [-7.8% to +12.6%] ($p = 0.7$) in SMR was observed in these patients.

SMR was significantly higher in PD patients than in HD only in the fourth year ($p < 0.01$). SMR annual change slopes were not significantly different between the two modalities.

DISCUSSION

This study provides a new view of survival in ESRF patients on dialysis by changing of analytical perspective. Excess death in this population of interest was specifically explored in a prospective and population-based study of a large cohort of incident dialysed patients.

This study emphasizes the global poor prognosis of patients starting dialysis in comparison with general population. This result confirms data from USRDS and ANZDATA registries in prevalent ESRD population [4-5]. Excess death, assessed by SMR, decreased significantly over the first five years after first dialysis from 7.4 to 5.2 in the whole cohort. This might be partly explained by selection of patients with lower and lower risk for death by time after first dialysis.

Age is a well-known risk factor for death in ESRF population treated by dialysis, as in any other populations: hazard ratio of death, in comparison with younger patients, increases with patient age [8, 12-14]. When compared against general population, this study underlined that excess death is higher in younger patients than in older patients because mortality rates are very low in young general population: SMR decreases when age increases.

These results are consistent with data from United States of America (US) population [4, 15, and 20]. Ferris ME *et al* found that 10-year mortality rate was 30-fold increased in adolescents (12 – 19 year-old patients) starting dialysis compared to the general US adolescent population [21]. Our findings in 18 – 44 year-old patients group where SMRs decreased from 26.7 to 6.2 during the first five years after dialysis onset are consistent with Ferris' results.

When compared to their age-peers, older ESRF patients experienced lower excess mortality than younger ESRF patients, especially in the first three years of dialysis. Dialysis therapy should then not be contraindicated by old age *per se*. But this study did not include ESRF patients who never dialysed. Cachexia, dementia, and withdrawal of dialysis therapy were important causes of death in patients older than 85 years. Questions of indication for starting dialysis in these very old patients, considering survival and quality of life on dialysis, needed to be asked in these patients.

Moreover, analysing annual changes in SMRs showed that younger ESRF patients reached the SMR levels of older ESRF patients in the fifth year after first dialysis, probably due to selection of ESRF patients who are long-term survivors. This result warrants further study with a longer observation period.

Gender is usually not considered as a risk factor for death in ESRF population [3-5, 22, and 23]. In general population of industrialised countries, life expectancy is longer in women than in men [24]. Although no significant difference in age at first dialysis was observed between women and men in this cohort where crude survival was better in women than in men, excess death was about 1.5 fold higher in women than in men in the four first years after dialysis onset ($p < 0.05$). No difference in causes of death between women and men was observed. As in younger patients, lower mortality rates in female general population explain higher SMR in dialysed women: dialysis therapy cancel out women's survival advantage in general population.

Considering risks factor for death in dialysed population and their difference between genders, one can discuss the potential role of body mass index to explain the results of this study. Although the effects of body mass index remains controversial [29], the proportions of underweight and overweight patients are different in ESRD male and female and this could explain in part the results observed in this study. Moreover, different effect of high dialysis dose on survival was seen in the HEMO Study between genders [30] and we can hypothesize a role of dialysis dose delivery to explain this observation.

In patients without chronic kidney disease, most studies have demonstrated that the gap between women and men is not accounted for by conventional risk factors [27]. It has been postulated that cardiovascular risk in women was related to interactions between cardiovascular risk factors and menopause [28], to a stronger inverse association between CHD and HDL cholesterol level in women than in men, to differences in coagulation, to differences in patterns of obesity, and to a role for hyperinsulinemia [27 – 30].

The impact of cardiovascular factors as diabetes on risk for cardiovascular disease and for death is greater in women than in men in general population [27, 29, and 30]. In a cohort of Finnish men and women, Jousilahti P *et al* observed that the effect of serum total cholesterol, blood pressure, relative weight, and diabetes prevalence on age-related increase of coronary heart disease (CHD) incidence and mortality was larger in women than in men [29]. In a population of patients with type 2 diabetes, Juutilainen *et al* found that elevated blood pressure, low HDL cholesterol, and high triglycerides contributed to CHD risk more in women than in men [30]. A meta-analysis published by Lee WL *et al* in 2000 showed that relative risk of CHD death, after adjustment for other cardiac

risk factors, was 2.98 (2.05 – 3.26) for women with diabetes in comparison with women without diabetes, and was 1.85 (1.47 – 2.33) for men with diabetes [27]. Our results confirm that effect of ESRF as risk factor for death is greater in women than in men, especially in women older than 65 and in women with diabetes, indicating deleterious interactions between these cardiovascular risk factors (ESRF, diabetes and age) in women.

Moreover, differences in women on HD and in women on PD may be explained by differences in the pattern of cardiovascular risk factors evolution between these dialysis modalities or dialysis dose. These findings warrant further specific studies focused on mortality in ESRF women, especially in women older than 65, and in women with diabetes.

When excess of death was studied by original nephropathy, some discrepancies were noted between patients' subgroups. Patients with DN were of particular interest. Evolution of SMR was significantly different in patients with DN than in patients without DN: SMR increased from the first to the third year after first dialysis (9.4 to 13.0) and decreased during fourth and five years (11.5 and 7.8 respectively). These trends were not observed in other patient groups. SMRs were significantly higher in this group in the second, third and fourth years after first RRT in comparison with patients without DN. We can hypothesize that diabetic ESRF patients of this cohort were not homogenous with regard to risk for death after first dialysis. On the hand, risk for death increased after first dialysis, which was not observed in other groups, suggesting the existence of a population at high risk for death immediately after dialysis onset. On the other hand, long-term survivors were observed in this population, suggesting the existence of a population with standard risk for death. This observation warrant further studies in larger cohort to confirm or refute this evolution. Differential role of accelerated atherosclerosis in these patients should be explored under this assumption as well [35-37].

As was expected, patients with myeloma and related diseases presented significant higher SMRs, due to abysmal prognosis of these haematological diseases, especially in the presence of kidney impairment [31].

A group of particular interest is the patients with PKD where mortality rates were low, i.e. 2.2 to 3.1 fold higher than in general population, with 95% confidence intervals always including 1. Survival after first dialysis is better in patients with PKD in comparison with non diabetic control ESRF

patients [32]. Healthier condition, which was underlined by high rates of renal transplantation, may explain why SMRs were low in these patients. Moreover, as described in US [25], most of the mortality in patients with PKD occurred in patients remaining on dialysis. Actually, no death was observed during study period in the 107 transplanted patients with PKD. Survival advantage of renal transplant in comparison with dialysis [33] may also explain results observed in these patients.

Significant higher SMR was observed in the first year after first dialysis in patients with miscellaneous and unknown nephropathy. After that first year, excess of death decreased to identical level than patients with VN, glomerulonephritis or pyelonephritis. This observation may be explained by classification into this group of patients with nephropathies associated with a poor short-term outcome in dialysis such as acute renal failure without renal function recovering [38]. No substantial difference in SMRs was observed between patients with vascular nephropathy, patients with glomerulonephritis and patients with pyelonephritis. Excess death in ESRF population seems not to be significantly influenced by these primary nephropathies.

Comparing HD and PD, we found that only SMRs in the fourth year after dialysis onset were significantly different between modalities. This was due to an increase in death rate in the fourth year after first dialysis observed in PD patients. This SMR increase was observed in all patient subgroups (data not shown). This may be specific of this cohort or due to patient outcome after switch from PD to HD. Comparison of outcomes between HD and PD remains controversial [39 – 40]. Our results suggest that a potential superiority of one modality on the other concerning patient's survival is not strongly evident and that comparison between HD and PD outcomes should be studied in a time-dependent analysis.

This study should be interpreted with one restriction. SMRs were computed with mortality rates in French general population where only age and sex are standardisation factors. Specific mortality rates in patients with particular comorbid conditions were unfortunately non available. This leads to an overestimation of excess of death in patients with comorbid conditions, especially diabetes, cardiovascular diseases, or malignancy, in comparison with general population. Moreover, comparisons of patient subgroups have to be interpreted in view of this restriction, because comorbid conditions may not have been equally balanced between patient subgroups.

The strengths of this study are that it was conducted in an exhaustive community-based cohort of incident patients, when excess of death was previously usually explored in prevalent ESRF population [4, 5, and 20]. We were able to describe SMR evolution year by year after first dialysis. Transplanted patients were not censored at date of renal transplantation: the study explored excess of death in patients beginning dialysis, including natural history of treatment modality management (HD, PD, renal transplant and switch between these RRT modalities). We did not specifically explore excess of death in transplant patients because this should be performed in incident renal transplant patients.

In conclusion, this study indicates that excess of death in ESRF population in comparison with general population is large and influenced by age, by sex and by diabetes mellitus. Mortality studies focused on these patient sub-groups should be planned.

ACKNOWLEDGEMENT:

We acknowledge all registry participants, especially to the nephrologists and the professionals who collected the data and conducted the quality control.

The data reported here have been supplied in part by the French REIN Registry. The interpretation and reporting of these data are the responsibility of the Authors and in no way should be seen as an official policy or interpretation of the REIN Registry.

We acknowledge Dr Sean Chang for his help in preparing the manuscript.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT:

None declared.

REFERENCES

1. Macron-Noguès F, Vernay M, Ekong P, Thiard B, Salanave B, Fender P, Allemand H. The prevalence of ESRD treated with renal dialysis in France in 2003. *Am J Kidney Dis* 46: 309 – 315, 2005
2. Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie: Registre français des traitements de suppléance de l'insuffisance rénale chronique. Rapport annuel 2003. Agence de la Biomédecine, Paris, 2004. Available at: http://www.efg.santé.fr.fr.pro.doc.rapport-rein.rapport_REIN_2003.pdf. Accessed: October 3, 2004
3. Stengel B, Billon S, Van Dijk PC, Jagger KJ, Dekker FW, Simpson K, Briggs D on behalf of the ERA-EDTA Registry Committee. Trends in the incidence of renal replacement therapy for end-stage renal disease in Europe, 1990 – 1999. *Nephrol Dial Transplant* 18: 1824 – 1833, 2003
4. USRDS 2005 Annual Data Report: Atlas of end-stage renal disease in the United States. National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, USA, 2005. Available at: <http://www.usrds.org/adr.htm>
5. McDonald SP, Russ GR, Kerr PG, Collins JF. ESRD in Australia and New Zealand at the end of the Millennium: a report from the ANZDATA Registry. *Am J Kidney Dis* 40: 1122 – 1131, 2002
6. Jacobs C, Selwood NH. Renal replacement therapy for end-stage renal failure in France: current status and evolutive trends over the last decade. *Am J Kidney Dis* 25: 188 – 195, 1995
7. Couchoud C, Stengel B, Landais P, Aldigier JC, de Cornelissen F, Dabot F, Maheut H, Joyeux V, Kessler M, Labeeuw M, Isnard H, Jacquelinet C. The renal epidemiology and information network (REIN): a new registry for end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 21: 411 – 418, 2006
8. Jagger KJ, van Dijk PC, Dekker FW, Stengel B, Simpson K, and Briggs JD. The epidemic of aging in renal replacement therapy: an update on elderly patients and their outcomes. *Clin Nephrol* 60: 352 – 360, 2003
9. van Dijk PC, Jager KJ, Stengel B, Gronhagen-Riska, Feest TG, and Briggs JD. Renal replacement therapy for diabetic end-stage renal disease: data from 10 registries in Europe (1991 – 2000). *Kidney Int* 67: 1489 – 1499, 2005

10. Fleming TR, Harrington DP. Nonparametric estimation of the survival distribution in censored data. *Comm Stat Theory Methods* 13: 2469 – 2486, 1984
11. Cox DR: Regression models and life tables (with discussion). *J R Stat Soc* 34:197 – 220, 1972
12. Lamping DN, Constantivici N, Roderick P, Normand C, Henderson L, Harris S, Brown E, Gruen R, and Victor C. Clinical outcomes, quality of life, and costs in The North Thames Dialysis Study of elderly people on dialysis: a prospective cohort study. *Lancet* 356: 1543 – 1550, 2000
13. Brogan D, Kutner NG, Flagg E. Survival differences among older dialysis patients in the Southeast. *Am J Kidney Dis* 20: 376 – 386, 1992
14. Letourneau I, Ouimet D, Dumont M, Pichette V, Leblanc M. Renal replacement in end-stage renal disease patients over 75 years old. *Am J Nephrol* 23: 71 – 77, 2003
15. Levey AS, Beto JA, Coronado BE, Eknoyan G, Foley RN, Kasiske BL, Klag MJ, Mailloux LU, Manske CL, Meyer KB, Parfey PS, Pfeffer MA, Wenger NK, Wilson PWF, Wright J. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis* 32: 853 – 906, 1998
16. Labeeuw M, Villar E, Béruard M, Foret M, Marc JM, Marvalin S, Randon F. A tool to predict the resources necessary for the whole HD population. *Nephrologie* 24: 19 – 24, 2003
17. ERA – EDTA Registry: ERA – EDTA Registry 2003 Annual Report. Academic Medical Centre, Amsterdam, The Netherlands, May 2005
18. Breslow NE, Day NA. Statistical methods in cancer research. Volume II – The design and analysis of cohort study. Ed. International Agency for Research on Cancer, Scientific Publication n° 82, pp 65 – 99, 1987
19. Kuritz SJ, Landis JR, Koch GG. A general overview of Mantel-Haenszel methods: applications and recent developments. *Annu Rev Public Health* 9: 123 – 160, 1988
20. Frome EL, Checkoway H. Use of Poisson regression models in estimating incidence rates and ratios. *Am J Epidemiol* 121: 309 – 323, 1985
21. Ferris ME, Gipson DS, Kimmel PL, Eggers PW. Trends in treatment and outcomes of survival of adolescents initiating end-stage renal disease care in the United States of America. *Pediatr Nephrol* 21: 1020-1026, 2006

22. Kessler M, Frimat L, Panescu V, Briançon S. Impact of nephrology referral on early and midterm outcomes in ESRD: Epidémiologie de l'Insuffisance REnale chronique terminale en Lorraine (EPIREL): results of a 2-Year, prospective, community-based study. *Am j Kidney Dis* 42: 474 – 485, 2003
23. Miskulin DC, Meyer KB, Martin AA, Fink NE, Coresh J, Powe NR, Klag MJ, Levey AS, for the Choices for Healthy Outcomes in Caring for End-Stage Renal Disease (CHOICE). Comorbidity and its change predict survival in incident dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 41: 149 – 161, 2003
24. Trovato F and Heyen NB. A varied pattern of change of the sex differential in survival in the G7 countries. *J Biosoc Sci* 38(3): 391 – 401, 2006
25. de Mutsert R, Snidjer MB, van der Sman-de Beer F, Seidell JC, Boeschoten EW, Krediet RT, Dekker JM, Vandenbroucke JP, and Dekker FW for the Netherlands Cooperative Study on the Adequacy Dialysis-2 (NECOSAD) Study Group. Association between body mass index and mortality is similar in the hemodialysis population and the general population at high age and equal duration of follow-up. *J Am Soc Nephrol.* 18: 967 – 974, 2007.
26. Depmer T, Daugirdas J, Greene T, Allon M, Beck G, Chumlea C, Delmez J, Gotch F, Kusek J, Levin N, Macin E, Milford E, Owen W, Star R, Toto R, and Eknoyan G for the Hemodialysis Study Group. Dialysis dose and the effect of gender and body size on outcome in the HEMO Study. *Kidney Int.* 66: 1386 – 1394, 2004
27. Lee WL, Cheung AM, Cape D, Zinman B. Impact of diabetes on coronary artery disease in women and men. A meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care* 23: 962 – 968, 2000
28. Kok HS, Van Asselt KM, Van der Schouw YT, Van der Tweel I, Peeters PHM, Wilson PWF, Learson PL, and Grobbee DE. Heart disease risk determines menopausal age rather than the reverse. *J Am Coll Cardiol.* 47: 1976 – 1983, 2006
29. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Puska P. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease. A prospective follow-up study of 14 786 middle-aged men and women in Finland. *Circulation* 99: 1165 – 1172, 1999

30. Juutilainen A, Kortelainen S, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Gender difference in the impact of type 2 diabetes on coronary heart disease risk. *Diabetes Care* 27: 2898 – 2904, 2004
31. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Finseca R, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak ME, Therneau TM, Greipp PR. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 78: 21 – 33, 2003.
32. Perrone DP, Ruthazer R, Terrin NC. Survival after end-stage renal disease in autosomal dominant polycystic kidney: contribution of extrarenal complications to mortality. *Am j Kidney Dis* 38: 777 – 784, 2001
33. Wolfe R, Ashby W, Milford E, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, Held PJ, Port FK. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patient son dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Eng J Med* 341: 1725 – 1730, 1999
34. Hillier TA, Pedula KL. Complications in young adults with early-onset type 2 diabetes: losing the relative protection of youth. *Diabetes Care* 26: 2999 – 3005, 2003
35. Dursun E, Dursun B, Suleymanlar G, Ozben. Effect of haemodialysis on the oxidative stress and antioxidants in diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 42: 123 – 128, 2005
36. Karakitsos D, Dr Groot E, Patrianakos AP, Parthenakis F, Boletis J, Karabinis A, Kyriazis J, Vardas P, Daphnis E. Adiponectin and cardiovascular remodelling in end-stage renal disease and co-morbid diabetes mellitus. *Am J Nephrol* 26: 340 – 347, 2006
37. Collin AJ, Li S, Ma JZ, and Herzog C. Cardiovascular disease in end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis.* 38 (Suppl 1): S26 – S29, 2001
38. Ahlstrom A, Tallgren M, Peltonen S, Rasanen P, Pettila V. Survival and quality of life of patients requiring acute renal replacement therapy. *Intensive Care Med.* 31: 1222 – 1228, 2005
39. Jaar BG, Coresh J, Plantinga LC, Fink NE, Klag MJ, Levey AS, Levin NW, Sadler JH, Klinger A, Powe NR. Comparing the risk for death with PD and HD in a national cohort of patients with chronic kidney disease. *Ann Int Med.* 143: 174 – 183, 2005
40. Frimat L, Durand PY, Loos-ayav C, Villar E, Panescu V, Briançon S, Kessler M. Impact of the first dialysis modality on outcomes of patients contraindicated for kidney transplantation. *Perit Dial Int.* 26: 231 – 239, 2006

Table 1: Characteristics of the studied population in the whole cohort, and by age categories (N=3025 patients)

Age categories	Total cohort N=3025		18 – 44 years N=372		45 – 64 years N=912		65 – 74 years N=883		75 – 84 years N=719		> 85 years N=139	
Age (mean, standard deviation in years)	64.7 ± 15.5		34.3 ± 7.8		56.4 ± 5.5		70.4 ± 2.9		79.2 ± 2.6		88.8 ± 3.3	
Age (median in years)	68.1		35.3		56.7		70.7		78.9		88.1	
Sex (n, %)												
Male	1892	62.5%	232	62.4%	561	61.5%	573	64.9%	438	60.9%	88	63.3%
Female	1133	37.5%	140	37.6%	351	38.5%	310	35.1%	281	39.1%	51	36.7%
Original nephropathy (n, %)												
Vascular nephropathy	698	23.1%	13	3.5%	114	12.5%	255	28.9%	259	36.0%	57	41.0%
Diabetic nephropathy	624	20.6%	55	14.8%	198	21.7%	237	26.8%	129	17.9%	5	3.6%
Glomerulonephritis, and vasculitis	582	19.2%	143	38.4%	208	22.8%	135	15.3%	78	10.8%	18	12.9%
Pyelonephritis, and interstitial nephropathy	316	10.4%	65	17.5%	112	12.3%	73	8.3%	52	7.2%	14	10.1%
Polycystic kidneys, adult type	215	7.1%	30	8.1%	126	13.8%	33	3.7%	23	3.2%	3	2.2%
Myeloma, light chain deposit disease, amyloid	101	3.3%	2	0.5%	28	3.1%	39	4.4%	30	4.2%	2	1.4%
Miscellaneous and unknown	489	16.1%	64	17.2%	126	13.8%	112	12.5%	148	20.6%	40	28.7%
First modality of dialysis (n, %)												
Hemodialysis	2498	82.6%	321	86.3%	781	85.6%	734	83.1%	564	78.4%	98	70.5%
Peritoneal dialysis	527	17.4%	51	13.7%	131	14.4%	149	16.9%	155	21.6%	41	29.5%
Renal transplant during study period (n, %)	629	20.8%	232	62.4%	343	37.6%	53	6.0%	1	0.1%	0	0.0%
Survival (Kaplan – Meier) (% , 95% CI)												
1 year survival	82.2 [80.9 – 83.6]		95.9 [94.0 – 98.0]		91.0 [89.1 – 92.9]		82.0 [79.5 – 84.6]		68.8 [65.5 – 72.3]		59.0 [51.4 – 67.8]	
2 years survival	70.1 [69.5 – 72.7]		94.3 [92.0 – 96.7]		85.1 [82.8 – 87.5]		69.4 [66.4 – 72.6]		49.7 [46.1 – 53.5]		38.8 [31.5 – 47.9]	
3 years survival	62.1 [60.3 – 63.9]		91.3 [88.4 – 94.3]		79.0 [76.4 – 81.8]		58.7 [55.4 – 62.1]		36.9 [33.4 – 40.8]		23.4 [17.1 – 32.2]	
4 years survival	54.5 [52.6 – 56.5]		90.9 [88.4 – 94.3]		74.4 [71.4 – 77.5]		48.3 [44.8 – 52.1]		26.4 [23.0 – 30.3]		11.5 [06.8 – 19.4]	
5 years survival	48.0 [45.9 – 50.2]		89.9 [86.6 – 93.2]		68.7 [65.3 – 72.3]		39.8 [36.0 – 43.9]		17.8 [14.6 – 21.8]		8.6 [04.5 – 16.7]	
Survival (median)	57.2		-		-		44.8		23.8		16.5	
Number of death during study period (n)	1398		35		249		467		527		120	
Causes of death												
Cardiovascular	537	38.4%	16	45.7%	107	43.0%	168	36.0%	205	38.8%	41	34.2%
Infectious	141	10.1%	4	11.4%	22	8.8%	51	10.9%	51	9.7%	13	10.8%
Malignancy	135	9.6%	4	11.4%	27	10.8%	52	11.1%	50	9.5%	2	1.7%
Other known	289	20.7%	5	14.3%	35	14.1%	83	17.8%	126	23.9%	40	33.3%
Unknown	296	21.2%	6	17.2%	58	23.3%	113	24.2%	95	18.1%	24	20.0%

Table 2: SMRs with 95%CI in ESRF patients versus general population of the same age and the same sex in first, second, third and fourth year after first dialysis, conditionally of being alive at the beginning of the period.

