



Etude du parcours de soins du patient insuffisant rénal chronique : voies d'optimisation des phases de transition

Clémence Béchade

► To cite this version:

Clémence Béchade. Etude du parcours de soins du patient insuffisant rénal chronique : voies d'optimisation des phases de transition. Médecine humaine et pathologie. Normandie Université, 2017. Français. NNT : 2017NORMC403 . tel-01593460

HAL Id: tel-01593460

<https://theses.hal.science/tel-01593460>

Submitted on 26 Sep 2017

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.



Normandie Université

THESE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité Recherche clinique, Innovation Technologique, Santé Publique

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

**Etude du parcours de soins du patient insuffisant rénal chronique :
voies d'optimisation des phases de transition.**

**Présentée et soutenue par
Clémence Béchade**

Thèse soutenue publiquement le 5 mai 2017 devant le jury composé de		
Mr François GLOWACKI	Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Lille	Rapporteur
Mme Cécile VIGNEAU	Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Rennes	Rapporteur
Mr Eric GOFFIN	Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Bruxelles	Examineur
Mr Guy LAUNOY	Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Caen	Directeur de thèse
Mr Thierry LOBBEDEV	Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Caen	Codirecteur de thèse

Thèse dirigée par Guy LAUNOY et Thierry LOBBEDEV, laboratoire U1086 INSERM « ANTICIPE »



Remerciements

Je tiens à remercier l'équipe « Cancers & Préventions », notamment Olivier Dejardin, Lydia Guittet, Véronique Bouvier, Marie-Jo Lucas, Isabelle Salomez, Joséphine Bryère, Rémy De Mil, pour leur aide précieuse tout au long de ce travail, ainsi que Guy Launoy pour son aide et son encadrement toujours dynamique et enthousiaste.

Je remercie Thierry Lobbedez pour toutes les opportunités qui m'ont été offertes, pour son enseignement et sa vision humaine, ouverte et muable de notre travail.

Je remercie mes collègues de néphrologie d'avoir rendu possible et encouragé mon investissement dans ce projet de thèse.

Je tiens également à remercier l'équipe de néphrologie des Cliniques Universitaires Saint-Luc pour m'avoir accueillie dans leur équipe pendant quelques mois qui resteront une formidable expérience.

Je remercie les registres de cancer et de dialyse d'avoir mis à ma disposition les données nécessaires à la réalisation des différentes études de cette thèse.

Je remercie les membres du jury de cette thèse, Cécile Vigneau, François Glowacki et Eric Goffin, d'avoir accepté de juger ce travail.

Table des matières

Remerciements	2
Liste des tableaux.....	6
Table des figures	7
Abréviations	8
I. Introduction générale.....	10
1) Insuffisance rénale chronique	10
A. Définition	10
B. Epidémiologie	11
a) Prévalence	11
b) Incidence	12
C. Evolution naturelle de l'insuffisance rénale chronique	12
2) Insuffisance rénale chronique terminale	13
A. Définition et Epidémiologie.....	13
B. Prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale	14
a) Définition du parcours de soins	14
b) Traitement conservateur	15
c) Traitement de suppléance rénale	16
d) Choix du premier traitement reçu en IRC stade V	17
e) Soins intégrés	17
C. Problématiques liées aux phases de transition dans le parcours du patient insuffisant rénal chronique.....	20
a) Transition entre dialyse péritonéale et hémodialyse	20
b) Transition entre les différentes structures d'hémodialyse.....	21

c) Transition entre stade V et traitement de suppléance rénale	22
II. Transition précoce entre dialyse péritonéale et hémodialyse	24
1) Introduction	24
A. Définition des événements compétitifs	25
B. Modèles statistiques adaptés au contexte	26
C. Article	28
3) Facteurs prédictifs du transfert précoce de la dialyse péritonéale vers l'hémodialyse	32
A. Matériel et méthode	32
B. Résultats principaux.....	34
C. Article	39
4) Discussion	50
III. Transfert entre les structures de dialyse : cas particulier de l'infection de fistule artério-veineuse en autodialyse	53
1) Introduction	53
2) Particularités méthodologiques	55
3) Technique du buttonhole et infection de fistule en autodialyse.....	57
A. Matériel et méthode	57
B. Résultats principaux.....	60
C. Article	64
4) Discussion	74
IV. Transition entre insuffisance rénale chronique stade V et traitement de suppléance rénale chez les patients atteints de cancer.....	76
1) Introduction	76
2) Particularités méthodologiques	78
A. Aspect réglementaire	78
B. Gestion du croisement de données (« record-linkage »).....	79
3) Incidence de la mise en dialyse chez les patients atteints de cancer	80
A. Matériel et méthode	80
B. Résultats principaux.....	84