	First year		Second year		Third year		Fourth year		Fifth year		p*
Total Cohort (n=3025)	7.4 [†]	[6.7-8.0]	5.9	[5.3 - 6.6]	6.2	[5.4 - 7.1]	6.4	[5.3 - 7.5]	5.2	[4.2 - 6.4]	<0.01
Age categories											
18 – 44 years (n=372)	26.7	[14.9 - 44.1]	17.0	[7.7 - 32.2]	14.3	[5.2 - 31.2]	9.9	[2.0 - 28.9]	6.2	[0.7 - 22.4]	<0.05
45 – 64 years (n=912)	12.8	[10.2 - 15.9]	9.2	[6.8 - 12.0]	9.3	[6.7 - 12.6]	8.3	[5.4 - 12.2]	8.1	[5.3 - 12.0]	NS
65 – 74 years (n=883)	8.6	[7.3 - 10.1]	7.2	[5.9 - 8.5]	6.7	[5.2 - 8.5]	8.2	[6.3 - 10.7]	5.6	[3.9 - 7.8]	NS
75 – 84 years (n=719)	7.1	[6.2 - 8.1]	5.7	[4.7 - 6.7]	5.4	[4.3 - 6.8]	5.2	[3.8 - 7.0]	4.5	[3.0 - 6.4]	<0.05
≥ 85 years (n=139)	3.5	[2.7 - 4.6]	2.8	[1.9 - 4.0]	2.8	[1.6 - 4.6]	3.2	[1.5 - 6.2]	1.2	[0.1 - 4.3]	NS
Sex											
Male (n=1892)	6.2	[5.6 - 6.9]	5.2	[4.5 - 5.9]	5.5	[4.7 - 6.5]	5.3	[4.2 - 6.5]	4.9	[3.8 - 6.2]	NS
Female (n=1133)	10.9	[9.4 - 12.5]	8.0	[6.6 - 9.7]	8.2	[6.4 - 10.3]	9.7	[7.2 - 12.7]	6.4	[4.2 - 9.2]	<0.02
Original nephropathy											
Vascular nephropathy (n=698)	5.5	[4.7 - 6.5]	5.2	[4.3 - 6.4]	4.1	[3.0 - 5.4]	6.6	[4.9 - 8.8]	4.1	[2.6 - 6.2]	NS
Diabetic nephropathy (n=624)	9.4	[7.7 - 11.3]	10.0	[8.0 - 12.4]	13.0	[10.1 - 16.4]	11.5	[8.0 - 16.1]	7.8	[4.8 - 12.1]	NS
Glomerulonephritis, and vasculitis (n=582)	4.5	[3.3 - 6.0]	3.3	[2.3 - 4.7]	4.8	[3.3 - 6.7]	3.5	[2.0 - 5.8]	5.1	[3.0 - 8.1]	NS
Pyelonephritis, and interstitial nephropathy (n=316)	5.6	[3.9 - 7.8]	6.0	[4.1 - 8.6]	6.2	[3.8 - 9.5]	6.6	[3.4 - 11.6]	7.4	[3.7 - 13.2]	NS
Polycystic kidneys, adult type (n=215)	2.4	[1.0 - 4.7]	2.2	[0.8 - 4.9]	2.7	[0.9 - 6.2]	2.3	[0.5 - 6.7]	3.1	[0.8 - 7.8]	NS
Myeloma, light chain disease, and amyloid (n=101)	23.4	[17.1 - 31.3]	17.5	[10.8 - 26.7]	15.3	[6.1 - 31.5]	17.9	[5.8 - 41.8]	25.2	[6.8 - 64.6]	NS
Miscellaneous and unknown (n=489)	11.2 [†]	[9.4 - 13.3]	6.3	[4.7 - 8.3]	4.3	[2.6 - 6.7]	5.8	[3.5 - 9.0]	4.1	[2.3 - 6.9]	<0.01
First modality of dialysis											
Hemodialysis (n=2498)	7.7 [†]	[7.0 - 8.4]	5.8	[5.1 - 6.6]	6.0	[5.1 - 7.0]	5.3	[4.3 - 6.4]	4.9	[3.9 - 6.2]	<0.01
Peritoneal dialysis (n=527)	6.1	[5.0 - 7.5]	6.1	[4.8 - 7.7]	7.1	[5.3 - 9.4]	11.7 [†]	[8.5 - 15.8]	7.0	[4.2 - 11.1]	<0.01

*: heterogeneity test for the five periods after first dialysis [12].

†: p<0.05 in comparison with other SMRs in the given patient subgroup (by row).

Figure 1: Kaplan – Meier survival curves by age group (top) and SMR by age group (bottom).

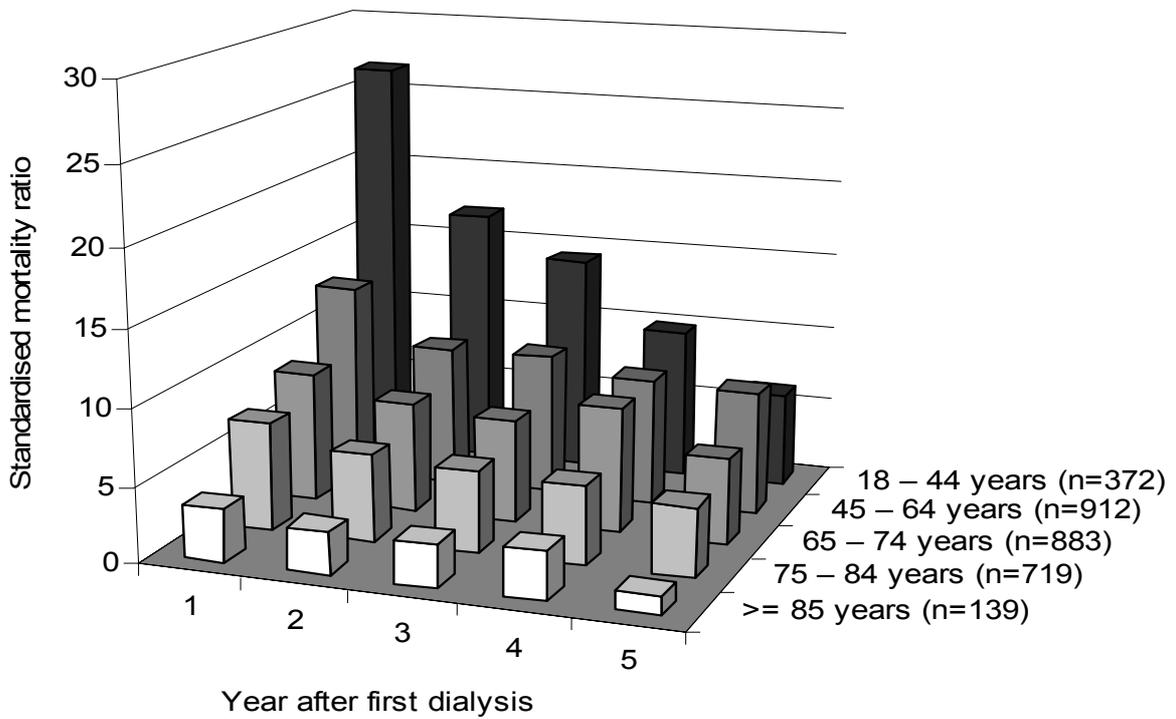
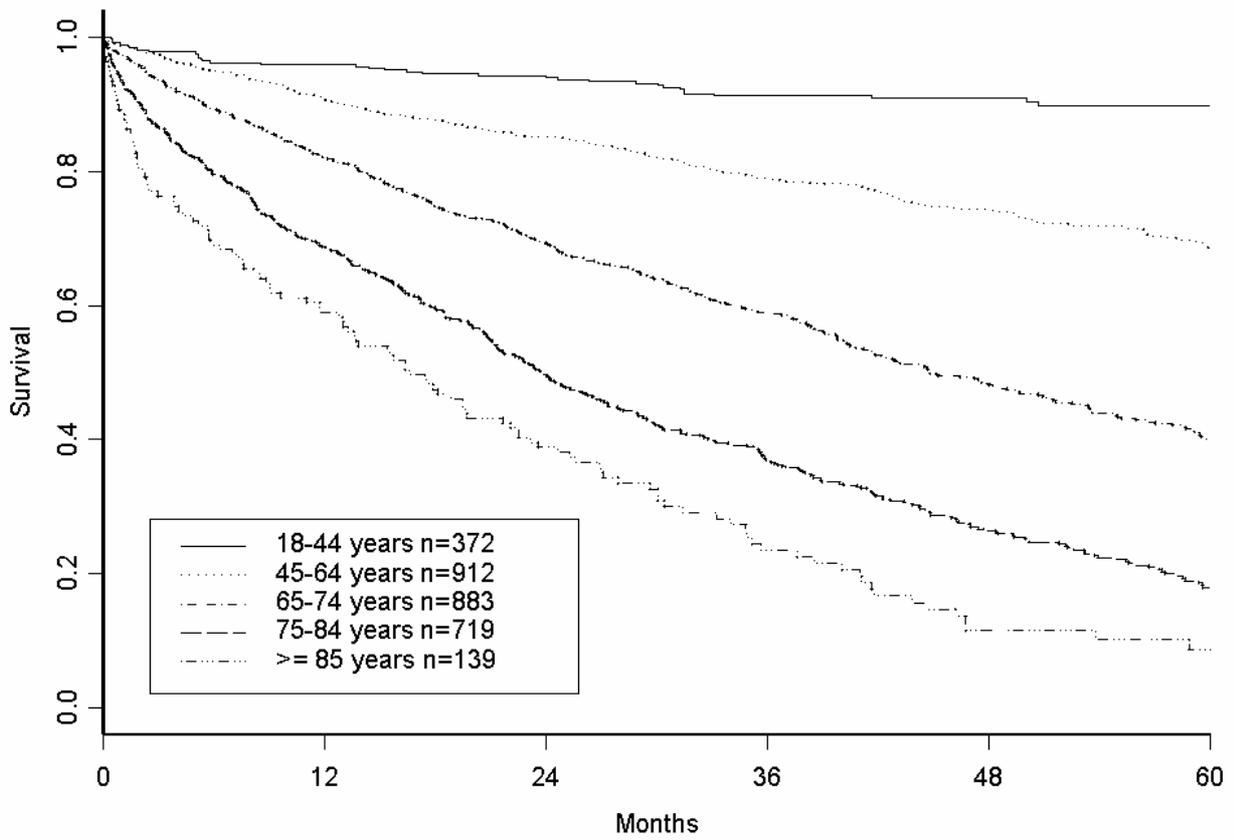


Table 3: Characteristics of the studied population by sex, and by DN status (N=3025 patients)

	Women N=1133		Men N=1892		Patients with DN N=624		Patients without DN N=2401	
Age (mean, standard deviation in years)	64.5 ± 15.8		64.8 ± 15.4		65.2 ± 12.6		64.5 ± 16.2	
Age (median in years)	67.7		68.5		67.8		68.1	
Sex (number, %)								
Male	-		1892 100%		349 55.9%		1543 64.3%	
Female	1133 100%		-		275 44.1%		858 35.7%	
Original nephropathy (number, %)								
Vascular nephropathy	216 19.1%		483 25.5%		-		699 29.1%	
Diabetic nephropathy	275 24.3%		349 18.5%		624 100%		-	
Glomerulonephritis, and vasculitis	169 14.9%		424 22.4%		-		593 24.7%	
Pyelonephritis, and interstitial nephropathy	146 12.9%		170 9.0%		-		316 13.2%	
Polycystic kidneys, adult type	101 8.9%		114 6.0%		-		215 8.9%	
Myeloma, light chain deposit disease, and amyloid	38 3.3%		63 3.3%		-		101 4.2%	
Miscellaneous and unknown	188 16.6%		289 15.3%		-		477 19.9%	
First modality of dialysis (number, %)								
Hemodialysis	889 78.5%		1609 85.0%		511 81.9%		1987 82.7%	
Peritoneal dialysis	244 21.5%		283 15.0%		113 18.1%		414 17.3%	
Renal transplant during study period (number, %)	248 21.9%		381 20.1%		106 17.0%		523 21.8%	
Survival (Kaplan – Meier) (% , 95% confidence interval)								
1 year survival	82.7 [80.6 - 85.0]		81.8 [80.1 - 83.6]		82.2 [79.3 - 85.3]		82.2 [80.7 - 83.7]	
2 years survival	72.8 [70.3 - 75.5]		70.0 [68.0 - 72.1]		67.8 [64.2 - 71.6]		72.0 [70.2 - 73.8]	
3 years survival	64.7 [61.9 - 67.6]		60.5 [58.3 - 62.8]		54.1 [50.2 - 58.3]		64.1 [62.2 - 66.1]	
4 years survival	56.9 [53.8 - 60.1]		53.1 [50.7 - 55.6]		45.2 [41.1 - 49.7]		56.9 [54.8 - 59.1]	
5 years survival	51.7 [48.4 - 55.2]		45.8 [43.2 - 48.5]		38.1 [33.8 - 43.0]		50.5 [48.2 - 53.0]	
Survival (median in months)	66.4		53.4		40.3		62.6	
Number of death during study period	492		906		343		1055	
Causes of death								
Cardiovascular	181 36.8%		356 39.3%		168 49.0%		369 35.0%	
Infectious	51 10.4%		90 9.9%		34 9.9%		107 10.1%	
Malignancy	54 11.0%		81 8.9%		17 4.9%		118 11.2%	
Other known	94 19.1%		195 21.5%		59 17.2%		230 12.3%	
Unknown	112 22.7%		184 20.3%		65 15.0%		231 21.9%	

Table 4: SMRs with 95%CI in ESRF women and men patients versus general population of the same age and the same sex in first, second, third and fourth year after first dialysis, conditionally of being alive at the beginning of the period.

	First year	Second year	Third year	Fourth year	Fifth year	p*
Women (n=1133)						
All patients	10.9 ^d [9.4 - 12.5]	8.0 ^c [6.6 - 9.7]	8.2 ^a [6.4 - 10.3]	9.7 ^a [7.2 - 12.7]	6.4 [4.2 - 9.2]	<0.02
Age categories						
18 – 64 years (n=491)	19.2 [12.7 - 27.7]	12.7 [7.4 - 20.4]	16.4 [9.6 - 26.3]	9.1 [5.4 - 22.6]	11.9 [5.4 - 22.3]	NS
≥ 65 years (n=642)	10.2 ^d [8.7 - 11.8]	7.5 ^a [6.1 - 9.2]	7.1 [5.4 - 9.2]	9.8 ^a [7.1 - 13.1]	5.2 [3.1 - 8.1]	<0.01
Original nephropathy						
Vascular nephropathy (n=217)	6.3 [4.6 - 8.6]	5.7 [3.8 - 8.2]	3.5 [1.8 - 6.0]	8.2 [4.8 - 13.1]	6.0 [3.2 - 10.2]	NS
Diabetic nephropathy (n=275)	14.5 ^a [10.8 - 19.0]	14.9 ^a [10.6 - 20.3]	21.9 ^a [15.2 - 30.6]	16.7 [9.1 - 28.1]	9.6 [3.8 - 19.8]	NS
Glomerulonephritis (n=168)	10.8 ^d [6.3 - 17.3]	4.1 [1.5 - 9.0]	7.9 [3.4 - 15.6]	7.3 [2.3 - 17.0]	3.2 [0.4 - 11.5]	NS
First modality of dialysis						
Hemodialysis (n=889)	12.1 ^d [10.2 - 14.1]	7.8 ^a [6.2 - 9.8]	7.7 [5.7 - 10.1]	8.5 ^a [6.0 - 11.8]	5.9 [3.7 - 9.1]	<0.01
Peritoneal dialysis (n=244)	7.7 [5.4 - 10.7]	8.6 [5.9 - 12.2]	9.7 [6.1 - 14.7]	13.8 [7.9 - 22.4]	8.1 [3.3 - 16.8]	NS
Men (n=1892)						
All patients	6.2 [5.6 - 6.9]	5.2 [4.5 - 5.9]	5.5 [4.7 - 6.5]	5.3 [4.2 - 6.5]	4.9 [3.8 - 6.2]	NS
Age categories						
18 – 64 years (n=793)	12.5 [9.8 - 15.8]	7.6 [5.4 - 10.5]	10.0 [7.1 - 13.7]	7.5 [4.6 - 11.6]	6.8 [4.0 - 10.8]	NS
≥ 65 (n=1099)	5.5 [4.9 - 6.2]	4.9 [4.2 - 5.6]	4.8 [3.9 - 5.8]	4.8 [3.7 - 6.2]	4.4 [3.2 - 5.8]	NS
Original nephropathy						
Vascular nephropathy (n=469)	5.3 [4.3 - 6.4]	5.1 [3.9 - 6.4]	4.3 [3.0 - 6.0]	6.0 [4.1 - 8.5]	4.5 [2.7 - 7.1]	NS
Diabetic nephropathy (n=349)	7.2 [5.4 - 9.2]	8.0 [5.9 - 10.5]	9.3 [6.5 - 13.0]	9.4 [5.8 - 14.6]	7.1 [3.8 - 12.2]	NS
Glomerulonephritis (n=435)	4.1 [2.9 - 5.6]	3.3 [2.2 - 4.8]	4.8 [3.2 - 6.9]	3.3 [1.7 - 5.7]	5.5 [3.2 - 9.0]	NS
First modality of dialysis						
Hemodialysis (n=1609)	6.4 [5.7 - 7.2]	5.2 [4.5 - 6.1]	5.4 [4.5 - 6.5]	4.3 [3.3 - 5.5]	4.6 [3.5 - 6.0]	<0.02
Peritoneal dialysis (n=283)	5.4 [4.1 - 7.0]	5.0 [3.5 - 6.8]	6.0 [4.0 - 8.6]	10.8 [7.1 - 15.6]	6.5 [3.2 - 11.6]	0.02

*: heterogeneity test for the five periods after first dialysis [12].

a: p<0.05 in comparison with men equivalent cell.

b: p<0.02 in comparison with men equivalent cell.

c: p<0.01 in comparison with men equivalent cell.

d: p<0.001 in comparison with men equivalent cell.

†: p<0.05 in comparison with other SMRs in the given patient subgroup (by row).

Table 5: SMRs with 95%CI in ESRF patients with DN and patients without DN versus general population of the same age and the same sex in first, second, third and fourth year after first dialysis, conditionally of being alive at the beginning of the period.

	First year		Second year		Third year		Fourth year		Fifth year		p*
Patients with diabetic nephropathy (n=624)											
All patients	9.4	[7.7 - 11.3]	10.0 ^a	[8.0 - 12.4]	13.0 ^d	[10.1 - 16.4]	11.5 ^a	[8.0 - 16.1]	7.8	[4.8 - 12.1]	NS
Age categories											
18 – 64 years (n=253)	15.9	[10.3 - 23.5]	14.2	[8.7 - 22.0]	28.5 ^d	[19.0 - 41.2]	15.9	[7.6 - 29.2]	13.3	[5.7 - 26.3]	NS
≥ 65 years (n=371)	8.4	[6.7 - 10.4]	9.2 ^a	[7.2 - 11.7]	9.5 ^a	[6.8 - 12.8]	10.3	[6.6 - 15.4]	6.1	[3.2 - 10.7]	NS
Sex											
Male (n=349)	7.2	[5.4 - 9.2]	8.0	[5.9 - 10.5]	9.3 ^d	[6.5 - 13.0]	9.4	[5.8 - 14.6]	7.1	[3.8 - 12.2]	NS
Female (n=275)	14.5	[10.8 - 19.0]	14.9 ^c	[10.6 - 20.3]	21.9 ^d	[15.2 - 30.6]	16.7	[9.1 - 28.1]	9.6	[3.8 - 19.8]	NS
First modality of dialysis											
Hemodialysis (n=511)	10.4	[8.4 - 12.7]	9.2	[7.1 - 11.8]	12.7 ^d	[9.5 - 16.6]	8.7	[5.4 - 13.3]	7.3	[4.2 - 11.9]	NS
Peritoneal dialysis (n=113)	6.0	[3.4 - 9.8]	13.2 ^a	[8.4 - 19.6]	14.0 ^a	[8.2 - 22.4]	24.4 ^a	[13 - 41.7]	10.5	[2.8 - 26.9]	NS
Patients without diabetic nephropathy (n=2401)											
All patients	7.0 [†]	[6.3 - 7.7]	5.1	[4.5 - 5.8]	5.0	[4.2 - 5.9]	5.6	[4.5 - 6.7]	4.8	[3.8 - 6.0]	<0.01
Age categories											
18 – 64 years (n=1031)	13.3 [†]	[10.5 - 16.8]	7.1	[4.9 - 9.9]	7.0	[4.9 - 9.9]	6.1	[3.5 - 9.7]	6.8	[4.1 - 10.6]	<0.01
≥ 65 years (n=1370)	6.3 [†]	[5.7 - 7.0]	4.9	[4.2 - 5.6]	4.7	[3.9 - 5.6]	5.5	[4.4 - 6.7]	4.4	[3.3 - 5.7]	<0.01
Sex											
Male (n=1543)	6.0 [†]	[5.4 - 6.8]	4.7	[4.0 - 5.5]	4.9	[4.0 - 5.9]	4.7	[3.6 - 5.9]	4.5	[3.4 - 5.9]	<0.05
Female (n=858)	10.0 [†]	[8.4 - 11.8]	6.4	[5.0 - 8.1]	5.3	[3.8 - 7.3]	8.4	[5.9 - 11.5]	5.7	[3.5 - 8.7]	<0.01
First modality of dialysis											
Hemodialysis (n=1987)	7.2 [†]	[6.4 - 8.0]	5.2	[4.5 - 6.0]	4.8	[3.9 - 5.8]	4.7	[3.7 - 6.0]	4.5	[3.4 - 5.8]	<0.01
Peritoneal dialysis (n=414)	6.2	[4.9 - 7.7]	4.8	[3.5 - 6.4]	5.8	[4.0 - 8.0]	9.6	[6.4 - 13.6]	6.4	[3.5 - 10.8]	NS

*: heterogeneity test for the five periods after first dialysis [12].

a: p<0.05 in comparison with patient without diabetic nephropathy equivalent cell.

b: p<0.02 in comparison with patient without diabetic nephropathy equivalent cell.

c: p<0.01 in comparison with patient without diabetic nephropathy equivalent cell.

d: p<0.001 in comparison with patient without diabetic nephropathy equivalent cell.

†: p<0.05 in comparison with other SMRs in the given patient subgroup (by row).

Original Article

Poor prognosis of heart transplant patients with end-stage renal failure

Emmanuel Villar^{1,2}, Pascale Boissonnat³, Laurent Sebbag³, Achraf Hendawy¹, Rémi Cahen¹, Pierre Trolliet¹, Michel Labeuw¹, René Ecochard² and Claire Pouteil-Noble¹

¹Department of Nephrology, Dialysis and Transplantation, Hospices Civils de Lyon, Lyon Sud Hospital, Claude Bernard University, ²Department of Biostatistics, Hospices Civils de Lyon, Claude Bernard University, UMR CNRS 5558 and ³Department of Heart Transplantation, Hospices Civils de Lyon, Cardiologic Hospital, Claude Bernard University, France

Abstract

Background. Chronic kidney disease (CKD) and end-stage renal failure (ESRF) are major complications after a heart transplant. The aim of this study is to compare survival in heart transplant (HT) vs non-heart transplant (non-HT) patients starting dialysis.

Methods. Survival was studied among the 539 newly dialysed patients between 1 January 1995 and 31 December 2005 in our Department. All patients were prospectively followed from the date of first dialysis up to death or 31 December 2005. Multivariate survival analysis adjusted on baseline characteristics was performed with the Cox model.

Results. There were 21 HT patients and they were younger than non-HT patients at first dialysis: 58.6 ± 11.6 vs 63.0 ± 16.2 years ($P=0.09$). Calcineurin inhibitor nephrotoxicity was the main cause of ESRF in HT patients (47.6%). Crude 1, 3 and 5-year survival rates in HT and in non-HT patients were as follows: 76.2%, 57.1%, 28.6% and 79.1%, 58.7%, 46.7% ($P=0.2$). The adjusted hazard ratio of death in HT vs non-HT patients was 2.27 [1.33–3.87], $P=0.003$. Sudden death was the main cause of death in HT patients, in 33.3% vs 10.4% in non-HT patients ($P=0.01$). Five HT patients benefited from renal transplant. They were all alive at the end of the study period, while one patient among the 16 remaining on dialysis survived.

Conclusion. HT patients with CKD who reached ESRF have a poor outcome after starting dialysis in comparison with other ESRF patients. Improvement in renal function management in the case of CKD is needed in these patients and non-nephrotoxic immunosuppressive regimens have to be evaluated. Renal transplant should be the ESRF treatment of choice in HT patients.

Keywords: dialysis; end-stage renal failure; heart transplant; renal transplant; survival

Introduction

Chronic kidney disease (CKD) is one of the most important complications in heart transplant (HT) recipients [1]. Using the American Scientific Registry of Transplant Recipients, Ojo *et al.* [2] described in 2003 the natural history of renal failure in HT recipients, that the cumulative 5-year risk of developing CKD, defined as a glomerular filtration rate (GFR) < 30 ml/min/1.73 m² of body surface area, was 10.9%. At least 3 to 10% of HT recipients reached end-stage renal failure (ESRF) requiring chronic renal replacement therapy (RRT) during the 10-year post-transplant period [2–6].

Actually, HT recipients are at high risk of CKD because they carry cardiovascular risk factors and specific risk factors associated with renal impairment [1–3]. Risk factors for kidney injury in this population were identified both from single-centre or registry-based studies [1–12]: pretransplant GFR, post-operative acute renal failure, recipient age, presence of diabetes mellitus, hypertension and/or dyslipidaemia, smoking, hepatitis C infection and treatment with calcineurin inhibitors (CNI).

CNI that had made solid organ transplantation successful is paradoxically one of the most important aetiologic factors of CKD in HT patients [1–3]. Myers *et al.* [13, 14] first reported in 1984 renal injury associated with cyclosporin A (CsA) immunosuppressive treatment.

Renal impairment and ESRF associated with HT result in an excessive risk of mortality in HT patients [1–3,9,15]. However no conclusive studies compared survival after dialysis onset in HT patients vs non-heart transplant (non-HT) patients [15–17].

Correspondence and offprint requests to: Emmanuel Villar, Service de Néphrologie, Dialyse et Transplantation, Centre Hospitalier Lyon Sud, 165, chemin du Grand Revoyet, 69495 Pierre Bénite Cedex, France. Email: emmanuel.villar@chu-lyon.fr

The aim of our study is to determine if being heart transplanted is a risk factor for death after first dialysis in comparison with non-HT patients.

Materials and methods

Study design

The study design of this comparison of survival in HT patients *vs* non-HT patients entering dialysis was retrospective. With data from a previous explanatory study performed in our Department in an 8-year period [9] and using the approach of Schoenfeld and Richter [18], we were able to calculate sample sizes needed in the present study. When α risk is 0.05, study power is 0.8, hazard ratio (HR) of death between HT patients and non-HT patients is 2.2, median survival in control group (non-HT patients) is 4 years, time of recruitment is 10 years, mean follow-up time is 5 years, and ratio of non-HT patients to HT patients is 25, then sample size of HT patients cohort has to be 20.

About 50 patients per year started dialysis in our department. With an average of two HT patients starting dialysis per year, we defined a study period of 10 plus 1 years with a follow-up period of 0–11 years to respect sample size specifications.

Patients

All patients who started chronic dialysis between 1 January 1995 and 31 December 2005 in the Department of Nephrology, Dialysis and Renal Transplantation of the Lyon-Sud Academic Hospital in France were included. Patients temporarily dialysed for acute renal failure with renal function recovery were excluded. ESRF patients who benefited from pre-emptive renal transplant during this period (2 HT patients and 21 non HT patients) were excluded.

The study population consisted of 539 incident dialysed patients including 21 HT patients.

Origin of the follow-up time and study period

Patients were prospectively included at dialysis onset, *i.e.* haemodialysis (HD) or peritoneal dialysis (PD). The study period ended on 31 December 2005.

Studied parameters

Age, gender, date of first dialysis, original nephropathy, comorbid conditions at time of first dialysis and modality of dialysis were prospectively collected.

Modality of dialysis was the one used 3 months after the first dialysis, or the one at dialysis initiation if death occurred before the fourth month.

Original nephropathy included diabetic nephropathy, vascular nephropathy, primary and secondary glomerulonephritis (except diabetic nephropathy), polycystic kidney disease, chronic tubulo-interstitial nephritis, malformative uropathy, other causes and unknown cause.

Comorbid conditions at first dialysis included type 1 diabetes, type 2 diabetes, arterial hypertension (blood pressure >140/90 mmHg or anti-hypertensive medications),

peripheral vascular disease (defined as a clinical claudication and/or a peripheral amputation and/or a peripheral artery stenosis >50%), coronary disease (angina, myocardial infarction), congestive heart failure (acute pulmonary oedema and/or left-ventricular ejection fraction <50% over an echocardiograph), cerebrovascular accident, heart transplantation, malignancy, alcohol addiction, hepatitis B or C virus infection, hepatic insufficiency (defined as a coagulation factor V <50%), liver transplantation, HIV infection, and respiratory insufficiency (defined as need of chronic oxygenotherapy or mechanic ventilation).

Follow-up

Patients were prospectively followed-up up to death or up to 31 December 2005. Follow-up was performed with the ESRF patient registry of our Department and with the Renal Epidemiology and Information Network (REIN) registry [19]. Registration on a renal transplant waiting list was recorded. Transplanted patients were followed-up with the database of the Agence de la Biomédecine (named CRISTAL). Ten patients were lost to follow-up (1.8%) because they moved out of Rhône-Alpes region. No HT patient was lost to follow-up.

Study endpoint was death of any cause. Causes of death were pooled in six categories: sudden death, cardiovascular (myocardial infarction, cerebrovascular accident, heart failure, peripheral vascular disease), infection, malignancy, and other known and unknown causes.

Statistical analyses

Analyses included the following: (i) Descriptive analysis of patient characteristics and comorbid conditions in HT patients and non-HT patients at first dialysis; (ii) Univariate comparison of survival and causes of death; (iii) Multivariate survival analyses.

When appropriate, univariate comparisons in case-mix and tabulation were done with χ^2 test or Fisher's exact test for category variables and with Student's t-test for continuous variables. Kaplan–Meier non-parametric survival curves and Log Rank test were used to compare survival in HT and non-HT patients (univariate analysis).

In multivariate analyses, Cox proportional hazards model was used to identify patient conditions which have independent effects on probability of death after first dialysis and to quantify their size effects [20]. Study start was the date of first dialysis. The endpoint was death of any cause. Patients who benefited from renal transplantation were not right-censored in the analysis at the date of transplantation. Heart transplant state was the parameter of interest in the Cox model. Age, gender, nephropathy, comorbidities at first dialysis (as described earlier, if comorbidity was present in more than 5 patients in our cohort) and registration on a renal transplant waiting list were introduced in the model. Analysis was stratified on five periods of first dialysis (1995–96, 1997–98, 1999–2000, 2001–02, and 2003–05).

Age was modelled as continuous variable in a first model and as a polynomial variable (age, age² and age³) in a second model to take into account, by both manners, the effect of age on adjusted HRs of death in other variables.

Step-by-step analysis was done with both backward and forward entrance of variables in order to analyse interactions between variables.

The validity hypothesis of the Cox model (proportional HR) was checked by the test based on Schoenfeld's residuals [21]. When a variable did not respect HR proportionality in Cox regression, we compared results of the model without the variable and the model with variable in order to observe modifications in HRs of other variables.

All statistical analyses were performed with S-PLUS 6.0 Software Professional Release 2 (© 1988–2001 Insightful Corp).

Results

Baseline characteristics

Baseline characteristics of the 539 incident dialysed patients are presented in Table 1 in the HT patient group and in the non-HT patient group. There were 21 HT patients in this cohort. Over the same period of time (1995–2005), 483 heart transplantations were performed in the Department of Heart Transplant of the Hospices Civils de Lyon. Clinical characteristics of HT patients with chronic kidney disease referred to our Department of Nephrology were described elsewhere [9].

In HT patients, causes of cardiac transplantation were ischaemic cardiomyopathy in 16 (76.2%) and dilated cardiomyopathy in 5 (23.8%). Mean time between cardiac transplantation and first dialysis was 9.1 ± 3.1 years with a median time of 9.1 years.

Patient characteristics and comorbid conditions were not equally balanced between groups. HT patients were younger ($P=0.09$) and sex ratio was 9.5 vs 1.6 in non-HT patients ($P=0.01$). Chronic tubulo-interstitial nephritis (CTIN) was over-represented in HT patients, 47.6% vs 6.0% in non-HT patients ($P < 0.0001$). In HT patients, CTIN was related to CNI nephrotoxicity. Type 2 diabetes and cardiovascular diseases were equally represented in both groups. No HT patient presented HBV, HCV or HIV infection, nor hepatic failure and liver transplantation.

HT patients were significantly more often treated by HD as first dialysis modality, as compared to the non-HT patient group (90.5% vs 66%, $P=0.03$).

Outcome: univariate analyses

Survival assessed by Kaplan–Meier method is presented in Figure 1. HR of death in HT patients vs non-HT patients was 1.4 with a 95% confidence interval (95% CI) of 0.8–2.3. In univariate analysis, Log-Rank test didn't show any significant difference in survival between the two groups ($P=0.2$). Median survival time was 33.5 months in HT patients and 50.8 months in non-HT patients.

Registration on a renal transplant waiting list was completed for 5 HT patients (23.8%) and 148 non-HT patients (28.5%), $P=0.64$. The main reasons for renal

Table 1. Baseline characteristics of the study population at first dialysis

	HT patients (n = 21)	Non-HT patients (n = 518)
Age at ESRF: mean \pm SD (years)	58.6 \pm 11.6	63.0 \pm 16.2
Median age at ESRF (years)	58.0	66.0
Men	19 (90.5%)	319 (61.6%)*
Original nephropathy (number, %)		
Vascular nephropathy	5 (23.8%)	120 (23.1%)
Diabetic nephropathy	0 (0.0%)	118 (22.8%)
Primary and secondary glomerulonephritis ^a	4 (19.1%)	74 (14.3%)
Polycystic kidney disease	0 (0.0%)	25 (4.8%)
Chronic tubulo-interstitial nephritis	10 (47.6%)	31 (6.0%)*
Malformative uropathy	0 (0.0%)	14 (2.7%)
Other	0 (0.0%)	59 (11.4%)
Unknown	2 (9.5%)	77 (14.9%)
Comorbidity at first dialysis (number, %)		
Type 1 diabetes	0 (0.0%)	17 (3.3%)
Type 2 diabetes	6 (28.6%)	162 (31.3%)
Arterial hypertension	20 (95.2%)	406 (78.4%)
Peripheral vascular disease	5 (23.8%)	105 (20.3%)
Coronaropathy	6 (28.6%)	134 (25.9%)
Congestive heart failure	7 (33.3%)	111 (21.4%)
Cerebrovascular accident	4 (19.1%)	67 (12.9%)
Malignancy	4 (19.1%)	76 (14.7%)
HBV infection	0 (0.0%)	12 (2.3%)
HCV infection	0 (0.0%)	15 (2.9%)
Hepatic failure	0 (0.0%)	23 (4.4%)
Liver transplantation	0 (0.0%)	9 (1.7%)
HIV infection	0 (0.0%)	6 (1.1%)
Chronic respiratory disease	1 (4.8%)	35 (6.7%)
First dialysis modality (number, %)		
Hemodialysis	19 (90.5%)	342 (66.0%)*
Peritoneal dialysis	2 (9.5%)	176 (34.0%)*

^aDiabetic nephropathy was excluded from secondary glomerulonephritis.

*Comparison between HT and non-HT patients: $P < 0.05$.

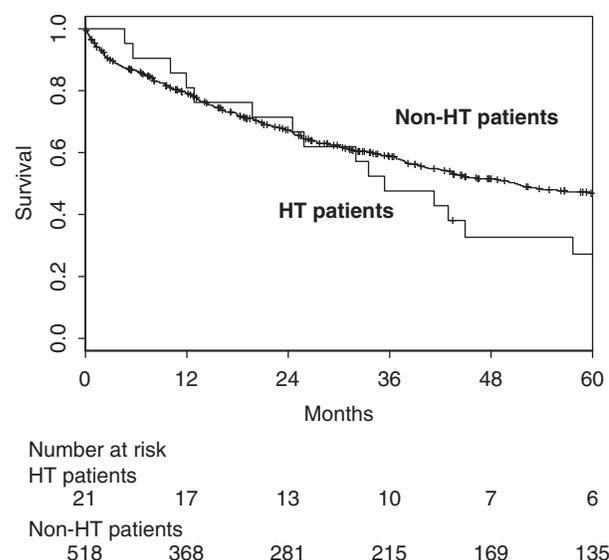


Fig. 1. Kaplan–Meier survival curves in HT patients ($n=21$) and in non-HT patients ($n=518$). HR: 1.4 (0.80–2.30), $P=0.20$, univariate analysis. +: right-censored patients.

transplant contraindication in HT patients were age >70 years in three, neoplasm in four, congestive heart failure in six without indication of a second heart transplantation, and diabetes associated with at least two cardiovascular diseases in three.

Renal transplantation was performed in equivalent rates between the groups during the study period, i.e. in 5 HT patients (23.8%) and in 110 non-HT patients (21.2%).

In the HT patient group, only six patients were alive at the end of the study period, including the five renal transplanted patients. Among them, one benefited from a second heart transplantation with concomitant renal transplantation.

Living HT patients were significantly younger than dead HT patients at first dialysis, 50.1 ± 12.1 years vs 62.0 ± 9.9 ($P=0.048$). They did not present peripheral vascular disease or malignancy at first dialysis.

In the HT patient group, patients contraindicated for renal transplantation ($n=16$) presented a survival rate at 1, 3 and 5 years after first dialysis of 75%, 31.2% and 6.2%, respectively.

Causes of death

In the HT patients, causes of death were as follows: sudden death in five (33.3%), cardiovascular in three (20%), malignancy in three (20.0%) and unknown in four (26.7%). In non-HT patients, causes of death were the following: sudden death in 27 (10.4%), cardiovascular in 68 (26.2%), infection in 26 (10.0%), malignancy in 20 (7.7%), other known causes in 70 (26.9%) and unknown in 49 (18.8%).

Sudden death and malignancy were significantly over-represented as cause of death in HT patients in comparison with non-HT patients in this cohort ($P=0.01$). We did not observe death from infectious causes in HT patients.

Survival: multivariate analyses

Because there was no significant difference in survival between HT and non-HT patients in univariate analysis, we first performed survival comparison between these groups with adjustment on age and sex. Actually, HT patients were younger than non-HT patients and sex ratios were different in these groups (Table 1 as well.). These variables are strongly associated with death and especially age may be a confounder in univariate analysis comparing survival in HT and non-HT patients. At this first step, HT was associated with a significant worse prognosis in dialysis: the age and sex adjusted HR of death in HT patients vs non-HT patients was 1.84 with a 95% CI of 1.10–3.06, $P=0.02$ (result did not change if age was introduced as a polynomial in Cox regression).

Because HT was significantly associated with death in this first analysis, we conducted multivariate analysis adjusted on all baseline conditions as described in ‘Materials and methods’ section. Table 2

Table 2. Adjusted HR of death and 95% CI

	HR	95% CI	P
Heart transplant	2.27	1.33–3.87	0.003
Age at first ESRF (+1 year)	1.05	1.04–1.07	<0.0001
Men versus women	1.06	0.82–1.37	0.65
Type 1 diabetes	1.67	0.77–3.61	0.19
Type 2 diabetes	1.12	0.85–1.46	0.42
Coronary disease	1.00	0.76–1.32	1.00
Congestive heart failure	1.47	1.10–1.96	0.009
Peripheral vascular disease	1.28	0.96–1.71	0.09
Cerebrovascular accident	1.35	0.97–1.89	0.08
Malignancy	1.03	0.76–1.40	0.86
HBV infection	1.09	0.44–2.70	0.85
HCV infection	1.78	0.84–3.77	0.13
Chronic hepatic insufficiency	2.14	1.10–4.14	0.02
Liver transplant	0.99	0.31–3.16	0.99
HIV infection	2.14	0.62–7.42	0.23
Chronic respiratory insufficiency	1.18	0.72–1.94	0.50
Registration on renal transplant waiting list	0.34	0.22–0.51	<0.0001

shows results of this multivariate analysis. The presented model included age as continuous variable. No change in results was observed with age introduced as polynomial. Original nephropathies were not included in the final model because of colinearity between some nephropathies and comorbid conditions (diabetes and diabetic nephropathy, cardiovascular diseases and vascular nephropathy). The first modality of dialysis variable did not have valid proportionality in HR and was not included in the final model. HRs of other variables were not modified when this variable was introduced in the Cox model.

In this final model (Table 2), HT was significantly associated with death. Adjusted HR of death in comparison with non-HT was 2.27 with a 95%CI of 1.33–3.87 ($P=0.003$). The following other conditions were associated with survival in this ESRF patient cohort: age, congestive heart failure, hepatic insufficiency and being registered on a renal transplant waiting list. Liver transplantation was not associated with outcome (adjusted HR: 0.99 (0.31–3.16), $P=0.99$).

Discussion

This study demonstrates that heart transplantation is associated with a poor outcome in patients starting dialysis. To the best of our knowledge, no direct survival comparison with adjustment on baseline patients’ characteristics at first dialysis is available in the literature [4,15–17]. Our study confirms trends observed in previous non-adjusted analyses both in the United Kingdom [16] and in the USA [17].

The strengths of our study are the exhaustiveness of this single-centre cohort concerning ESRF patients starting dialysis with a very low rate of loss to follow-up (1.8% of the patients), the prospective recording of the analysed data and the homogeneity of the recorded data. This HT patient cohort starting dialysis ($n=21$) is larger than the ones of previously

published series [4,15–17]. Patient characteristics and survival in the whole cohort were comparable with data observed in the French REIN registry and in the Lorraine region in France [19,22]. Survival in HT patients of our cohort was consistent with survival of HT patients in previously published studies [4,15–17]. Those make acceptable generalization of the results of this single-centre study.

We do not include in the analysis patients who benefited from pre-emptive renal transplant as first RRT modality because they constituted a sub-group of ESRF patients with particular conditions and outcomes. In this survival analysis, patients who benefited from renal transplant were not censored at the date of transplant: the study explored survival in patients starting dialysis and then included the natural history of RRT modality management.

In unadjusted comparison, survival seemed equal in HT and in non-HT patients. Adjustment on age and sex underlined the dark prognosis of HT patients starting dialysis. The effect of being heart transplanted on survival in dialysis remained significant after adjustment on baseline patient characteristics. Probability of death after first dialysis was more than 2-fold superior in HT patients than in non-HT patients.

We introduced in regression model the variable ‘being registered on renal transplant waiting list’ to assess whether age and comorbid conditions, such as cardiovascular diseases and diabetes, influenced patient death or prevented patients from being waitlisted and transplanted. Not introducing this variable in the regression model only slightly influenced the HR of death in HT patients *vs* non-HT patients; 2.05 (1.22–3.44) with $P=0.007$ [*vs* 2.27 (1.33–3.87), $P=0.003$]. In this model (without the variable ‘being registered on renal transplant waiting list’), new conditions significantly associated with death after first dialysis were type 1 diabetes, peripheral vascular disease and hepatitis C virus infection. This suggests that these last conditions were significant for not being registered on a renal transplant waiting list.

Rates of registration on renal transplant waiting list, rates of renal transplantation, and medical reasons for renal transplant contraindication did not differ in HT patients and in non-HT patients and from contraindication reasons in the general dialysed population [23].

In these HT patients, links between cardiovascular risk factors, heart failure, CKD, dialysis and accelerated atherosclerosis, are hypotheses to explain excess of death in HT patients starting dialysis beyond the role of immunosuppressive regimen [1,3,8,15–17]. It is remarkable that liver transplantation did not modify outcome in dialysis in this study.

In this cohort, ischaemic heart disease was the main cause of heart failure leading to cardiac transplantation, in about 75% of the patients. This confirms the high risk of CKD and ESRF in patients with ischaemic heart disease prior to HT that is a condition associated with ischaemic nephropathy [11]. Cardiovascular diseases and type 2 diabetes as comorbid conditions at

first dialysis were equally balanced between HT and non-HT patients. Sudden death was the main cause of death in HT patients, in a significantly higher rate than in non-HT patients. HT patients contraindicated for renal transplantation presented an abysmal prognosis after first dialysis. Only one non-renal transplanted HT patient among 16 HT patients was living 5 years after first dialysis. On the other hand, HT patients selected for renal transplantation presented a higher survival rate related to their younger age and best clinical condition.

These results suggest that mechanisms beyond classical cardiovascular risk factor may be involved and/or accelerated in HT patients by ESRF treatment [8] and that transplanted myocardium may be particularly sensitive to rapid changes in ionic serum concentrations (as kalaemia) and to modifications of fluid overloads between dialysis sessions, especially in patients treated by HD. Accelerated coronary atherosclerosis, plaque rupture and uraemic cardiomyopathy could explain fatal cardiac events in this population [8]. Prospective studies focused on progression of coronary artery disease should be designed to confirm its role in mortality in HT patients undergoing dialysis therapy.

The challenge is then to improve prognosis of HT patients with CKD and ESRF. In our center, we previously observed that HT patients were late in being referred to nephrologist consultation, with an average serum creatinine of $261.5 \pm 99 \mu\text{mol/l}$ and an average GFR of $32 \pm 15 \text{ ml/min}$ (Cockcroft and Gault formula) [9]. Moreover, progression from CKD to ESRF depended on renal function impairment at the first nephrologist visit [9]. Preventive measures to delay progression of renal dysfunction should be instituted at an early stage of CKD [22], when GFR is over 60 ml/min , i.e. when serum creatinine reached $137 \mu\text{mol/l}$ in men and $104 \mu\text{mol/l}$ in women [24]. Kidney protection includes [25] diet, blood-pressure and proteinuria control, use of ACE inhibitor, blood-glucose control in diabetes mellitus, dyslipidaemia treatment and smoking cessation. Control of cardiovascular risk is the cornerstone of CKD patient care. This should be applied to HT patients who are at high risk of CKD [1–3].

But one factor is specific of solid organ transplant patients as HT patients: CNI nephrotoxicity [1–3]. CsA is involved both in aetiology and in progression of CKD in these patients [1–14]. Available data comparing nephrotoxicity of CsA and tacrolimus (Tac) are contradictory [26,27]. No randomized trial is available in this field of clinical research. Similar toxicity profiles of CsA and Tac suggest that CNI-free immunosuppressive regimens are one of the keys of renal function management in HT patients [1,3]. Recent studies with mycophenolate mofetil (MMF) and sirolimus provided substantial optimistic data. In a controlled but non-randomized study, improvement in renal function was observed in HT patients in which CsA dosage was reduced after introduction of MMF, with a reduction of at least 20% of serum

creatinine in 35% of the patients in this arm [28]. Reports of a switch from CNI to MMF and sirolimus as CNI-free immunosuppressive regimen showed significant improvement in renal function without a serious adverse event, especially acute rejection [29,30]. Meiser B *et al.* [31] published in 2005 results of a pilot study where eight HT *de novo* recipients were treated with MMF, sirolimus and corticosteroids without any CNI [31]. Low rejection rate and no renal impairment were observed in a follow-up of 3–12 months after cardiac transplantation.

Our study confirms that renal transplantation is the RRT modality of choice in these ESRF patients [32]. No death was observed in HT patients who benefited from renal transplant in this cohort. Renal transplanted HT patients were clearly selected on comorbid conditions that explain in part a better survival than in non-renal transplant patients. Renal transplantation is associated with a better control of cardiovascular risk factors than dialysis therapy [33]. This decreases risk for fatal cardiovascular events, the major cause of mortality in HT patients [1,3].

Our study should be interpreted in light of few limitations. The factors of death related to being on dialysis, such as inflammation and nutritional parameters, or dialysis dose were not available for analysis. Nevertheless, age seems to be the principal confounding factor to compare survival in HT patients and in non-HT patients reaching ESRF. Adjustment on comorbid conditions and registration on a renal transplant waiting list *vs* adjustment on age and sex alone modified HR of death in HT patients *vs* non-HT in the same proportion as the adjustment on age and sex alone *vs* crude survival comparison did. Despite the fact that this study is observational by nature, and has to be interpreted with limitations of such studies, we can emphasize the strength of the association between being heart transplanted and death after first dialysis.

In conclusion, this study underlines the poor prognosis of HT patients starting dialysis in comparison with non-HT patients. It confirms that ESRF is a major complication of cardiac transplantation. CNI-free immunosuppression regimens with m-TOR inhibitors and MMF have to be studied in large randomized trials in order to assess their efficacy and safety in cardiac transplantation. Referral to nephrologists is recommended at an early stage of CKD, when GFR reaches 60 ml/min/1.73m², in order to slow down progression of renal dysfunction. Renal transplant has to be proposed as an RRT modality as early as possible in the case of the absence of medical contraindication, due to maximal gain of life expectancy associated with renal transplant in this population [32–34].

Acknowledgements. We acknowledge the contribution of Mrs A. Merono and Mrs A. Mourgues for data management of REIN Rhône – Alpes Registry.

Conflict of interest statement. None declared.

References

- Bloom RD, Doyle AM. Kidney disease after heart and lung transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6: 671–679
- Ojo AO, Held PJ, Port FK *et al.* Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Eng J Med* 2003; 349: 931–940
- Wilkinson AH, Cohen DJ. Renal failure in the recipients of nonrenal solid organ transplants. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1136–1144
- Goldstein DJ, Zuech N, Sehgal V, Weinberg AD, Drusin R, Cohen D. Cyclosporine-associated end-stage renal nephropathy after cardiac transplantation. *Transplantation* 1997; 63: 664–668
- Horneberger J, Best J, Geppert J, McClellan M. Risks and costs of end-stage renal disease after heart transplantation. *Transplantation* 1998; 66: 1763–1770
- Rubel JR, Milford EL, McKay DB, Jarcho JA. Renal insufficiency and end-stage renal disease in the heart transplant population. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: 289–300
- Esposito C, Semeraro L, Bellotti N *et al.* Risk factors for chronic renal dysfunction in cardiac allograft recipients. *Nephron* 2000; 84: 21–28
- Sénéchal M, Dorent R, Tézénas du Montcel S *et al.* End-stage renal failure and cardiac mortality after heart transplantation. *Clin Transplant* 2004; 18: 1–6
- Hendawy A, Pouteil-Noble C, Villar E, Boissonat P, Sebbag L. Chronic renal failure and end-stage renal disease are associated with a high rate of mortality after heart transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37: 1352–1354
- Garrido IP, Crespo-Leiro MG, Paniagua MJ *et al.* Independent predictors of renal dysfunction after heart transplantation in patients with normal pretransplant renal function. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 1226–1230
- Abraham KA, McGorrian C, O’Kelly P *et al.* The effect of pre-existing ischaemic heart disease on renal dysfunction in cardiac transplant recipients. *Am J Transplant* 2002; 2: 355–359
- Herlitz H, Lindelöw B. Renal failure following cardiac transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 311–314
- Myers BD, Ross J, Newton L, Luetscher J, Perlroth M. Cyclosporine-associated chronic nephropathy. *N Eng J Med* 1984; 311: 699–705
- Myers BD, Newton L. Cyclosporine-induced chronic nephropathy: an obliterative microvascular renal injury. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2: S45–S52
- Frimat L, Villemot JP, Cormier L *et al.* Treatment of end-stage renal failure after heart transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2905–2908
- Jayasena SD, Riaz A, Lewis CM, Neil GH, Thompson FD, Woolson RG. Outcome in patient with end-stage renal disease following heart or heart-lung transplantation receiving peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1681–1685
- Bernardini J, Piraino B, Kormos RL. Patient survival with renal replacement therapy in heart transplantation patients. *ASAIO J* 1998; 44: 548
- Schoenfeld DA, Richter DJ. Nomograms for calculating the numbers of patients needed for a clinical trial with survival as an endpoint. *Biometrics* 1982; 38: 163–170
- Couchoud C, Stengel B, Landais P *et al.* The renal epidemiology and information network (REIN): a new registry for end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 411–418
- Cox DR. Regression models and life tables (with discussion). *J R Stat Soc* 1972; 34: 197–220
- Therneau TM, Grambsch PM. Testing proportional hazards. In: Rochester MN, ed. *Modeling survival data: Extending the Cox model*. Mayo foundation and Patricia Grambsch, Springer, USA: 2000;127–152

22. Frimat L, Durand PY, Loos-Ayav C *et al.* Impact of first dialysis modality on outcome of patients contraindicated for kidney transplant. *Perit Dial Int* 2006; 26: 231–239
23. Berthoux F. European Best Practice Guidelines. Section I: evaluation, selection and preparation of the potential transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 [Suppl 7]: 3–38
24. Couchoud C, Pozet N, Labeeuw M, Pouteil-Noble C. Screening early renal failure: cut-off values for serum creatinine as an indicator of renal impairment. *Kidney Int* 1999; 55: 1878–1884
25. El Nahas AM, Bello A. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet* 2005; 365: 331–340
26. English RF, Pophal SA, Bacanu SA *et al.* Long-term comparison of tacrolimus and cyclosporine induced nephrotoxicity in pediatric heart-transplant recipients. *Am J Transplant* 2002; 2: 769–773
27. Israni A, Brozena S, Pankewycz O, Grossman R, Bloom R. Conversion to tacrolimus for the treatment of cyclosporine-associated nephrotoxicity in heart transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: E16
28. Angermann CE, Störk S, Costard-Jäckle A *et al.* Reduction of cyclosporine after introduction of mycophenolate mofetil improves chronic renal dysfunction in heart transplant recipients- The IMPROVED multi-centre study. *Eur Heart J* 2004; 25: 1626–1634
29. Groetzner J, Meiser B, Landwehr P *et al.* Mycophenolate mofetil and sirolimus as calcineurin inhibitor-free immunosuppression for late cardiac-transplant rejection with chronic renal failure. *Transplantation* 2004; 77: 568–574
30. Besetti R, Theodoropoulos TAD, Burdmann EA, Filho MA, Cordeiro JA, Villafanha D. Switch from calcineurin inhibitors to sirolimus induced renal recovery in heart transplant recipients in the mid-term follow-up. *Transplantation* 2006; 81: 692–696
31. Meiser B, Reichart B, Adamidis I, Uberfuhr P, Kaczmarek I. First experience with de novo calcineurin-inhibitor-free immunosuppression following cardiac transplantation. *Am J Transplant* 2005; 5: 827–831
32. Kuo PC, Luikart H, Busse-Henry S *et al.* Clinical outcome of interval cadaveric renal transplantation in cardiac allograft recipients. *Clin Transplant* 1995; 9: 92–97
33. Shwaiger JP, Lamina C, Neyer U *et al.* Carotid plaques and their predictive value for cardiovascular disease and all-cause mortality in hemodialysis patients considering renal transplantation: a decade follow-up. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 888–897
34. Wolfe R, Ashby W, Milford E *et al.* Comparison of mortality in all patients on dialysis, patient on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Eng J Med* 1999; 341: 1725–1730

Received for publication: 28.9.06

Accepted in revised form: 12.12.06

Original Article

A multicentre study of registration on renal transplantation waiting list of the elderly and patients with type 2 diabetes

Emmanuel Villar¹, Muriel Rabilloud², François Berthouix³, Paul Vialtel⁴, Michel Labeeuw¹ and Claire Pouteil-Noble¹

¹Department of Nephrology, Dialysis and Transplantation, Lyon Sud Hospital, Claude Bernard University, ²Service of Biostatistic, Hospices Civils de Lyon, Claude Bernard University, ³Department of Nephrology, Dialysis and Transplantation, Saint Etienne University Hospital and ⁴Department of Nephrology, Dialysis and Transplantation, Grenoble University Hospital, France

Abstract

Background. Studies in the USA have shown that some patients (African-Americans, women, the elderly and diabetics) were less likely to receive renal transplants. In order to identify patient characteristics modifying the likelihood of being wait-listed, we studied registration on renal transplantation waiting list (WLR) focusing on elderly (age ≥ 60 years) and on patients with type 2 diabetes (D2) in three departments of nephrology in the Rhône-Alpes county in France.

Methods. In a cohort of 549 patients who reached end-stage renal disease (ESRD) between 1995 and 1998 in these units, we analysed the rates of pre-transplant evaluation (PTE), the duration of PTE, the rates of exclusion from transplantation by PTE and the rates of WLR. With Cox regression model, we identified the characteristics that have independent and significant effects on the likelihood of being registered after the first renal replacement therapy (RRT).

Results. In this cohort, 185 patients (33.7%) were wait-listed by 31.03.00 and no patient ≥ 70 years was evaluated or registered. In univariate analysis, PTE and WLR rates were lower in the elderly (21.5 and 20.0%, respectively) than those < 60 years (79.1 and 70.2%, $P < 0.001$) and in D2 (33.0 and 24.2%) than in non-D2 (65.8 and 60.6%, $P < 0.001$). The duration of PTE was longer in D2 than in non-D2 (12.7 ± 11.0 vs 7.5 ± 7.1 months, $P < 0.01$). Among patients excluded from PTE, more patients without relevant co-morbidities [e.g. rapidly progressive ESRD, cardiovascular disease (CVD), malignancy] were present in the elderly (≥ 70 years: 14.8%; 60–69 years: 17.0%; < 60 years: 6.4%) and in D2 (18.0%) than in non-D2 (10.9%).

The adjusted relative risks (aRR) of being wait-listed after first RRT were significantly lowered by age and D2 (aRR, 95% CI): 60–64 year olds (0.44%: 0.26–0.75), 65–69 year olds (0.07%: 0.03–0.20) and D2 (0.41%: 0.24–0.69). Other conditions associated with a lower aRR were rapidly progressive ESRD (0.21%: 0.08–0.55), CVD (0.59%: 0.36–0.94), malignancy (0.13%: 0.04–0.46) and psychosis (0.05%: 0.01–0.35). **Conclusion.** Advanced age and D2 were associated with low PTE and WLR rates even after adjustment for other patient characteristics.

Keywords: elderly; end-stage renal disease; recipient selection; renal transplantation; type 2 diabetes; waiting list registration

Introduction

Renal transplantation is the most cost effective treatment of end-stage renal disease (ESRD) [1–6]. Worldwide, shortage of kidneys results in the inability to provide grafts to patients who might benefit from them. In France during the year 2001, just 27.2% of the need for kidneys was satisfied: only 2022 patients have received a transplant out of the 7434 (4903 registered as of 31.12.00 and 2531 registered during 2001) on the national kidney transplantation waiting list managed by the Etablissement français des Greffes (EfG) [7].

In view of the shortage of kidneys, recipient selection and equitable access to renal transplantation should be the cornerstones of the transplantation process. Surveys of the process to select patients for renal transplantation have detected significant variations in the evaluation of candidates both in European and in US transplant centres [8,9]. Moreover, previous studies in the US have showed that African-Americans,

Correspondence and offprint requests to: Emmanuel Villar, Department of Nephrology, Dialysis and Transplantation, Lyon Sud Hospital, 165 chemin du Grand Revoyet, 69495 Pierre Bénite Cedex, France. Email: emmanuel.villar@chu-lyon.fr

women, the elderly and diabetics were less likely to receive a renal transplant [10–15].

Therefore, a multicentre study was designed to analyse the pre-transplant evaluation (PTE) and the process of waiting list registration (WLR) and to analyse the influence of patients' medical characteristics and co-morbid conditions on the likelihood of their being registered on the national kidney transplantation waiting list managed by EfG. This study focused on elderly patients and on patients with type 2 diabetes (D2), two groups that are increasing dramatically in the ESRD population [15–17].

Subjects and methods

Nephrology unit selection

This study was performed in the Nephrology, Dialysis and Transplantation departments of three university hospitals in the Rhône-Alpes county in France (Lyon Sud, Grenoble and Saint Etienne). They were selected because of their ability to completely manage the ESRD of their own local patients and to provide all modalities of dialysis as well as an active programme of renal transplantation.

The process of registration on the renal transplantation waiting list in the studied units

In two nephrology departments, PTE was initiated and performed by the patients' attending physicians. The decision in each department to register a patient on the national kidney transplantation waiting list was made by one of the physicians responsible for renal transplantation after a review of the patient's PTE. There was no systematic review of patients with chronic renal failure in those departments.

In one nephrology department, all patients with chronic renal failure followed-up in the unit were identified and listed. Twice a month, during a medical meeting, the question of pre-PTE was routinely raised for each patient, and selection for PTE was made after discussion of doubtful cases. PTE was performed by the patients' attending physicians. All patients undergoing PTE were identified and listed. The decision to register a patient on the national kidney transplantation waiting list was made in a second bimonthly medical meeting after a complete PTE and following discussion of doubtful cases.

Study population

All patients who were followed in the three nephrology units for ESRD (defined as a need for dialysis or pre-emptive renal transplantation) between 01.01.95 and 31.12.98 were included. Patients who were referred by other health care providers only for renal transplantation and patients temporarily dialysed for acute renal failure were excluded. The study cohort consisted of 549 patients, with an exhaustiveness of 98.6%: eight patients were not included because their medical records had been lost. The numbers of patients in each nephrology department were: 209 in Saint Etienne University Hospital, 195 in Lyon Sud University Hospital and 145 in Grenoble University Hospital.

Study period

Patients were identified at the onset of renal replacement therapy (RRT) that included centre haemodialysis, out-centre haemodialysis, peritoneal dialysis or pre-emptive renal transplantation, and were followed until 03.31.00. The minimum duration of follow-up was 15 months after the first RRT.

Study end point

The end point of the study was each subject's status of registration on the French national kidney transplantation waiting list. There were three possibilities for each patient: being registered before the first RRT, being registered after the first RRT or not being registered before or on 31.03.00.

Studied parameters

Age, gender, country of birth, date of the first RRT, rapidly progressive ESRD, late referral, original nephropathy, co-morbid conditions at the time of the first RRT, modality of RRT, PTE performance and WLR were parameters collected retrospectively from patients' medical records between 01.04.00 and 30.06.00.

The country of birth was taken as a dichotomous variable: birth in France or outside France. Rapidly progressive ESRD was defined as a patient's normal renal function 6 months before the first RRT. Late referral was defined as a first referral to a nephrologist <6 months before the first RRT. Original nephropathies included diabetic nephropathy, renal-vascular disease, primary and secondary glomerulonephritis (diabetic nephropathy being excluded from secondary glomerulonephritis), polycystic kidney disease, chronic tubulo-interstitial nephritis, malformative uropathy, other causes and unknown causes. Concomitant conditions associated with the first RRT included: type 1 diabetes; D2; arterial hypertension (blood pressure >140/90 mmHg or anti-hypertensive medication); carotid artery disease (defined as a stenosis >50%); peripheral vascular disease (defined as one or more of clinical claudication, a peripheral amputation or a peripheral artery stenosis >50%); coronary disease (angina, myocardial infarction); congestive heart failure (acute pulmonary oedema or left-ventricular ejection fraction <50% in echocardiography, or both); cerebrovascular accident; malignancy; alcohol addiction; hepatitis B or C; hepatic insufficiency (defined as a coagulation factor V <50%); HIV infection; chronic bacterial infections (defined as a history of bacterial infection treated with antibiotics during >3 months in the 2 years before ESRD or infections relapsing after antibiotic discontinuation); urological disease other than cancer; vasculitis and related diseases (auto-immune diseases); and psychosis. 'Cardiovascular disease' (CVD) encompasses one or more cardiovascular co-morbid conditions, hypertension excepted. The cohort of 391 patients without D2 included 374 non-diabetics and 17 patients with type 1 diabetes. The modality of RRT was the one in use 3 months after the first RRT. PTE was defined as a complete evaluation of the patient in preparation for renal transplantation (including in particular cardiovascular, urologic and anaesthesiologic evaluations). The date of WLR, if any, was the date of the administrative registration on the national list managed by EfG. The duration of PTE was the time between the date of HLA group determination

and the date of registration on the waiting list, and was documented only for patients with PTE leading to WLR.

Statistical analysis

Analyses performed included: (i) tabulation of patients' characteristics and co-morbid conditions in the studied population; (ii) analysis of PTE and WLR processes in the entire cohort, in the elderly and in patients with D2; (iii) analysis of the medical characteristics of patients without PTE, by categories of age and in D2 vs patients without D2; (iv) comparisons of characteristics of registered vs non-registered patients with calculations of non-adjusted relative risk (NA RR) of being wait-listed by patient characteristics and co-morbid conditions (univariate analysis); (v) analysis of factors having independent effects on the likelihood of being registered on the waiting list (multivariate analysis).

Comparisons were done using the χ^2 test or Fischer exact test when needed for category variables and using the Student's *t*-test for continuous variables. One-year survival rates after the first RRT were determined by the Kaplan–Meier method. The Log-rank test was used to compare 1-year survival rates. Univariate analysis used the χ^2 or Fischer exact tests when needed to compare PTE and WLR rates according to patient characteristics, co-morbid conditions and RRT modalities.

A Cox proportional hazards model was used to identify those patient characteristics and co-morbid conditions with independent effects on the probability of being wait-listed after the first RRT and to quantify their effects. The endpoint was WLR after the first RRT, and the patients who were wait-listed before RRT (52 patients) were excluded. Patients older than 70 years on the first day of RRT (189 patients) and HIV-infected patients (two patients) were not included in the Cox regression analysis because none of them were wait-listed in this cohort. Up to that point, only 306 patients were included in the multivariate analysis. Patients not reaching WLR were right-censored at death or at their last follow-up of this study. Patient age in four categories (15–49 years; 50–59 years; 60–64 years and 65–69 years), gender, country of birth, rapidly progressive ESRD, late referral, nephropathy, co-morbidities at the first RRT (as described above), RRT modality, year of the first RRT and nephrology departments were introduced in the model to explore their effects on the likelihood of being wait-listed. Step-by-step analysis was done with both backward and forward introduction of variables to explore interactions between variables. Nephropathy and co-variables of the RRT modalities were not included in the final Cox regression model because of interactions between some co-morbidities and some original nephropathies (diabetes and diabetic nephropathy, CVD and renal-vascular nephropathy, urologic diseases and nephropathy related to malformative uropathy; $P < 0.01$) and between age and RRT modalities ($P < 0.01$). Age, D2 and CVD were studied as parameters of interest in several multivariate Cox regression models, with step-by-step adjustment for other variables. No difference was noted between the estimations of the adjusted relative risks (aRR) of being registered on the renal transplantation waiting list whatever the studied parameter. The result of multivariate analysis shown in Table 3 is the result of analyse using age in four categories as parameters of interest. Significance was defined as $P < 0.05$ for each analysis.

Results

Patients' characteristics

Demographic characteristics of the study population are shown in Table 1.

In the 15–59 year old group ($n = 225$), in the 60–69 year group ($n = 135$) and in patients ≥ 70 years ($n = 189$), the prevalence of CVD was, respectively: 28.9, 51.1 and 58.2% ($P < 0.05$); and of D2: 25.8, 31.8 and 35.4% ($P < 0.05$). In the entire cohort, CVD was present in 68.3% of patients with D2 ($n = 158$) and in 34.5% of patients without D2 ($n = 391$) ($P < 0.001$). In patients younger than 70 years, CVD was present in 65.9% of patients with D2 ($n = 91$) and 27.5% of those without ($n = 269$) ($P < 0.001$).

One-year survival rates after the first RRT were: 85.2% in the entire cohort; 92.9% in the 15–59 year group; 83.7% in the 60–69 year group and 77.2% in patients ≥ 70 years old (univariate analysis, $P < 0.05$). The 1-year survival rates after the first RRT were significantly lower in patients with D2 than in patients without: 78.5 vs 87.7% (univariate analysis, $P < 0.05$). Rapidly progressive ESRD (40 patients) was associated with a poorer 1-year survival rate, being 62.5 vs 86.8% in 509 patients without rapidly progressive ESRD (univariate analysis, $P < 0.05$).

Analysis of the PTE and the process of waiting list registration

Among the 549 patients studied, 207 (37.7%) were evaluated for renal transplantation and 185 (33.7%) were placed on the renal transplantation waiting list by 31.03.00. In this cohort, the oldest patient registered on the waiting list was 68.8 years old at the time of registration. As no patient older than 70 years was either evaluated or registered in this cohort, further analyses were focused on patients younger than 70 years (360 patients). In this sub-group, the rates of PTE and WLR were, respectively, 57.5 (207/360) and 51.4% (185/360). The rates of PTE and WLR and exclusion after PTE are shown in Figure 1. The duration of PTE was 8.1 ± 7.6 months in the entire cohort, 8.4 ± 8.1 months in 15–59 year group and 6.8 ± 4.3 months in 60–69 year group (NS). The duration of PTE was significantly longer in patients with D2 than in patients without: 12.7 ± 11.0 months vs 7.5 ± 7.1 months, respectively ($P < 0.01$).

The PTE and WLR rates according to patients' age, D2 and CVD are shown in Figure 2. The PTE rate was lower in D2 and CVD patients but interaction between D2 and CVD depends on age. The significant difference in the 15–59 year group was restricted to patients having both D2 and CVD ($P < 0.0006$) in comparison with patients without both D2 and CVD. In the older groups, the difference was significant both in D2 patients without CVD ($P < 0.05$) and in D2 patients with CVD ($P < 0.01$) but not significant in patients with only CVD. The WLR rate was also significantly lower in patients with D2, whatever the age and

Table 1. Demographic characteristics of the study population

	Total (<i>n</i> = 549)	Age < 70 years (<i>n</i> = 360)	Age ≥ 70 years (<i>n</i> = 189)
Age at ESRD: mean ± SD (years)	60.3 ± 16.5	51.8 ± 14.3	76.2 ± 4.2
Median age at ESRD (years)	64.9	55.5	75.3
Age categories (number, %)			
15–49 years	140, 25.5%	140, 38.9%	0, 0%
50–59 years	85, 15.5%	85, 23.6%	0, 0%
60–64 years	65, 11.8%	65, 18.1%	0, 10%
65–69 years	70, 12.8%	70, 19.4%	0, 0%
≥ 70 years old	189, 34.4%	0, 0%	189, 100%
Men	347, 63.2%	233, 64.7%	114, 60.3%
Born in France	423, 77.0%	274, 76.1%	149, 78.8%
Rapidly progressive ESRD (< 6 months)	40, 7.4%	26, 7.2%	14, 7.4%
Late referral patients (< 6 months)	124, 22.6%	68, 18.9%	56, 29.6%
Original nephropathy (number, %)			
Diabetic nephropathy	115, 21.0%	78, 21.7%	37, 19.6%
Renal-vascular disease	126, 23.0%	52, 14.4%	74, 39.1%
Primary and secondary glomerulonephritis ^a	97, 17.6%	84, 23.3%	13, 6.9%
Polycystic kidneys	31, 5.6%	28, 7.8%	3, 1.6%
Chronic tubulo-interstitial nephritis	48, 8.7%	31, 8.6%	17, 9.0%
Malformative uropathy	37, 6.7%	34, 9.5%	3, 1.6%
Other	48, 6.7%	27, 7.5%	21, 11.1%
Unknown	47, 8.6%	26, 7.2%	21, 11.1%
Co-morbidity at the first RRT (number, %)			
Type 1 diabetes	17, 3.1%	17, 4.7%	0, 0%
D2	158, 28.8%	91, 25.3%	67, 35.4%
Arterial hypertension	455, 82.9%	291, 80.8%	164, 86.8%
CVD ^b	243, 44.3%	133, 36.9%	110, 58.2%
Carotid vascular disease	32, 5.8%	15, 4.2%	17, 9.0%
Peripheral vascular disease	99, 18.0%	52, 14.4%	47, 24.9%
Coronary artery disease	101, 18.4%	51, 14.2%	50, 26.4%
Congestive heart failure	85, 15.5%	44, 12.2%	41, 21.7%
Cerebrovascular accident	49, 8.9%	26, 7.2%	23, 12.2%
Malignancy (history ≤ 5 years)	30, 5.5%	19, 5.3%	11, 5.8%
Malignancy (history > 5 years)	18, 3.3%	9, 2.5%	9, 4.8%
Chronic bacterial infection	6, 1.1%	5, 1.4%	1, 0.5%
Alcohol addiction	43, 7.8%	37, 10.3%	6, 3.2%
HBV infection	10, 1.8%	10, 2.8%	0, 0%
HCV infection	14, 2.5%	12, 3.3%	2, 1.1%
Hepatic failure	20, 3.6%	18, 5.0%	2, 1.1%
HIV infection	2, 0.4%	2, 0.6%	0, 0%
Urologic disease (cancer excepted)	79, 14.4%	54, 15.0%	25, 13.2%
Vasculitis and related diseases	25, 4.5%	18, 5.0%	7, 3.7%
Psychosis	12, 2.2%	9, 2.5%	3, 1.6%
RRT at 3 months after the first RRT (number, %)			
Out-centre haemodialysis	93, 17.0%	89, 24.7%	4, 2.1%
In-centre haemodialysis	324, 59.0%	197, 54.7%	127, 67.1%
Peritoneal dialysis	111, 20.2%	53, 14.7%	58, 30.7%
Pre-emptive transplantation	21, 3.8%	21, 5.8%	0, 0%

^aDiabetic nephropathy was excluded from secondary glomerulonephritis.

^bHypertension excepted.

irrespective of CVD status, than in patients without both D2 and CVD (patients with D2 and without CVD: $P < 0.005$; patients with D2 and with CVD: $P < 0.004$). No significant difference was noted in patients with only CVD.

In the entire cohort, the reasons for exclusion from transplantation by PTE were: CVDs in four (18.2%), non-compliance in dialysis in three (13.6%), death before registration in two (9.1%), multiple co-morbid conditions in two (9.1%), cachexia in one (4.6%), prostate cancer in one (4.6%), patient's refusal during PTE in one (4.6%), alcoholism in one (4.6%), psychiatric disease in one (4.6%) and loss to follow-up for one (4.6%). For the remaining five cases (22.7%), reasons

for exclusion during PTE were not specified in the patients' medical records. In the 60–69 year group, the reasons for exclusion were a CVD in one case and unknown in the second. In patients with D2, the reasons for exclusion were a CVD in four (50.0%), death before registration in one (12.5%), alcoholism in one (12.5%) and unknown in two (25%).

Patients without PTE

We identified 49 patients who were not evaluated and who had no apparent reason for exclusion before any PTE. Those patients had no co-morbidities at the first RRT (except D2 alone), no history of cardiovascular

Registration on renal transplantation waiting list

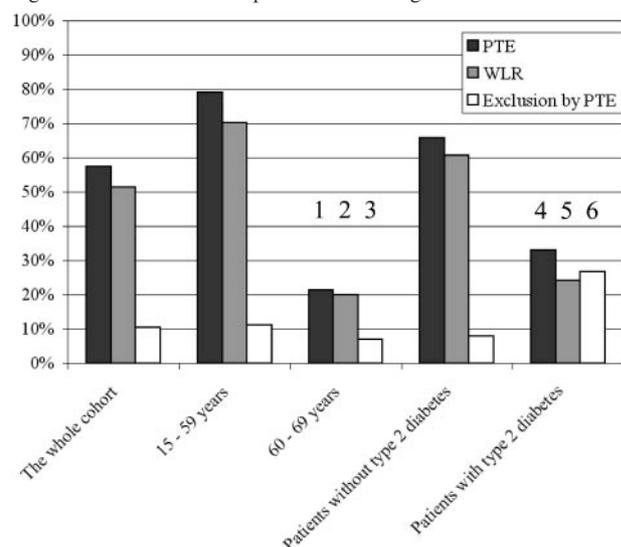


Fig. 1. Rates of PTE, WLR and exclusion after PTE (as a percentage of performed PTE) in the entire cohort, by age categories, and in patients with D2 vs patients without D2 (360 patients, age <70 years). In comparison with 15–59 year olds, 1, 2: $P < 0.001$; 3: NS. In comparison with patients without D2: 4, 5: $P < 0.001$; 6: $P < 0.01$.

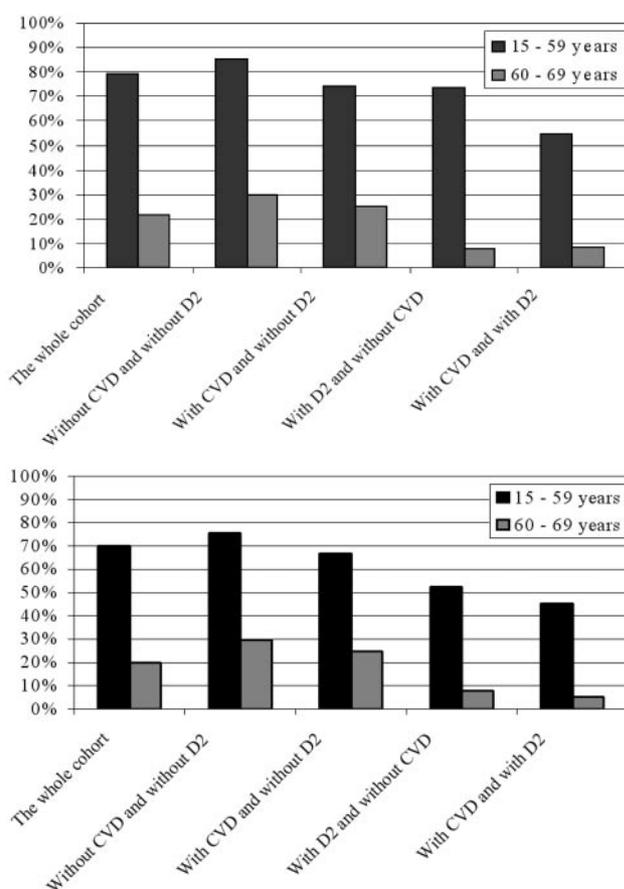


Fig. 2. (Top) Rates of PTE by age categories, according to CVD and D2 (360 patients, age <70 years). (Bottom) Rates of WLR by age categories, according to CVD and D2 (360 patients, age <70 years).

event, no diagnosed neoplasm and no deaths during the year after the first RRT. The rates for such patients were, respectively, in the 15–59 year group, in the 60–69 year group and in patients older than 70 years as follows: 6.4% (3/47 patients without PTE), 17.0% (18/106) ($P = 0.07$ in comparison with the 15–59 year group) and 14.8% (28/189) ($P = 0.12$ in comparison with the 15–59 year group). In the 153 patients younger than 70 years who had no PTE, these rates were higher in patients with D2 than in patients without D2: 18.0% (11/61) vs 10.9% (10/92) ($P = 0.21$; analysis performed only in patients younger than 70 years).

Registration on the renal transplantation waiting list (univariate analysis)

Characteristics of registered patients vs non-registered patients and non-adjusted relative chance of being registered, by patient characteristics and co-morbidities, are shown in Table 2. In univariate analysis, factors associated with a low likelihood of registration were: age ≥ 60 years, D2, all cardiovascular co-morbidities, rapidly progressive ESRD, diabetic nephropathy, renal-vascular disease, neoplasm, alcohol addiction and in-centre haemodialysis as the RRT modality. Polycystic kidneys and malformative uropathy as original nephropathies, type 1 diabetes and urologic diseases (cancer excepted) as co-morbid conditions were associated with high rates of registration.

Registration on the renal transplantation waiting list (multivariate analysis)

Relative risks and 95% confidence intervals for the Cox regression testing of independent co-variables that influenced wait-listing after the first RRT are shown in Table 3. After adjustment for patient characteristics and co-morbid conditions, fewer elderly and D2 patients were registered on the renal transplantation waiting list than young patients and those without D2. A non-linear effect of patient age on wait-listing was observed with a non-proportional decrease in the likelihood of being registered when the age category increased. Other variables having independent and significant effects on the relative risk of being wait-listed were rapidly progressive ESRD, CVD, history of malignancy and psychosis. No significant effect was detected for other characteristics such as year of the first RRT, nephrology centre, gender, country of birth and late referral.

Discussion

Age ≥ 60 years and D2 are associated with poor rates of PTE and WLR. Analysing the PTE process and WLR process showed that patients were evaluated differently.

Table 2. Characteristics of registered and non-registered patients and non-adjusted relative risks (NA RR) of being registered—by patient characteristics and co-morbidities (360 patients, age < 70 years)

	Registered (<i>n</i> = 185)	Non-registered (<i>n</i> = 175)	NA RR and 95% CI	<i>P</i>
Age at ESRD: mean ± SD (years)	45.8 ± 13.5	57.9 ± 12.3		< 0.001
Median age at ESRD (years)	47.3	62.3		
Age categories (number, %)				
15–49 years	104, 56.2%	37, 21.1%	1	–
50–59 years ^a	54, 29.2%	32, 18.3%	0.85, 0.70–1.03	NS
60–64 years ^a	20, 10.8%	44, 25.2%	0.42, 0.29–0.62	< 0.001
65–69 years ^a	7, 3.8%	62, 35.4%	0.14, 0.07–0.28	< 0.001
Men	113, 61.1%	120, 68.6%	0.85, 0.70–1.05	NS
Born in France	137, 74.0%	132, 75.4%	0.97, 0.77–1.21	NS
Rapidly progressive ESRD (< 6 months)	7, 3.8%	19, 10.9%	0.51, 0.27–0.96	< 0.01
Late referral patients (< 6 months)	28, 15.1%	40, 22.8%	0.77, 0.57–1.04	NS
Original nephropathy (number, %)				
Diabetic nephropathy ^b	26, 14.1%	52, 29.7%	0.59, 0.41–0.84	< 0.01
Renal-vascular disease ^b	17, 9.2%	35, 20.0%	0.58, 0.37–0.88	< 0.01
Primary and secondary glomerulonephritis ^c	50, 27.0%	38, 21.7%	1	–
Polycystic kidneys ^b	24, 13.0%	4, 2.3%	1.5, 1.19–1.91	< 0.01
Chronic tubulo-interstitial nephritis ^b	16, 8.6%	15, 8.6%	0.91, 0.62–1.34	NS
Malformative uropathy ^b	26, 14.1%	8, 4.6%	1.35, 1.04–1.75	< 0.01
Other ^b	13, 7.0%	10, 5.7%	0.99, 0.66–1.49	NS
Unknown ^b	13, 7.0%	13, 7.4%	0.88, 0.57–1.35	NS
Co-morbidity at the first RRT (number, %)				
Type 1 diabetes	14, 7.6%	3, 1.7%	1.65, 1.29–2.11	< 0.01
D2	22, 11.9%	69, 39.4%	0.40, 0.27–0.58	< 0.001
Arterial hypertension	145, 78.4%	135, 77.1%	1.04, 0.82–1.32	NS
CVD ^d	45, 24.3%	85, 48.6%	0.50, 0.37–0.67	< 0.001
Carotid vascular disease	1, 0.05%	14, 8.0%	0.07, 0.02–0.83	< 0.001
Peripheral vascular disease	16, 8.6%	36, 20.6%	0.56, 0.37–0.85	< 0.01
Coronary artery disease	11, 5.9%	40, 22.9%	0.38, 0.22–0.65	< 0.001
Congestive heart failure	12, 6.5%	32, 18.3%	0.50, 0.30–0.82	< 0.001
Cerebrovascular accident	7, 3.8%	19, 10.9%	0.50, 0.27–0.96	< 0.01
Malignancy (history ≤ 5 years)	1, 0.05%	15, 9.1%	0.12, 0.02–0.78	< 0.001
Malignancy (history > 5 years)	6, 3.2%	6, 3.4%	0.97, 0.55–1.72	NS
Chronic bacterial infection	1, 0.05%	4, 2.3%	0.39, 0.07–2.23	NS
Alcohol addiction	13, 7.0%	24, 13.7%	0.66, 0.42–0.98	< 0.05
HBV infection	5, 2.7%	5, 2.9%	0.97, 0.52–1.82	NS
HCV infection	5, 2.7%	7, 4.0%	0.80, 0.41–1.58	NS
Hepatic failure	8, 4.3%	12, 6.9%	0.77, 0.44–1.33	NS
HIV infection	0, 0.0%	2, 1.1%	–	–
Urologic disease (cancer excepted)	36, 19.5%	18, 10.3%	1.37, 1.10–1.71	< 0.05
Vasculitis and related-diseases	7, 3.8%	11, 6.3%	0.75, 0.41–1.34	NS
Psychosis	1, 0.05%	7, 4.0%	0.24, 0.04–0.96	< 0.05
RRT 3 months after the first RRT (number, %)				
Out-centre haemodialysis	62, 33.5%	25, 14.3%	1	–
Centre haemodialysis ^e	76, 41.1%	123, 70.3%	0.53, 0.43–0.67	< 0.001 ^f
Peritoneal dialysis ^e	26, 14.0%	27, 15.4%	0.69, 0.51–0.94	< 0.01 ^f
Pre-emptive transplantation	21, 11.4%	0, 0.0%	–	–

^aNA RR calculated in comparison with the 15–49 year group.

^bNA RR calculated in comparison with the glomerulonephritis group.

^cDiabetic nephropathy was excluded from secondary glomerulonephritis.

^dHypertension excepted.

^eNA RR calculated in comparison with out-centre haemodialysis group.

^fComparison without pre-emptive transplantation.

PTE, as defined in this study, was a process leading to a low rate of exclusion from renal transplantation (~10% of the patients beginning PTE).

Patients older than 60 years were less frequently evaluated for renal transplantation, but the rate of exclusion resulting from PTE and the mean duration of PTE were not different from those in younger patients. PTE seemed to have been performed in only pre-selected elderly patients with a low rate of exclusion

(< 7%). The percentages of patients without obvious reasons for not being taken through PTE were twice as high in elderly patients than in young ones.

Patients with D2 were highly excluded at all stages of the selection process for registration on the renal transplantation waiting list. They were less frequently considered for PTE, more frequently excluded after PTE, with a longer PTE duration, and then less likely to be registered on the renal transplantation waiting list

Table 3. aRR of being wait-listed for renal transplantation after the first RRT. Cox regression analysis with all variables^a (306 patients^b, age < 70 years)

	aRR	95% CI	P
1995 (year of the first RRT)	1		
1996 (year of the first RRT)	0.73	0.44–1.20	0.21
1997 (year of the first RRT)	1.16	0.69–1.96	0.57
1998 (year of the first RRT)	0.59	0.32–1.08	0.09
Saint Etienne	1		
Grenoble	0.95	0.56–1.61	0.84
Lyon Sud	1.15	0.73–1.80	0.54
0–49 years	1		
50–59 years	0.95	0.59–1.53	0.83
60–64 years	0.41	0.23–0.73	0.0022
65–69 years	0.07	0.03–0.20	< 0.0001
<i>Female</i>	1.19	0.78–1.80	0.42
Born outside France	1.05	0.52–1.78	0.63
Rapidly progressive ESRD	0.21	0.08–0.55	0.0014
Late referral (< 6 months)	0.87	0.50–1.46	0.57
Type 1 diabetes	1.24	0.57–2.70	0.58
D2	0.32	0.18–0.56	< 0.0001
CVD ^c	0.59	0.36–0.94	0.029
Malignancy	0.13	0.04–0.46	0.002
Chronic bacterial infection	0.20	0.03–1.55	0.12
Alcohol addiction	0.42	0.17–1.02	0.056
HBV infection	0.98	0.27–3.54	0.98
HCV infection	0.52	0.17–1.57	0.25
Hepatic failure	1.19	0.57–2.48	0.64
Urologic disease (cancer excepted)	0.82	0.49–1.40	0.48
Vasculitis and related disease	0.47	0.18–1.24	0.13
Psychosis	0.05	0.01–0.35	0.003

^aNephropathy and RRT modality were not included in the model because of interactions between nephropathy and co-morbidity and between age and RRT modality.

^bPatients older than 70 years and HIV infected patients were not included because none of them were wait-listed.

^cHypertension excepted.

than patients without D2. In patients with D2, the diagnosis of CVD was the main reason for exclusion from transplantation after PTE. Cardiovascular investigations needed in patients with D2 [18–20], such as invasive angiography or coronarography, may explain the longer PTE. Among patients without apparent reasons for exclusion from PTE, patients with D2 were twice as likely to be excluded than patients without.

Moreover, because the process of selection for renal transplantation starts before PTE, the combination of age \geq 60 years and D2 seemed to be the most important reason for exclusion from renal transplantation before any PTE (Figure 2 top). Elderly patients with D2 were significantly less likely to be evaluated than elderly patients without D2. CVD seemed to have no significant effect on the decision to begin PTE in the elderly. This suggests that age and D2 were thought by clinicians to be limiting factors for renal transplantation, independently of other co-morbidities. Unfortunately, the reasons for patients being excluded from renal transplantation before any PTE—for example patient's choice—were documented in < 50% of medical records, and those data were not analysed here.

Advanced age, D2 and CVD are linked characteristics [15–17] and confounders in an analysis of factors influencing renal transplantation wait-listing. Multivariate analysis confirmed that old age and D2 have independent and significant effects on the likelihood of being registered on a renal transplantation waiting list. With equal co-morbidities, elderly patients and patients with D2 had a lower probability of being wait-listed than young patients and patients without D2.

Several other characteristics decreased the likelihood of being registered on the renal transplantation waiting list—such as rapidly progressive ESRD, probably because of a high 1-year death rate. Other significant factors were the classic relative or absolute medical contraindications of renal transplantation [18–20]: CVD, history of malignancy and psychosis.

In univariate analysis, type 1 diabetes was associated with a high rate of WLR: 14 of 17 patients in this cohort (82.3%). Those data are comparable with USRDS data [15]. This high rate could be explained by the registration of six of our patients on the kidney–pancreas transplantation waiting list and their age at the first RRT (mean age: 40.6 \pm 10.1 years). The lack of statistical power and adjustment for age may explain why this characteristic was not a significant factor in multivariate analysis.

No statistical association was noted in this study between registration and gender or country of birth. Previous American studies have shown that females, Native Americans, African-Americans and Asian patients had a lower probability of receiving a renal transplant than males and whites [10–15]. National health care systems may explain the differences of data between France and USA.

Late referral was not a factor influencing the decision to wait-list a patient, after adjustment for patient characteristics and co-morbidities—if, in case of late referral, the patient's characteristics and co-morbid conditions allowed wait-listing.

No difference in access to the renal transplantation waiting list was detected between the three nephrology units studied. These units are all in university hospitals where both dialysis and transplantation are performed and where the interest and the educational level of physicians in renal transplantation are widespread and high.

Although advanced age and D2 are not considered as contraindications for renal transplantation [1–5,7–8], we found that these conditions have influenced adversely the likelihood of being registered on renal transplant waiting list. In both conditions, renal transplantation is beneficial, with an increased survival and quality of life compared with dialysis [1–6]; but some studies have shown that because of higher rates of morbidity and mortality the prognosis of renal transplantation was poorer in those groups than in younger patients and in patients without D2 [1–4]. As a result, the collective benefit of renal transplantation might decrease when the elderly or patients with D2 are transplanted leading physicians to allocate kidneys to other patients given organ shortage. This utilitarian

approach to kidney transplantation may explain our results, but it has to be discussed in view of actual epidemiological data on ESRD. In Western countries > 50% of incident ESRD patients are older than 60 years (59% in our cohort) [15,17]. The incidence of patients with D2 in the ESRD population has increased in the last 20 years—now over 25% in Europe [16] (28.8% in this 1995–1998 university hospitals cohort) and > 40% in USA [15]. A recent medico-economical study by Jassal *et al.* [4] showed that, compared with dialysis, the cost-effectiveness of cadaveric renal transplantation declines as age increases over 65 years and with prolonged waiting times in dialysis. Elderly patients may benefit if transplanted after a short time awaiting and with organs from living donors. To our knowledge, such a study is not available for patients with D2. When matched with respect to the year of transplantation, sex, age, immunological parameters and duration of graft cold-ischaemia, Boucek *et al.* [5] showed that transplantation outcomes were not different in highly selected patients with D2 compared with patients without D2.

Thus, in those patients, prognostic factors of renal transplantation have to be better analysed. The criteria for the selection of high-risk recipients should be discussed in the community of nephrology-transplantation physicians, in order to respect both individual and collective benefits, to improve equity and effectiveness of recipient selection and access to renal transplantation, to offer information to the elderly and patients with D2 regarding results of transplantation and, finally, to improve the cost-effectiveness of renal transplantation.

Acknowledgements. We acknowledge the contributions of: R. Ecochard, C. Pascal, J. P. Claveranne, D. Cordonnier, M. Maurizi-Balzan, J. F. Cantin, M. Padilla, E. Alamartine, C. Broyet, L. Azzouz, C. Deprele, R. Cahen, P. Trolliet, H. Maiza and X. Moreau-Gaudry; also of G. David, F. Icci and Z. Naimi for their assistance in preparing the manuscript. This study was supported by a grant from the Société de Néphrologie and Baxter SA and by a grant from the Société Francophone de Transplantation and Fujizawa SA.

Conflict of interest statement. None declared.

References

1. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL *et al.* Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Eng J Med* 1999; 341: 1725–1730
2. Johnson DW, Herzig K, Purdie D. A comparison of the effects of dialysis and renal transplantation on the survival of older uremic patients. *Transplantation* 2000; 69: 794–799
3. Luft V, Kliem V, Tusch G. Renal transplantation in older adults: is graft survival affected by age? A case control Study. *Transplantation* 2000; 69: 790–794
4. Jassal SV, Krahn MD, Naglie G *et al.* Kidney transplantation in the elderly: a decision analysis. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 187–196
5. Boucek P, Saudek F, Pokorna E *et al.* Kidney transplantation in type 2 diabetic patients: a comparison with matched non-diabetic subjects. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1678–1683
6. Laupacis A, Keown P, Pus N *et al.* A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. *Kidney Int* 1996; 50: 235–242
7. Etablissement français des greffes: Rapport d'activité 2001 et Bilan des activités de prélèvement et de greffe en France. Paris, France, 2002
8. Fritsche L, Vanrenterghem Y, Nrdal KP *et al.* Practice variations in the evaluation of adult candidates for cadaveric kidney transplantation. A survey of the European transplant centers. *Transplantation* 2000; 70: 1492–1497
9. Ramos EL, Kasise BL, Alexander SR *et al.* The evaluation of candidates for renal transplantation. The current practice of U.S. transplant centers. *Transplantation* 1994; 57: 490–497
10. Alexander GC, Sehgal AR. Why hemodialysis patients fail to complete the transplantation process. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 321–328
11. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL *et al.* Differences in access to cadaveric renal transplantation in the United States. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 1025–1033
12. Epstein AM, Ayanian JZ, Keogh JH *et al.* Racial disparities in access to renal transplantation. Clinically appropriate or due to underuse or overuse? *N Eng J Med* 2000; 343: 1537–1544
13. Schaubel DE, Stewart DE, Morrison HI *et al.* Sex inequality in kidney transplantation rates. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2349–2354
14. Kasiske BL, London W, Ellison MD. Race and socio-economic factors influencing early placement on the kidney transplant waiting list. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 2142–2147
15. United States Renal Data System: USRDS 2001 annual data report. National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease. Bethesda, MD, April 2002. Available at www.usrds.org
16. Ritz E, Rychlik I, Locatelli F, Halimi S. End-stage renal failure in type 2 diabetes: a medical catastrophe of worldwide dimensions. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 795–808
17. Jungers P, Choukroun G, Robino C *et al.* Epidemiology of end-stage renal disease in the Ile-de-France area: a prospective study in 1998. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 2000–2006
18. Steinman TI, Becker BN, Frost AE *et al.* Guidelines for the referral and management of patient eligible for solid organ transplantation. *Transplantation* 2001; 71: 1189–1204
19. Miller L, Kasiske BL, Gaston R *et al.* Consensus conference on standardized listing criteria for renal transplant candidates. *Transplantation* 1998; 66: 962–967
20. Berthoux F. Section I: evaluation, selection and preparation of the potential transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 [Suppl 7]: S3–S38

Received for publication: 31.12.02

Accepted in revised form: 16.7.03

IMPACT OF FIRST DIALYSIS MODALITY ON OUTCOME OF PATIENTS CONTRAINDICATED FOR KIDNEY TRANSPLANT

Luc Frimat,^{1,2} Pierre-Yves Durand,¹ Carole Loos–Ayav,² Emmanuel Villar,³
Victor Panescu,¹ Serge Briançon,² and Michèle Kessler¹

*Department of Nephrology¹ and Department of Epidemiology,² University Hospital of Nancy;
Department of Nephrology,³ University Hospital of Lyon Sud, France*

◆ **Background:** We compared, in patients contraindicated for kidney transplant, outcomes between those patients who were only on hemodialysis (HD) and those who were given peritoneal dialysis (PD) as first renal replacement therapy (RRT).

◆ **Design:** Prospective, population-based cohort study of incident cases of end-stage renal disease between June 1997 and June 1999.

◆ **Setting:** A network of dialysis care: NEPHROLOR, that is, all the renal units in Lorraine, one of the 22 French administrative regions (population over 2.3 million people).

◆ **Participants:** 387 patients were contraindicated for kidney transplant during the first 2 years of RRT: 284 were on HD, 103 on PD. Mean age was 67.6 ± 11.3 years for HD patients and 70.8 ± 11.4 years for PD patients ($p = 0.015$).

◆ **Main Outcome Measures:** Mortality until June 2003, hospitalization over the 2 first years of RRT, and Kidney Disease and Quality of Life Short Form (KDQOL-SF) 6 and 12 months after initiation of RRT.

◆ **Results:** HD patients were more likely to die from cardiac or cerebrovascular causes, PD from cachexia or withdrawal from dialysis. Whatever mode of RRT, the unadjusted 2-year and 5-year survival rates were similar ($p = 0.98$). The rate of total duration of hospital stay per month of RRT was similar in HD and PD groups: 2.7 ± 4.5 and 2.9 ± 4.2 days respectively ($p = 0.7$). PD was associated with better quality of life than HD. The dimensions Role limitation due to emotional function, Burden of kidney disease, and Role limitation due to physical function ranked first, second, and third for PD.

◆ **Conclusion:** In Lorraine, end-stage renal disease patients who were given PD as first-line RRT had no excess of death risk or hospitalizations, and better quality of life the first year of RRT.

KEY WORDS: Hemodialysis; hospitalization; mortality; health-related quality of life.

ORIGINAL ARTICLE

Prediction of relapse by day 100 *BCR-ABL* quantification after allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia

V Asnafi^{1,2,7}, M-T Rubio^{3,7}, E Delabesse^{1,2}, E Villar⁴, F Davi⁵, G Damaj⁶, I Hirsch³, N Dhédin⁷, JP Vernant⁷, B Varet³, A Buzyn³ and E Macintyre^{1,2}

¹Laboratoire d'Hématologie, AP-HP Necker, Paris, France; ²INSERM EMI02.10, AP-HP Necker, Paris, France; ³Service d'Hématologie Adultes, AP-HP Necker, Paris, France; ⁴Service de Néphrologie and Laboratoire de Biostatistiques, Centre Hospitalier Lyon-Sud, Lyon, France; ⁵Laboratoire d'Hématologie, AP-HP La Pitié-Salpêtrière, Paris, France; ⁶Service d'Oncologie et Hématologie, Hôpital d'Amiens, Paris, France and ⁷Service d'Hématologie, AP-HP La Pitié-Salpêtrière, Paris, France

Chronic myeloid leukemia (CML) relapse after allogeneic stem cell transplantation (SCT) is a relatively frequent situation, which is correlated to disease status, time from diagnosis to transplant and T-cell depletion. We evaluated the potential for early minimal residual disease (MRD) *BCR-ABL* quantification to predict relapse of CML patients receiving allogeneic SCT. Minimal residual disease was analyzed by real-time quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RQ-PCR) at day 100 (d100) in 38 patients with >1 year follow-up after conventional non-T-cell-depleted SCT. Normal *ABL* control values from 1724 follow-up blood samples were used to define an RQ-PCR amplifiability index and the limits of reliable use of *BCR-ABL* ratios. We then compared the 14 patients with a high-level d100 *BCR-ABL/ABL* ratio ($\geq 10^{-4}$) to that of the 24 patients with a negative/low-level ratio ($< 10^{-4}$). Despite being comparable for all classical parameters, the incidence of relapse was significantly higher in the high MRD group (11/14 (79%)) compared to that of the low/negative MRD group (7/24 (29%)) ($P=0.009$), with d100 MRD values representing an independent risk factor of relapse and disease-free survival, but not of overall survival, in multivariate analysis. These data should facilitate risk-adapted post-transplant immunosuppression and/or tyrosine kinase inhibitor therapy based on an early evaluation of MRD.

Leukemia advance online publication, 16 March 2006;
doi:10.1038/sj.leu.2404170

Keywords: CML; *BCR-ABL*; residual disease; allogeneic SCT; RQ-PCR normalization

Introduction

Until recently, allogeneic stem cell transplantation (SCT) was considered to be the only curative treatment for patients with chronic myeloid leukemia (CML).^{1–3} However, relapse, observed in 20–60% of patients, remains a major adverse outcome after SCT.^{4–6} Early recognition of relapse at the molecular level may provide a window for therapeutic intervention when residual disease remains at low levels. Several studies have investigated whether there was a correlation between relapse risk and molecular *BCR-ABL* detection after SCT.^{7–13} Most used qualitative polymerase chain reaction (PCR), leading to conflicting results.^{7–13} It has, however, been suggested that a single

positive qualitative PCR for *BCR-ABL* after SCT was associated with an increased risk of relapse.¹⁴ More recently, Olavarria *et al.* have suggested that early (3–5 months) detection of *BCR-ABL* transcripts by real-time quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RQ-PCR) was associated with an increased risk of relapse in CML patients following standard allogeneic SCT, whereas Lange *et al.*¹⁶ have shown that slow reduction of RQ-PCR for *BCR-ABL* after allogeneic SCT with non-myeloablative conditioning was also associated with a higher relapse risk. Although evaluation of *BCR-ABL* kinetics is useful in individual patient management, a uniform cutoff is necessary for therapeutic stratification within prospective studies. This requires the identification of a reproducible method for the expression of *BCR-ABL* levels, particularly within multicenter trials.

Real-time quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction is a rapid and sensitive method for quantification of target genes, including at minimal residual disease (MRD) levels, but consensus regarding optimal expression of normalized results has not yet been fully achieved. Raw data need to be normalized for RNA/cDNA quantity and quality and for the efficiency of reverse transcription (RT) (the 'amplifiability') by quantitation of an internal housekeeping gene control from the same cDNA.^{17–19} Results then need to be expressed relative to a calibrator. Real-time quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction can only be considered to be quantitative when the MRD level is within the reproducible range of the standard curve and when cDNA 'amplifiability', reflected by the cycle threshold (C_t) value of the control gene, is within acceptable limits, as excessive correction leads to erroneous results, particularly at levels of MRD below 10^{-2} . Consensus regarding the limits of correction for a given housekeeping gene is also desirable. The use of different control genes and/or different forms of data expression makes it difficult to compare data between studies. The European against Cancer (EAC) framework, after testing 14 potential control genes, concluded that the *ABL* gene represented an appropriate choice.²⁰ *ABL* levels do, however, vary between different cell types, including in leukemic blasts and cell lines and between laboratories, when this depends mainly on variable retrotranscription efficiency.

In the present study, we have tested the pertinence of *ABL* normalization on a series of 38 CML patients allografted in chronic or accelerated phase, whose MRD was analyzed by a standardized RQ-PCR technique validated by the EAC network. We show that *ABL* represents a valid housekeeping gene for normalization in CML and have identified the acceptable limits of such normalization, thus contributing to improved inter-center reproducibility. We demonstrate that *BCR-ABL/ABL*

Correspondence: Professor E Macintyre, Laboratoire d'Hématologie, Tour Pasteur, Hôpital Necker, 149-161, rue de Sèvres, 75743 Paris cedex 15, France.

E-mail: elizabeth.macintyre@nck.ap-hop-paris.fr

⁷These authors contributed equally to this work.

Received 3 January 2006; accepted 24 January 2006

ratios at one early time point, 100 days after SCT (d100), is a strong independent predictive factor for relapse, thus allowing early therapeutic adjustment in allografted CML patients.

Patients and methods

Patient population

Between 1992 and 2002, 38 CML patients allografted in two Paris hospitals were selected for study according to the following criteria: CML allografted in chronic or accelerated phase; minimum of 12 months survival after SCT and RNA available around d100 (range 82–118 days) after SCT.

Clinical characteristics for these patients are summarized in Table 1. Median ages at diagnosis and at transplant were, respectively, 35.9 years (17–57) and 37 years (18–58). Median interval from diagnosis to transplant was 21 months (3.1–154.3). At the time of transplant, 34 patients (89.5%) were in chronic phase and four in accelerated phase. Most patients (36/38)

received a conventional conditioning regimen (busulfan (BU)/cyclophosphamide (CY) or total body irradiation (TBI)/CY) and two received a non-myeloablative conditioning regimen (fludarabine, 6 Gy TBI and antithymocyte globulin) because of co-morbidities. Twenty-nine patients (76%) received related donor grafts and nine (24%) human leukocyte antigen (HLA)-matched unrelated donor grafts. Thirty-two patients (84%) received unmanipulated bone marrow (BM), four (11%) unmanipulated mobilized peripheral blood (PB) grafts and two (5%) received CD34⁺ selected PB blood mobilized stem cells. Prevention of graft-versus-host disease (GVHD) was based on cyclosporine and methotrexate, with the exception of the two patients who were transplanted with selected CD34⁺ PBSC, who received no methotrexate.

Clinical samples and RNA/cDNA preparation

Mononuclear cells were isolated by Ficoll-Hypaque density-gradient sedimentation from PB and/or BM aspirates. Cells were

Table 1 Clinical, biological and relapse characteristics of CML patients according to the results of RQ-PCR for *BCR-ABL* (MRD) measured on d100 after allogeneic SCT

n	All 38	Low/negative MRD 24	High MRD 14	P-value
Sex				
Male	23 (61%)	13 (57%)	10 (67%)	0.48 ^a
Female	15 (39%)	11 (43%)	4 (33%)	
Age at diagnosis	35.9 (17–57)	36.1 (17–52)	35.6 (20–57)	0.88 ^b
Age at SCT	37 (18–58)	37 (18–53)	38 (23–58)	1 ^b
Interval from diagnosis to SCT (months)	21 (3.1–154.3)	16 (3.1–47.7)	29 (4.4–154.3)	0.216 ^b
Disease status at SCT				
Chronic phase	34 (90%)	21 (91%)	13 (87%)	1 ^c
Accelerated phase	4 (10%)	3 (9%)	1 (13%)	
Conditioning regimen				
Myeloablative	39 (95%)	23	13	1 ^c
Non-myeloablative	2 (5%)	1	1	
Type of donor				
Genoidentical	29 (76%)	16 (65%)	13 (93%)	0.11 ^c
Phenoidentical	9 (24%)	8 (35%)	1 (7%)	
Type of graft				
Unmanipulated BM	32 (84%)	20 (82%)	12 (87%)	0.51 ^c
Unmanipulated PBSC	4 (11%)	2 (9%)	2 (13%)	
CD34+ selected PBSC	2 (5%)	2 (9%)	0	
Acute GVHD				
0–I	16 (42%)	10 (39%)	6 (47%)	1 ^c
II	18 (47%)	11 (48%)	7 (47%)	
III–IV	4 (11%)	3 (13%)	1 (6%)	
Chronic GVHD				
Absence	16 (42%)	12 (52%)	4 (27%)	0.32 ^c
Limited	11 (29%)	7 (26%)	4 (33%)	
Extensive	11 (29%)	5 (22%)	6 (40%)	
Relapse				
Frequency	18 (44%)	7 (29%)	11 (79%)	0.009 ^a
Time after SCT (months)	26.8 (4.4–61.7)	32.6 (17.3–61.6)	23.1 (4.4–61.7)	0.27 ^b
DLI for relapse	13 (72%)	7 (100%)	6 (55%)	0.48 ^c

BM = bone marrow; CML = chronic myeloid leukemia; DLI = donor lymphocyte infusion; GVHD = graft-versus-host disease; MRD = minimal residual disease; RQ-PCR = real-time quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction; SCT = stem cell transplantation; PBSC = peripheral blood stem cells.

Comparison between low and high MRD level groups.

^a χ^2 test.

^bStudent's *t*-test.

^cFisher's exact test.

either frozen using standard techniques for later RNA extraction or used directly to prepare RNA as described previously.²¹ ComplementaryDNA was prepared using EAC criteria from 1 μ g RNA as described.^{20,22} C_t values of samples were determined using a fixed fluorescence threshold of 0.1 for a 7700 real-time PCR machine (AppliedBiosystems, Foster City, CA, USA).

Molecular monitoring

All samples (BM or PBL) were analyzed in duplicate by RQ-PCR on an ABI 7700 (AppliedBiosystems, Foster City, CA, USA) using the EAC M-BCR-ABL set.²² Divergent data were confirmed by a novel duplicate assay. Two non-template control and two non-amplifiable control were added to each assay. The threshold was fixed at 0.2.

Data expression

Two simultaneous BCR-ABL quantification methods were evaluated, either relative to a K562 cell line dilution series or a BCR-ABL/ABL ratio. K562 dilution series were established from 10^{-1} to 10^{-6} serial dilutions of BCR-ABL b3-a2-positive K562 cell line RNA from into a BCR-ABL-negative cell line RNA (U937). The 10^{-5} dilution of K562 corresponds to approximately 10 copies of BCR-ABL plasmid (data not shown). Reproducible sensitivity was at the 10^{-5} K562 dilution point (10 copies of BCR-ABL plasmid). BCR-ABL to ABL ratios were calculated using the difference of C_t values of ABL and BCR-ABL using a threshold of 0.1 by the following formula: $BCR - ABL/ABL = (1 + \text{PCR yield})^{(C_{ABL} - C_{BCR-ABL})}$. BCR-ABL and ABL PCR yields were evaluated by the slope of the dilution series and demonstrated the same range of efficiency, of approximately 100% (data not shown). Consequently, the formula can be simplified to: $BCR - ABL/ABL = 2^{(C_{ABL} - C_{BCR-ABL})}$.

Relapse definition

Molecular relapse was defined by increasing BCR-ABL/ABL ratios at three consecutive evaluations over a period of at least 2 months or BCR-ABL/ABL ratios above 10^{-3} at two consecutive evaluations.

Statistical analysis

ABL expression comparisons were performed using a Mann-Whitney non-parametric test. The Student *t*-test, the χ^2 test or the Fisher exact test were employed to compare the distribution of clinical characteristics between groups when appropriate. Overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) were calculated according to Kaplan-Meier method.²³ Survival curves were compared by the log-rank test.²⁴ In multivariate analysis, a Cox proportional hazards model²⁵ was used to identify patients' characteristics that have independent effects on the probability of relapse and to quantify their size effects. Survival curves were analyzed using Prism software (GraphPad Software Inc., San Diego, CA). Statistical analyses were performed with S-PLUS 6.0 Software Professional Release 2 (Insightful Corp., Nanterre, FR).

Results

ABL expression in CML samples

The use of ABL for BCR-ABL normalization is potentially limited by its inclusion in the fusion transcript. We decided to evaluate the usefulness of ABL quantification using the EAC set in CML.²⁰

We first analyzed the distribution of ABL C_t values in 1794 follow-up (1263 CML) PB samples (Figure 1a, class interval of 0.4 C_t). The ABL C_t distribution peak was centered at 25.8 and corresponded to a normal distribution with a standard deviation of 1.8. We therefore used a reference ABL C_t value of 25.8, which was similar to values reported by the EAC from 15 distinct

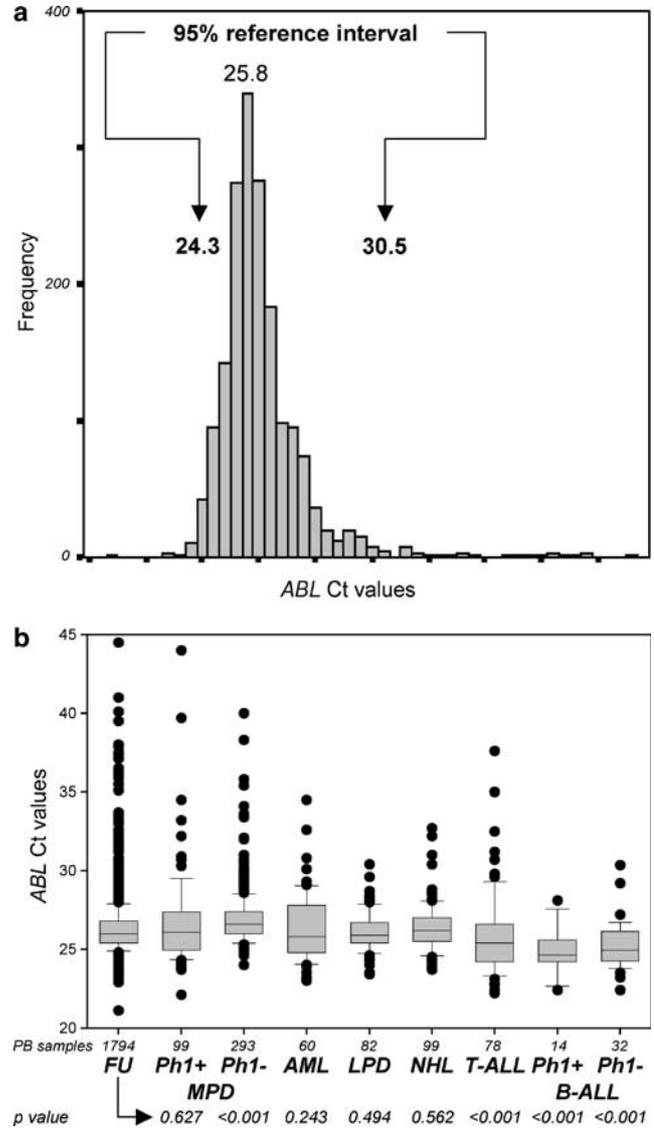


Figure 1 (a) Distribution of ABL C_t values for follow-up peripheral blood samples, with a 0.4 interval. Peak of distribution and 95% reference intervals are indicated. (b) Comparison of ABL expression in peripheral blood of follow-up to diagnostic samples. ABL C_t values are presented as a box-plot graph using a logarithmic scale. The boundary of the box closest to zero indicates the 25th percentile, a line within the box marks the median and the boundary of the box farthest from zero indicates the 75th percentile. Narrow horizontal bars above and below the box indicate the 90th and 10th percentiles. Outliers are indicated as dots. *P*-values of the results are indicated at the bottom using a Mann-Whitney *U*-test for an identical hypothesis. FU: follow-up; Ph1+ MPD: BCR-ABL-positive myeloproliferative disorders; Ph1- MPD: BCR-ABL-negative myeloproliferative disorders, AML: acute myeloid leukemias; LPD: lymphoproliferative disorders; NHL: non-Hodgkin's lymphomas; T-ALL: T-cell acute lymphoblastic leukemias; Ph1+ B-ALL: BCR-ABL-positive B-cell acute lymphoblastic leukemias; Ph1- B-ALL: BCR-ABL-negative B-cell acute lymphoblastic leukemias. The number of samples analyzed is indicated above each category.

laboratories (25.1 ± 1.1).²⁰ The 95% reference interval was defined between the 2.5 (24.3, 95% confidence interval (CI) 24.2–24.5) and 97.5 (30.5, 95% CI 29.9–31.6) centiles, to give a normal range of C_t 24.3–30.5.

We then compared PB follow-up values of *ABL* to different PB diagnostic samples for *BCR-ABL*-positive and -negative myeloproliferative disorders (MPD), *BCR-ABL*-positive and -negative B-cell acute lymphoblastic leukemias (ALL), lymphoproliferative disorders (LPD), T-cell ALL, acute myeloid leukemias and non-Hodgkin's lymphomas (Figure 1b). No significant differences were found between follow-up samples ($n=1794$) and *BCR-ABL*-positive MPD diagnosis samples ($n=99$; $P=0.627$ using a Mann–Whitney assay), showing that *ABL* is a relevant house-keeping gene at diagnosis and follow-up in CML. In contrast, significantly lower *ABL* values ($P<0.001$) were seen between follow-up samples and diagnostic T- and B-lineage acute lymphoblastic leukemias samples, *BCR-ABL*-positive B-ALL included.

cDNA and RNA quality index amplifiability index

The quality of a follow-up sample, which results from the quality of the cDNA and RNA and the efficiency of retrotranscription and amplification, should be defined in order to reflect the degree of correction and the limits of negativity. We calculated an 'amplifiability' index (AI) using the ΔC_t method and our reference value of *ABL*: $AI = 2^{(25.8 - C_{t,ABL \text{ sample}})}$. For instance, the AI of a sample with an *ABL* C_t of 29.1 would be 0.1 meaning that the amplifiability of the cDNA is one-tenth that of an optimal cDNA. All d100 samples were AI superior to 0.1 (C_t range 23.9–29).

Comparison of calibration relative to K562 and BCR-ABL/ABL ratios

Although a wide variety of methods of expression of *BCR-ABL* results have been used, there is increasing consensus for the use of *BCR-ABL* to *ABL* ratios. We compared results expressed relative to K562 cell line dilutions to a ratio of expression between *BCR-ABL* and *ABL* on 80 PB diagnostic samples and 891 PB MRD-positive follow-up samples with an *ABL* C_t lower than 30.5 (Figure 2). The Pearson correlation coefficients were 0.980 and 0.979, respectively, demonstrating the very high

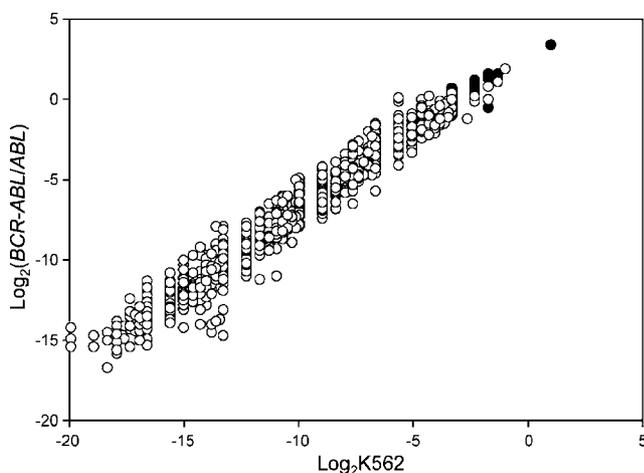


Figure 2 Correlation between calculation from the K562 cell line and *BCR-ABL/ABL* ratios. Closed circles: diagnostic samples; open circles: follow-up samples.

redundancy of these two methods, albeit in a single center setting. We decided to use *BCR-ABL/ABL* ratios as they can be calculated either from plasmid calibration or from ΔC_t , and are in keeping with current trends in international standardization.

BCR-ABL was considered to be quantifiable if the MRD assay was above the threshold of technical sensitivity (10^{-5} of K562 or 10 plasmid copies) and if AI values were higher than 0.04 (i.e. $\frac{1}{25}$ th, *ABL* $C_t < 30.5$ in our laboratory). Below this threshold, samples with detectable *BCR-ABL* transcripts were considered to be positive but not quantifiable, whereas those without detectable *BCR-ABL* transcripts were considered as un-interpretable and were excluded.

BCR-ABL RQ-PCR on d100 post-SCT

At d100 after allogeneic SCT, *BCR-ABL* was detectable by RQ-PCR in 19 of the 38 (50%) patients. Of the 19 d100 *BCR-ABL*-positive patients, five were below the threshold of 10^{-4} of *BCR-ABL/ABL* ratios, whereas 14 were above this threshold. Positivity above 10^{-4} was found at the same frequency in BM (6/18) and blood (8/20). Two groups of patients were identified, based on their d100 MRD level by RQ-PCR: low/negative MRD group ($< 10^{-4}$, $n=24$) and high MRD group ($\geq 10^{-4}$, $n=14$). Within the high MRD group, median MRD positivity was 7.7×10^{-4} (range: 10^{-4} to 1.2×10^{-3}). Amplifiability index values varied from 3.7 to 0.1 (*ABL* C_t 23.9–29).

Comparison of clinical and biological features between high and low/negative MRD groups

As shown in Table 1, the two groups were comparable in terms of sex distribution, age at diagnosis and at SCT and disease status at transplantation. Although the median interval from diagnosis to SCT was longer in the high MRD group, the difference was not statistically significant (median \pm s.d.: 29 ± 38 compared to 16 ± 10 months, $P=0.216$). There were no differences in conditioning regimen, type of graft or occurrence of acute and chronic GVHD between the two groups (Table 1).

d100 BCR-ABL/ABL ratio is an independent predictive factor of relapse risk and disease-free survival but not overall survival after allogeneic stem cell transplantation

At a median follow-up of 76.9 months after SCT (range 44.5–128.9 months), 18 of the 38 patients had undergone molecular relapse. The incidence of relapse was significantly higher in the high MRD group (11/14 (79%)) compared to that of the low/negative MRD group (7/24 (29%)) ($P=0.009$) (Table 1 and Figure 3a). Relapse was seen in 5/6 patients with MRD high d100 results in BM, which was not different from the 6/8 relapse rate in patients with MRD high positivity in PB. Median time from SCT to relapse was shorter in the high MRD group, but the difference was not statistically significant (Table 1, $P=0.27$). As shown in Figure 3b, the increased incidence of relapse in the high MRD level group was associated with a significantly shorter DFS compared to that of patients with low/negative MRD levels at d100 after SCT ($P=0.0006$).

Clinical features potentially associated with relapse were then analyzed in univariate and multivariate models (Table 2). The *BCR-ABL/ABL* ratio at d100 was the only significant predictive factor of relapse in both univariate and multivariate analysis. The relative risk of relapse in the high MRD group compared to the low/negative MRD group was of 4.2 (95% CI, 2.2–18.1,

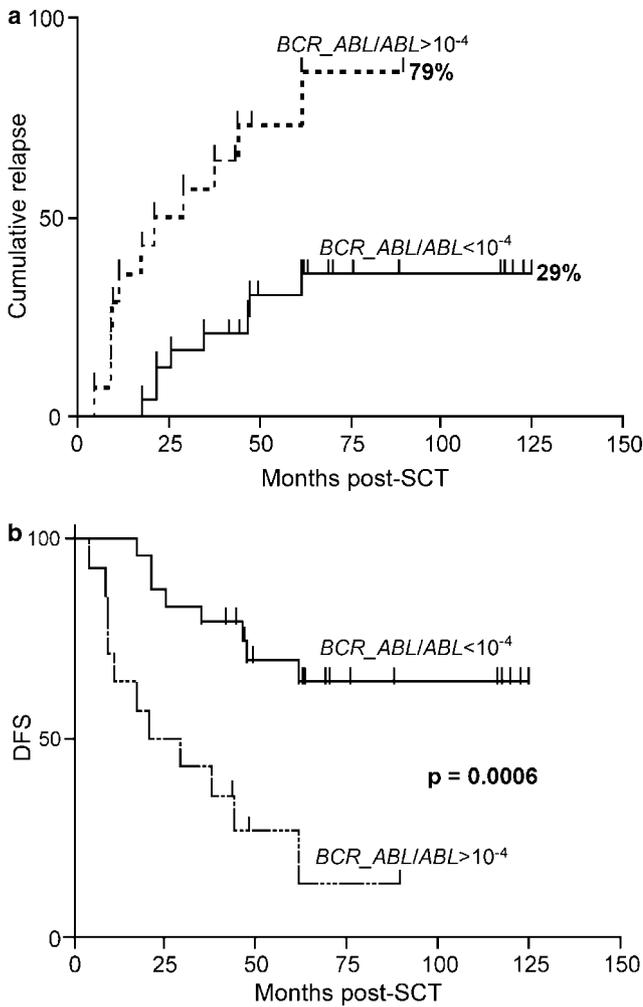


Figure 3 Probability of relapse and disease-free survival (DFS) for CML patients after allogeneic stem cell transplantation based on the results of d100 MRD. (a) The probability of relapse in the high MRD group (broken line) is compared to that of the low/negative MRD group (continuous line) ($P < 0.01$). (b) Probability of DFS in the same groups ($P = 0.0006$).

($P = 0.0006$) in univariate analysis and of 8.9 (95% CI, 2.5–31.6, $P = 0.0007$) in multivariate analysis.

After a median follow-up of 76.9 months post-SCT, five of the 38 patients (13%) had died, two (9%) in the low/negative MRD group and three (20%) in the high MDR group (not significant). It is noteworthy that the two patients who died in the low/negative MRD group did so from chronic GVHD with no evidence of relapse, whereas the three deaths in the high MRD group had relapsed.

Univariate analysis of clinical features potentially associated with overall survival (identical to those analyzed for relapse) revealed that the d100 MRD level was not a factor influencing overall survival (Table 3). Significant predictive factors of OS in this study were the occurrence of acute GVHD of grade ≥ 2 and the occurrence of chronic GVHD, in particular of extensive chronic GVHD (Table 3).

Discussion

Treatment of CML has considerably changed as the development of specific anti-BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors such as

Table 2 Univariate and multivariate analysis of clinical features potentially associated with relapse in CML patients following allogeneic SCT

Variable	Relative risk	95% CI	P-value
<i>Univariate model</i>			
Age at SCT > 40 years	1.2	0.48–3.15	0.67
Male sex	0.6	0.23–1.57	0.30
Accelerated phase	1.2	0.25–5.57	0.84
BM source of stem cells	1.3	0.35–4.88	0.69
Unrelated donor	0.6	0.21–1.71	0.34
Interval from diagnosis to SCT > 1 year	1.2	0.46–3.12	0.71
Occurrence of acute GVHD ≥ 2	0.6	0.23–1.56	0.30
Occurrence of acute GVHD ≥ 3	0.4	0.13–2.22	0.39
Occurrence of extensive chronic GVHD	1.1	0.39–3.23	0.84
d100 BCR-ABL/ABL > 10 ⁻⁴	4.2	2.19–18.14	0.0006
<i>Multivariate model</i>			
Age at SCT > 40 years	1.6	0.42–6.17	0.48
Male sex	0.4	0.08–1.62	0.18
Accelerated phase	0.7	0.08–6.38	0.76
BM source of stem cells	1.0	0.42–2.22	0.94
Unrelated donor	0.4	0.07–2.26	0.30
Interval from diagnosis to SCT > 1 year	2.0	0.49–7.65	0.34
Occurrence of acute GVHD = 2	0.7	0.34–1.64	0.46
Occurrence of acute GVHD ≥ 3	0.7	0.32–1.55	0.38
Occurrence of extensive chronic GVHD	1.2	0.30–5.20	0.77
d100 BCR-ABL/ABL > 10 ⁻⁴	8.9	2.52–31.6	0.0007

BM = bone marrow; CML = chronic myeloid leukemia; GVHD = graft-versus-host disease; SCT = stem cell transplantation.

Table 3 Univariate analysis of clinical features potentially associated with overall survival in CML patients following SCT

Variable	Relative risk	95% CI	P-value
Age at SCT > 40 years	2.1	0.36–12.6	0.41
Male sex	5.0	0.97–33.7	0.05
Accelerated phase	0	0.02–5.27	0.43
BM source of stem cells	1.9	0.29–36.5	0.33
Unrelated donor	3.3	0.51–62.6	0.16
Interval from diagnosis to SCT > 1 year	1.1	0.19–6.69	0.89
Occurrence of acute GVHD ≥ 2	5.4	1.06–36.1	0.04
Occurrence of acute GVHD ≥ 3	6.1	1.57–562.8	0.02
Occurrence of chronic GVHD	5.3	1.05–35.9	0.04
Occurrence of extensive chronic GVHD	10.7	2.0–102.4	0.008
d100 BCR-ABL/ABL > 10 ⁻⁴	2.7	0.47–18.26	0.25
Relapse	1.6	0.27–9.02	0.62
DLI	0.4	0.08–2.79	0.40

BM = bone marrow; CML = chronic myeloid leukemia; DLI = donor lymphocyte infusion; SCT = stem cell transplantation.

imatinib mesylate (Gleevec[®]).^{26–29} Despite this, allogeneic SCT remains the only proven curative treatment for CML^{1–3} and might be the only efficient alternative for patients who develop resistance to anti-tyrosine kinase therapy.^{30,31} Relapse is, however, frequent after allogeneic SCT (20–60%).^{4–6} Early detection of molecular relapse before clinical relapse might improve the outcome of these patients by allowing better control of the disease by the use of immunotherapy such as low doses of

donor lymphocyte infusion (DLI) or, in chemosensitive patients, by the use of tyrosine kinase inhibitors.

Correlation of *BCR-ABL* transcript levels with the risk of relapse give conflicting results.^{7–18} To our knowledge, the only two published quantitative studies showed that detectable *BCR-ABL* within the first 3–5 months following allogeneic SCT was associated with a higher relapse rate.^{15,18} None allowed the distinction of clear patient subgroups based on a *BCR-ABL* RQ-PCR level at one precise time point post-SCT. Our study confirms the results of the aforementioned quantitative series, but also shows that the result of d100 *BCR-ABL* RQ-PCR is the only significant factor predictive of relapse in both univariate and multivariate analyses when compared to classical predictive factors of relapse such as time from diagnosis to transplant, disease status at transplant and use of a T-cell-depleted graft.^{32–34} The absence of predictive value of these factors in our study is probably explained by the low number of patients, thus emphasizing the predictive power of d100 *BCR-ABL* MRD. We therefore suggest that d100 *BCR-ABL* RQ-PCR values above 10^{-4} should lead to closer molecular monitoring and early treatment of relapse by either low doses of DLI or tyrosine kinase inhibitors. Alternatively, d100 values could be used to randomize patients to 'prophylactic' DLI or use of DLI on confirmed molecular relapse, as defined above. It is to be noted that these data were generated from ficolled mononuclear cells of both blood and BM origin. The proportion of positive samples and of relapsing patients did not differ with the type of sample. As current recommendations are increasingly based on analysis of red cell-depleted un-ficolled samples, it will be important to determine whether such d100 samples have comparable prognostic significance.

Therapeutic stratification in multicenter studies based on a single time point implies reproducible uniform expression of results. There is increasing consensus for expression of *BCR-ABL* results as a *BCR-ABL* ratio, rather than relative to a cell line or plasmid standard curve. This avoids the limitations of expressing results relative to cell lines, which can vary between laboratories and which are not available for many RQ-PCR targets. The use of plasmid copy numbers for expression of individual patient values is unsatisfactory, as copy numbers vary between laboratories for a given target unless fully standardized, complicating interpretation of results. They also represent a contamination risk and their amplifiability reflects only the PCR step and not the efficacy of retrotranscription, when most RQ-PCR variability arises. Although we have demonstrated a very tight correlation between quantification relative to the K562 cell line and *BCR-ABL* ratios, it should be emphasized that this is in a single centre setting, and it is likely that *BCR-ABL* ratios will be easier to standardize in a multicenter setting than expression relative to either cell lines or plasmids. The reliability of *BCR-ABL/ABL* ratios is, however, dependent on the RNA quality, as excessive correction can lead to decreased reproducibility, particularly for low-level positivity around the 10^{-4} levels that are increasingly used for therapeutic stratification. It is also important that prescribing clinicians are aware of this. We therefore propose a simple application of *ABL* values (the amplifiability index or AI) as a method of expressing sample quality/amplifiability to prescribing clinicians, of identifying reasonable limits for correcting target quantification and for assessing inter-laboratory variability in Q-PCR and retrotranscription efficiency. The AI can easily be calculated within each diagnostic laboratory from the normal distribution of *ABL* values either for all samples or, after exclusion of diagnostic samples in order to avoid cases with low C_t *ABL* values, as demonstrated here. These are essentially restricted to ALL, when they are

significantly lower than both diverse follow-up and diagnostic CML values. We have set the limits for an acceptable AI at 0.04 ($\frac{1}{25}$ th of the median *ABL* value or $C_t < 30.5$ in our laboratory). It will be interesting to evaluate variability in AI range, both within laboratories using EAC standardized protocols, and those using different *ABL* amplification primers and RQ-PCR techniques.

Interestingly, although not statistically significant because of low numbers, only six of the 11 patients who relapsed in the high MRD group benefited from DLI compared to all seven of the relapsed patients in the low/negative MRD group. This was owing to more contraindications to DLI because of severe GVHD in the high MRD group. This observation reinforces the relevance of d100 MRD quantification in CML after allograft not only for the identification of patients at a higher risk of relapse but potentially also for those with a higher risk of resistance to immunotherapeutic intervention because of resistance and/or escape from CTL cytotoxicity.

Despite its high correlation with relapse, d100 MRD was not predictive of survival in this study. The high sensitivity of CML cells to immunointervention with DLI and/or to tyrosine kinase inhibitors probably explains the low mortality observed in our series; 2/24 (8.3%) and 3/14 (21.4%) in the low and high MRD groups, respectively, NS. All relapsing patients treated with either DLI and/or imatinib mesylate achieved complete remission. It is, however, noteworthy that the two patients who died in the low MRD group did so from GVHD incomplete remission, whereas the three patients who died in the high MRD group did so from evolving disease.

In conclusion, single-point *BCR-ABL/ABL* d100 ratios allowed identification of distinct CML patient subgroups following allograft, with local *ABL* normal ranges defining the limits of reliable use of these ratios. The potential applicability of these results in a multicenter setting should be tested in a prospective manner.

Acknowledgements

This work was supported by the 'Fondation contre la leucémie de la Fondation de France', the 'Ligue Nationale Contre le Cancer' and the 'Association de la Recherche sur le Cancer (ARC)'.

References

- Goldman JM, Apperley JF, Jones L, Marcus R, Goolden AW, Batchelor R et al. Bone marrow transplantation for patients with chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1986; **314**: 202–207.
- Speck B, Bortin MM, Champlin R, Goldman JM, Herzig RH, McGlave PB et al. Allogeneic bone-marrow transplantation for chronic myelogenous leukaemia. *Lancet* 1984; **1**: 665–668.
- Gale RP, Hehlmann R, Zhang MJ, Hasford J, Goldman JM, Heimpel H et al. Survival with bone marrow transplantation versus hydroxyurea or interferon for chronic myelogenous leukemia. The German CML Study Group. *Blood* 1998; **91**: 1810–1819.
- Goldman JM, Gale RP, Horowitz MM, Biggs JC, Champlin RE, Gluckman E et al. Bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia in chronic phase. Increased risk for relapse associated with T-cell depletion. *Ann Intern Med* 1988; **108**: 806–814.
- Champlin RE, Golde DW. Chronic myelogenous leukemia: recent advances. *Blood* 1985; **65**: 1039–1047.
- Thomas ED, Clift RA, Fefer A, Appelbaum FR, Beatty P, Bensinger WI et al. Marrow transplantation for the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Ann Intern Med* 1986; **104**: 155–163.
- Gabert J, Thuret I, Lafage M, Carcassonne Y, Maraninchi D, Mannoni P. Detection of residual bcr/abl translocation by polymerase chain reaction in chronic myeloid leukaemia patients after bone-marrow transplantation. *Lancet* 1989; **2**: 1125–1128.

- 8 Hughes TP, O'Shea P, Morgan G, Martiat P, Goldman JM. Persistence of BCR/ABL transcripts after BMT for CML detected by PCR reflects a high risk of relapse. *Bone Marrow Transplant* 1991; **7** (Suppl 2): 23.
- 9 Morgan GJ, Hughes T, Janssen JW, Gow J, Guo AP, Goldman JM et al. Polymerase chain reaction for detection of residual leukaemia. *Lancet* 1989; **1**: 928–929.
- 10 Pignon JM, Henni T, Amselem S, Vidaud M, Duquesnoy P, Vernant JP et al. Frequent detection of minimal residual disease by use of the polymerase chain reaction in long-term survivors after bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 1990; **4**: 83–86.
- 11 Roth MS, Antin JH, Ash R, Terry VH, Gotlieb M, Silver SM et al. Prognostic significance of Philadelphia chromosome-positive cells detected by the polymerase chain reaction after allogeneic bone marrow transplant for chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1992; **79**: 276–282.
- 12 Sawyers CL, Timson L, Kawasaki ES, Clark SS, Witte ON, Champlin R. Molecular relapse in chronic myelogenous leukemia patients after bone marrow transplantation detected by polymerase chain reaction. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; **87**: 563–567.
- 13 Delage R, Soiffer RJ, Dear K, Ritz J. Clinical significance of bcr-abl gene rearrangement detected by polymerase chain reaction after allogeneic bone marrow transplantation in chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1991; **78**: 2759–2767.
- 14 Radich JP, Gehly G, Gooley T, Bryant E, Clift RA, Collins S et al. Polymerase chain reaction detection of the BCR-ABL fusion transcript after allogeneic marrow transplantation for chronic myeloid leukemia: results and implications in 346 patients. *Blood* 1995; **85**: 2632–2638.
- 15 Olavarria E, Kanfer E, Szydlo R, Kaeda J, Rezvani K, Cwynarski K et al. Early detection of BCR-ABL transcripts by quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction predicts outcome after allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2001; **97**: 1560–1565.
- 16 Lange T, Deininger M, Brand R, Hegenbart U, Al-Ali H, Krahl R et al. BCR-ABL transcripts are early predictors for hematological relapse in chronic myeloid leukemia after hematopoietic cell transplantation with reduced intensity conditioning. *Leukemia* 2004; **18**: 1468–1475.
- 17 Preudhomme C, Revillion F, Merlat A, Hornez L, Roumier C, Duflos-Grardel N et al. Detection of BCR-ABL transcripts in chronic myeloid leukemia (CML) using a 'real time' quantitative RT-PCR assay. *Leukemia* 1999; **13**: 957–964.
- 18 Radich JP, Gooley T, Bryant E, Chauncey T, Clift R, Beppu L et al. The significance of bcr-abl molecular detection in chronic myeloid leukemia patients 'late,' 18 months or more after transplantation. *Blood* 2001; **98**: 1701–1707.
- 19 Kim YJ, Kim DW, Lee S, Kim HJ, Kim YL, Hwang JY et al. Comprehensive comparison of FISH, RT-PCR, and RQ-PCR for monitoring the BCR-ABL gene after hematopoietic stem cell transplantation in CML. *Eur J Haematol* 2002; **68**: 272–280.
- 20 Beillard E, Pallisgaard N, van der Velden VH, Bi W, Dee R, van der Schoot E et al. Evaluation of candidate control genes for diagnosis and residual disease detection in leukemic patients using 'real-time' quantitative reverse-transcriptase polymerase chain reaction (RQ-PCR) – a Europe against cancer program. *Leukemia* 2003; **17**: 2474–2486.
- 21 Damaj G, Delabesse E, Le Bihan C, Asnafi V, Rachid M, Lefrere F et al. Typical essential thrombocythaemia does not express bcr-abl fusion transcript. *Br J Haematol* 2002; **116**: 812–816.
- 22 Gabert J, Beillard E, van der Velden VH, Bi W, Grimwade D, Pallisgaard N et al. Standardization and quality control studies of 'real-time' quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction of fusion gene transcripts for residual disease detection in leukemia – a Europe Against Cancer program. *Leukemia* 2003; **17**: 2318–2357.
- 23 Kaplan E, Meier P. Non-parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; **53**: 457–481.
- 24 Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep* 1966; **50**: 163–170.
- 25 Cox D. Regression models and life tables. *J Roy Stat Soc* 1972; **34**: 187–220.
- 26 Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, Peng B, Buchdunger E, Ford JM et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001; **344**: 1031–1037.
- 27 Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, Guilhot F, Schiffer C, Gambacorti-Passerini C et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 2002; **346**: 645–652.
- 28 O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003; **348**: 994–1004.
- 29 Martinelli G, Soverini S, Rosti G, Cilloni D, Baccarani M. New tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2005; **90**: 534–541.
- 30 Shah NP. Loss of response to imatinib: mechanisms and management. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2005; 183–187.
- 31 Yamamoto M, Kurosu T, Kakhana K, Mizuchi D, Miura O. The two major imatinib resistance mutations E255K and T315I enhance the activity of BCR/ABL fusion kinase. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; **319**: 1272–1275.
- 32 Copelan EA, Penza SL, Theil KS, Elder PJ, Bechtel TP, Tighe MB et al. The influence of early transplantation, age, GVHD prevention regimen, and other factors on outcome of allogeneic transplantation for CML following BuCy. *Bone Marrow Transplant* 2000; **26**: 1037–1043.
- 33 Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM, Arcese W, Carreras E, Devergie A et al. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet* 1998; **352**: 1087–1092.
- 34 Sokal JE, Baccarani M, Tura S, Fiacchini M, Cervantes F, Rozman C et al. Prognostic discrimination among younger patients with chronic granulocytic leukemia: relevance to bone marrow transplantation. *Blood* 1985; **66**: 1352–1357.

Chronic Renal Failure and End-Stage Renal Disease Are Associated With a High Rate of Mortality After Heart Transplantation

C. Pouteil-Noble, A. Hemdawy, E. Villar, P. Boissonnat, and L. Sebbag

ABSTRACT

The aim of the study was to analyze the etiology, the factors for progression of chronic renal failure to end-stage-renal disease (ESRD), and the influence of ESRD on the survival rate among a cohort of 59 heart transplant patients (HTP) referred for the management of chronic renal failure (CRF). At the time of the first nephrology consultation (6 ± 4.25 years after cardiac transplantation) the mean creatininemia was $261.5 \pm 99 \mu\text{mol/L}$ and mean creatinine clearance (Cockcroft formula) was $32 \pm 15 \text{ mL/min}$. The cause of CRF were calcineurin inhibitor toxicity in 38.9% of patients, vascular events in 15.2%, hemolytic uremic syndrome in 5%, membranous glomerulopathy in 3.3%, diabetes in two patients, focal/segmental glomerulosclerosis in 3.3%, renal hypoplasia in 1.7%, and unknown in 27%. Evolution to ESRD occurred in 38.9% of patients: 17 patients started hemodialysis, three peritoneal dialysis, and two received a preemptive kidney transplantation. Creatininemia ($\mu\text{mol/L}$) at the time of nephrology referral was 229.2 ± 72.6 versus 315.8 ± 113.4 ($P < .001$) and creatinine clearance (mL/min) was 34.9 ± 15.1 versus 27.3 ± 13.7 ($P = .049$) for patients with CRF versus ESRD, respectively. Both proteinuria (g/24 hours) of 1 ± 2.2 versus 2.3 ± 1.8 ($P = .02$) and tobacco use in 35.1% versus 54.4% ($P = .045$) were significantly associated with progression of CRF, while age at the time of heart transplantation, cause of cardiac failure and renal failure, high blood pressure, type 2 diabetes, dyslipidemia, alcoholism, cirrhosis, and cerebral vascular accident were not. Death occurred in 18 HTP: 50% of patients with ESRD and 18.5% of patients with CRF—a 2.6 relative risk of death in HTP patients with ESRD compared with HTP with CRF only ($P < .01$).

CHRONIC RENAL FAILURE (CRF) is one of the most frequent complications among heart transplant recipients. It represents an additional risk factor for these patients who are already carrying several cardiovascular risk factors. Ten percent of these patients progress to end-stage renal disease (ESRD) at 5 to 10 years after heart transplantation.¹ The aim of this study was to analyze the etiology, the progression factors from chronic renal failure to ESRD, and the influence of ESRD on the survival rate of a cohort of heart transplant patients referred for management of CRF.

PATIENTS AND METHODS

The factors for progression from CRF to ESRD were analyzed in 59 heart transplant patients referred to our Nephrology-Transplantation department for CRF between January 1, 1995, and December 31, 2002. The data set included age at the time of heart transplantation, sex, renal function at the first nephrologist consul-

tation (serum creatinine level, creatinine clearance using Cockcroft formula, 24-hour proteinuria), etiology of renal insufficiency, comorbidities (body mass index, hypertension, type 2 diabetes, hypercholesterolemia, active smoking, carotid stenosis, peripheral arteriopathy, stroke, cirrhosis, and obstructive bronchopneumopathy), acute heart rejection, date of first renal replacement therapy (RRT: dialysis or preemptive transplantation), survival, and causes of death. The ESRD group was defined as the Cohort of patients who started RRT during the study period and CRF as those who did not start RRT during the study period.

Univariate analysis compared patient characteristics between the

From the Nephrology-Transplantation Unit (C.P.-N., A.H., E.V.), Lyon-Sud Hospital, Pierre-Bénite Cedex, France, and Cardiac Transplantation Unit (P.B., L.S.), Cardiologic Hospital, Bron, France.

Address reprint requests to C. Pouteil-Noble, Nephrology-Transplantation Unit, Lyon-Sud Hospital, 69495 Pierre-Bénite Cedex, France. E-mail: claire.pouteil-noble@chu-lyon.fr

Table 1. Characteristics of the 59 Transplant Patients With CRF and ESRD

	CRF group (n = 37)	ESRD group (n = 22)	P
Age at heart transplant (years \pm SD)	52 \pm 9.5	49 \pm 10	NS
Sex (M/F)	30/7	20/2	NS
Serum creatinine (first nephrologist consultation) (μ mol/L \pm SD)	229.2 \pm 72.6	315.8 \pm 113.4	.001
Creatinine clearance (first nephrologist consultation) (mL/min \pm SD)	34.9 \pm 15.1	27.3 \pm 13.7	.049
Proteinuria (g/24 h \pm SD)	1 \pm 2.2	2.3 \pm 1.8	.020
Comorbidities at first nephrologist consultation			
Body mass index > 30	16 (43.2%)	10 (45.4%)	NS
Hypertension (>140/90 mm Hg or treatment)	31 (83.7%)	21 (95.4%)	NS
Type 2 diabetes	8 (21.6%)	5 (22.7%)	NS
Hypercholesterolemia	28 (75.6%)	12 (54.4%)	NS
Active smoking	12 (32.4%)	13 (59.1%)	.045
Carotid stenosis (> 50%)	4 (10.8%)	4 (18.1%)	NS
Peripheral arteriopathy	7 (18.9%)	6 (27.2%)	NS
Stroke	2 (5.4%)	3 (13.6%)	NS
Cirrhosis	1 (2.7%)	1 (4.5%)	NS
Obstructive bronchopneumopathy	2 (5.4%)	1 (4.5%)	NS
Acute heart rejection (number > 1)	21 (56.7%)	8 (36.3%)	NS
Death during follow-up	7 (18.5%)	11 (50%)	0.01
Causes of death			
Cardiovascular	4 (57.1%)	7 (63.6%)	NS
Malignancy	1 (14.3%)	1 (9.1%)	NS
Infectious	0 (0.0%)	0 (0.0%)	NS
Other and unknown	2 (28.6%)	3 (27.3%)	NS

two groups using Student *t* test for continuous variables and the chi-square test or Fisher's exact test for dichotomous variables. *P* values < .05 were considered to be significant.

RESULTS

The first nephrology consultation which occurred at a mean time of 6 \pm 4.25 years after cardiac transplantation showed mean creatinemia of 261.5 \pm 99 μ mol/L and mean creatinine clearance (Cockcroft formula) of 32 \pm 15 mL/min. The causes of CRF were calcineurin inhibitor toxicity in 38.9% of the patients (cyclosporine in 80% of cases and tacrolimus in 20%), vascular events in 15.2%, hemolytic uremic syndrome in 5%, membranous glomerulopathy in 3.3%, diabetes in two patients, focal/segmental glomerulosclerosis in 3.3%, renal hypoplasia in 1.7%, and unknown cause in 27%. Among patients treated with cyclosporine, the dose at the first nephrologist consultation was 187.5 \pm 112 mg/day with a trough level of 117.9 \pm 70.3 μ g/L. Comparisons of patient characteristics between the ESRD and the CRF groups are shown in Table 1. Evolution to ESRD occurred in 38.9% of the patients: 17 patients started hemodialysis, three patients peritoneal dialysis, and two patients received a preemptive kidney transplantation. The average survival after heart transplantation was 10 \pm 4.17 years. For dialyzed patients, it was 2.96 \pm 1.99 years after the start of RRT.

DISCUSSION

Among our population, the significant risk factors for progression of CRF were renal function at first nephrologist

consultation (serum creatinine level, Cockcroft clearance, and proteinuria) and smoking. The first nephrologist consultation occurred late after cardiac transplantation and at an advanced stage of CRF, which explains the high number of patients who reached ESRD.

The role of calcineurin inhibitors has been reported in many studies.¹⁻⁴ The effects of dose and trough level of calcineurin inhibitors on the progression of CRF remain controversial.²⁻⁵ The place of new immunosuppressive agents and calcineurin inhibitor-free immunosuppression has to be evaluated in heart transplantation.⁶

Due to its effect on progression of CRF, cardiologists and nephrologists must promote smoking discontinuation in these patients. Control of cardiovascular risk factors remains a paramount goal to preserve cardiac and renal functions and to improve survival in these patients. Nephrology follow-up should facilitate control of factors that lead to CRF progression, adjustment of immunosuppressive treatment, initiation of treatment preserving function in order to decrease the incidence of ESRF and reduce the increased risk of mortality among these patients.

REFERENCES

- Greenberg A, Egel JW, Thompson ME, et al: Early and late forms of cyclosporine nephrotoxicity: studies in cardiac transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 9:12, 1987
- Lewis RM, Van Buren CT, Radovancevic B, et al: Impact of long-term cyclosporine immunosuppressive therapy on native kidneys versus renal allografts: serial renal function in heart and kidney transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 10:63, 1991

3. Goldstein DJ, Zuech N, Seghal V, et al: Cyclosporine-associated end-stage nephropathy after cardiac transplantation: incidence and progression. *Transplantation* 63:664, 1997
4. Goral S, Ynares C, Shyr Y, et al: Long-term renal function in heart transplant recipients receiving cyclosporine therapy. *J Heart Lung Transplant* 16:1106, 1997
5. Parry G, Meiser B, Rabago G: The clinical impact of cyclosporine nephrotoxicity in heart transplantation. *Transplantation* 69(1 Suppl):SS23, 2000
6. Groetzner J, Kaczmarek I, Landwehr P, et al: Renal recovery after conversion to a calcineurin inhibitor-free immunosuppression in late cardiac transplant recipients. *Eur J Cardiothorac Surg* 25:333, 2004

ANNEXE 1 :

Définitions utilisées :

Néphropathies initiales :

Diagnosics cliniques avec ou sans biopsie rénale (donnée non disponible), correspondant aux classifications usuelles [ERA – EDTA 2005].

- Néphropathie diabétique
- Néphropathie vasculaire
- Glomérulonéphrite primitive et secondaire
- Polykystose rénale ou hépato-rénale
- Néphropathie tubulo-interstitielle chronique
- Uropathie malformative
- Autres causes sues
- Causes non sues

Comorbidités à la 1^{ère} dialyse :

Il s'agit également ici de diagnostics cliniques, répondant aux définitions usuelles de bonne pratique clinique.

Diabète de type 1 : diabète insulino-dépendant

Diabète de type 2 : diabète non insulino-dépendant, traité par régime seul, par régime et anti-diabétiques oraux et/ou insuline (insulino-requérant)

Hypertension artérielle chronique : pression artérielle > 140 / 90 mmHg ou traitement anti-hypertenseur

Artériopathie chronique obstructive des membres inférieurs : claudication intermittente des membres inférieurs, amputation périphérique et/ou revascularisation périphérique (angioplastie ou pontage chirurgical)

Coronaropathie : angor et/ou antécédent d'infarctus du myocarde

Insuffisance cardiaque congestive : antécédent d'œdème pulmonaire et/ou fraction d'éjection ventriculaire < 50%

Accident vasculaire cérébral : antécédent d'accident vasculaire cérébral ischémique transitoire ou séquellaire, ou hémorragique

Transplantation cardiaque

Cancer : antécédent carcinologique, quel que soit le site, et l'ancienneté

Alcoolisme chronique : dépendance alcoolique

Hépatite B : antécédent d'infection chronique active (traitée ou non)

Hépatite C : antécédent d'infection chronique active (traitée ou non)

Insuffisance hépatocellulaire : facteur V < 50%, quelle que soit la cause

Transplantation hépatique

HIV : infection par le virus de l'immunodéficience humaine, quel que soit le stade et le traitement

Insuffisance respiratoire chronique : oxygénothérapie chronique continue ou discontinuée, et/ou ventilation mécanique

ANNEXE 2 :

Caractéristiques des patients selon la modalité de dialyse initiale (hémodialyse et dialyse péritonéale), dans chacune des trois cohortes étudiées.

Cohorte Lyon – Sud

	Hémodialyse		Dialyse péritonéale	
Effectifs	361		178	
Age (moyenne + écart-type, année)	60.0 ± 15.4		68.4 ± 15.7	
Age (médiane, année)	62.3		71.5	
Homme / Femme (sex ratio)	2.2		1.0	
Néphropathie				
N. vasculaire	78	21.6%	49	27.5%
N. diabétique	66	18.3%	52	29.2%
Glomérulonéphrite	75	20.8%	20	11.2%
Pyélonéphrite, n. interstitielle	43	11.9%	15	8.4%
Polykystose	24	6.7%	4	2.3%
Myélome, chaîne légère, amylose	16	4.4%	6	3.4%
Autres causes	59	16.3%	32	18.0%
Comorbidités				
Diabète de type 1	10	2.8%	7	3.9%
Diabète de type 2	103	28.5%	65	36.5%
Hypertension artérielle	281	77.8%	145	81.5%
Artériopathie membres inférieurs	68	18.9%	42	23.6%
Coronaropathie	82	22.7%	58	32.8%
Insuffisance cardiaque	66	18.3%	52	29.2%
Accident cérébrovasculaire	38	10.5%	33	18.5%
Transplantation cardiaque	19	5.3%	2	1.1%
Néoplasie	55	15.2%	22	12.3%
Hépatite B	10	2.8%	2	1.1%
Hépatite C	11	3.0%	4	2.2%
Insuffisance hépatocellulaire	18	5.0%	4	2.2%
Transplantation hépatique	8	2.2%	1	0.6%
Infection VIH	5	1.4%	1	0.6%
Insuffisance respiratoire chronique	21	5.8%	15	8.5%
Inscription sur liste d'attente de transplantation rénale	124	34.3%	29	16.3%
Transplantation rénale au cours de la période d'observation	90	24.9%	25	14.0%
Survie* (Kaplan-Meier)				
1 an	79.1	75.0 – 83.6	79.1	73.2 – 85.4
2 ans	68.9	64.1 – 74.2	64.7	57.8 – 72.4
3 ans	62.3	57.2 – 68.0	50.0	42.7 – 58.6
4 ans	56.2	50.8 – 62.2	39.3	31.9 – 48.2
5 ans	52.5	47.0 – 58.7	32.4	25.2 – 41.6

* : patients non censurés aux changements de traitement de suppléance de la fonction rénale (switches hémodialyse – dialyse péritonéale, dialyse péritonéale – hémodialyse et/ou transplantation rénale).

Cohorte Rhône – Alpes

	Hémodialyse		Dialyse péritonéale	
Effectifs	2498		527	
Age (moyenne + écart-type, année)	64.1 ± 15.5		67.7 ± 15.1	
Age (médiane, année)	67.2		71.4	
Homme / Femme (sex ratio)	1.8		1.2	
Néphropathie				
N. vasculaire	556	22.2%	143	27.1%
N. diabétique	511	20.5%	113	21.4%
Glomérulonéphrite	503	20.1%	90	17.1%
Pyélonéphrite, n. interstitielle	268	10.7%	48	9.1%
Polykystose	188	7.5%	27	5.2%
Myélome, chaîne légère, amylose	87	3.6%	14	2.6%
Autres causes	385	15.4%	92	17.5%
Transplantation rénale au cours de la période d'observation	535	21.4%	94	17.8%
Survie* (Kaplan-Meier)				
1 an	82.2	80.7 – 83.7	82.2	79.0 – 85.5
2 ans	71.6	69.8 – 73.4	68.8	65.0 – 72.9
3 ans	63.2	61.2 – 65.1	57.0	52.8 – 61.5
4 ans	56.6	54.5 – 58.8	44.7	40.2 – 49.6
5 ans	50.2	48.0 – 52.6	37.6	33.0 – 43.0

* : patients non censurés aux changements de traitement de suppléance de la fonction rénale (switches hémodialyse – dialyse péritonéale, dialyse péritonéale – hémodialyse et/ou transplantation rénale).

Cohorte Lorraine

	Hémodialyse		Dialyse péritonéale	
Effectifs	1589		323	
Age (moyenne + écart-type, année)	68.2 ± 12.9		70.8 ± 12.7	
Age (médiane, année)	71.0		73.0	
Homme / Femme (sex ratio)	1.4		1.1	
Néphropathie				
N. vasculaire	243	15.3%	88	27.2%
N. diabétique	306	19.2%	61	18.9%
Glomérulonéphrite	223	14.0%	37	11.5%
Autres causes	817	51.4%	137	42.4%
Comorbidités				
Diabète	603	37.9%	125	38.7%
Artériopathie membres inférieurs	190	12.0%	40	12.4%
Coronaropathie	251	15.8%	45	13.9%
Insuffisance cardiaque	171	10.8%	46	14.2%
Accident cérébrovasculaire	124	7.8%	24	7.4%
Insuffisance respiratoire chronique	142	8.9%	19	5.9%
Survie* (Kaplan-Meier)				
1 an	72.1	[69.9 – 74.4]	78.6	[74.3 – 83.2]
2 ans	60.6	[58.2 – 63.1]	61.2	[55.9 – 66.9]
3 ans	47.9	[45.4 – 50.6]	47.9	[42.5 – 54.1]
4 ans	39.7	[37.1 – 42.5]	37.0	[31.5 – 43.4]
5 ans	33.2	[30.5 – 36.1]	30.1	[24.8 – 36.7]

* : patients non censurés aux changements de traitement de suppléance de la fonction rénale (switches hémodialyse – dialyse péritonéale, dialyse péritonéale – hémodialyse et/ou transplantation rénale).