C. Article	90
4) Survie en dialyse des patients atteints de cancer.....	98
A. Etat de la réflexion.....	98
B. Matériel et méthode	98
C. Résultats principaux.....	99
D. Article (en cours de soumission).....	102
5) Discussion	118
V. Discussion générale.....	122
1) Principaux résultats.....	122
2) Mise en perspective.....	123
A. Phases de transition du parcours de soins de l'insuffisant rénal chronique terminal explorées dans la littérature.....	123
B. Perspectives de travail sur la thématique	128
3) Conclusion.....	130
Bibliographie	132
Annexes	147
Annexe 1. Accord CCTIRS	147
Annexe 2. Accord CNIL.....	148
Communications orales dans le cadre de la thèse.....	150
Collaborations hors thèse en lien avec la thématique de recherche	151
1) Dialyse péritonéale assistée.....	151
2) Effet centre en dialyse péritonéale	151
Autres publications hors thèse.....	153

Liste des tableaux

Tableau 1. Classification des stades d'évolution de la maladie rénale chronique.....	11
Tableau 2. Analyse univariée: caractéristiques des patients selon la survenue ou non d'un échec précoce.....	35
Tableau 3. Cause du transfert précoce en hémodialyse	36
Tableau 4. Analyse multivariée: modèle de Cox (cause specific-RH) et modèle de Fine and Gray (subdistribution-RH) pour l'événement échec précoce	37
Tableau 5. Incidence cumulée du transfert en HD selon la modalité de traitement reçue avant l'arrivée en dialyse péritonéale	38
Tableau 6. Caractéristiques des patients	61
Tableau 7. Infections liées à la fistule selon la période d'étude	62
Tableau 8. Analyse bivariée (ZIP model)	63
Tableau 9. Caractéristiques des patients incidents en dialyse	86
Tableau 10. Localisation primitive du cancer dans l'ensemble de la cohorte étudiée et dans le sous-groupe spécifique des patients incidents en dialyse	87
Tableau 11. SIR selon la localisation du cancer	88
Tableau 12. Accès à la transplantation rénale	101

Table des figures

Figure 1. Prise en charge intégrée de l'insuffisance rénale chronique stade V. Diagramme état-transition.	19
Figure 2. Représentation des événements concurrents dans l'étude	26
Figure 3. Fonctions d'incidence cumulée des événements observés.....	36
Figure 4. Fonctions d'incidence cumulée de l'échec précoce : analyse en sous-groupe selon le traitement avant arrivée en dialyse péritonéale	38
Figure 5. Algorithme proposé pour anticiper une transition précoce de la dialyse péritonéale vers l'hémodialyse.....	52
Figure 6. Exemple de « zero-inflated distribution » : répartition des patients de l'étude selon le nombre d'infection de fistule par patient	55
Figure 7. Croisement des bases de données.....	82
Figure 8. Survie sans dialyse des patients avec un cancer incident.....	85
Figure 9. Survie en dialyse des patients atteints de cancer et du groupe de patients sans cancer appariés pour l'âge et le sexe.	100
Figure 10. Phases de transition bien documentées dans la littérature à ce jour	124

Abréviations

ANZDATA : Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry

ARS : Agence Régionale de Santé

BIRMA: Belgian Renal Insufficiency and Anticancer Medications

CCR: Center for Cancer Research

CCTIRS : Comité Consultation sur le Traitement de l'Information en Matière de Recherche dans le Domaine de la Santé

CKD-REIN : Chronic Kidney Disease - Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie

CNIL: Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

cs-HR: cause-specific hazard ratio

DFG : débit de filtration glomérulaire

DP : dialyse péritonéale

DOM-TOM: départements et territoires d'outre-mer

E1 : événement 1

E2 : événement 2

E3 : événement 3

FAV : fistule artério-veineuse

FRANCIM : Réseau français des registres de cancer

HAS : Haute Autorité de Santé

HD : hémodialyse

HR : hazard ratio

IARC : Centre international de recherche sur le cancer

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

IRA : insuffisance rénale aiguë

IRC : insuffisance rénale chronique

IRCT : insuffisance rénale chronique terminale

IRMA: Renal Insufficiency and Cancer Medications study

KDOQI : Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

MRC : maladie rénale chronique

Pmh : par million d'habitants

RDPLF : Registre de Dialyse Péritonéale de Langue Française

REIN : Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie

SARM: Staphylocoque aureus résistant à la méthicilline

SIR: ratio standardisé d'incidence

sd-HR: sub-distribution hazard ratio

UDM : unité de dialyse médicalisée

ZIP modèle : zero-inflated Poisson modèle

I. Introduction générale

1) Insuffisance rénale chronique

A. Définition

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est définie par une diminution progressive et irréversible du débit de filtration glomérulaire (DFG), qui reflète le fonctionnement rénal. Elle se définit par une baisse depuis plus de 3 mois du débit de filtration glomérulaire au-dessous à $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$, et/ou la présence depuis plus de 3 mois d'un marqueur d'atteinte rénale, comprenant anomalies biologiques (protéinurie, microalbuminurie, leucocyturie, hématurie) et/ou histologiques et/ou morphologiques. Le terme maladie rénale chronique (MRC) - chronic kidney disease - est utilisé quel que soit le stade de sévérité dans les recommandations américaines KDOQI, tandis que les recommandations françaises, émises par la Haute Autorité de Santé (HAS), distinguent le terme maladie rénale chronique lorsque la fonction rénale est peu ou pas altérée et le terme insuffisance rénale chronique lorsque le DFG est inférieur à $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$. Les méthodes de mesure directe du DFG étant complexes (clairance de l'inuline, méthode isotopique...), il est recommandé en pratique d'apprécier la fonction rénale à partir d'équations d'estimation du DFG tenant compte du dosage de la créatinine sérique, et

de certains facteurs : l'âge, le sexe, l'ethnie et le poids, qui permettent de corriger la créatininémie en fonction de la masse musculaire. Une classification en stade de sévérité est proposée (tableau 1).

Tableau 1. Classification des stades d'évolution de la maladie rénale chronique

Stade	Débit de filtration glomérulaire (ml/min/1.73m ²)	Définition
1	≥ 90	Maladie rénale chronique avec DFG normal ou augmenté
2	Entre 60 et 89	Maladie rénale chronique avec DFG légèrement diminué
3	Entre 30 et 59	Insuffisance rénale chronique modérée
4	Entre 15 et 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale

B. Epidémiologie

a) Prévalence

La prévalence de la MRC aux Etats-Unis était de 11% chez l'adulte selon une étude menée en 1999-2000 (1), avec une prévalence des stades 3 à 5 estimée de 4.3, 0.2 et 0.2% respectivement. En Europe, une étude récente menée sur 13 pays a révélé l'existence d'une importante disparité entre les pays concernant la prévalence de l'IRC. Cette disparité n'était pas uniquement liée aux différences de prévalence du diabète, de l'hypertension et de l'obésité dans les différentes populations puisqu'elle persistait après stratification (2).

Les données de la littérature concernant l'évolution de la prévalence de l'IRC au cours des dernières décennies sont contradictoires. Certaines études, comme celles menées en Norvège (3) et en Grande-Bretagne (4), rapportent une stabilité voire une diminution de la prévalence de l'IRC, quand d'autres études, en Finlande et au Japon, décrivent une augmentation de la prévalence de l'IRC chez l'adulte (5, 6). L'étude japonaise (6) a par exemple rapporté une prévalence de l'IRC chez l'homme de 13.8% [intervalle de confiance à 95% (95% CI), 11.4–16.2%] en 1974, de 15.9% [95% CI, 13.6–18.2%] en 1988 et de 22.1% [95% CI, 19.6–24.6%] en 2002.

b) Incidence

Les données sur l'incidence sont rares. En France, seule une étude prospective menée dans la région de Nancy a permis d'obtenir des chiffres d'incidence de l'IRC en population générale (7). L'incidence estimée dans cette étude était de un pour mille habitants. Selon une étude rétrospective, l'incidence de l'IRC serait au Royaume-Uni de 1700 par million d'habitants (pmh) (8).

C. Evolution naturelle de l'insuffisance rénale chronique

La maladie rénale chronique est une maladie lentement évolutive ; une baisse progressive du débit de filtration glomérulaire s'observe habituellement sur plusieurs années. Les causes principales d'IRC en France sont la néphropathie diabétique et la néphroangiosclérose, qui expliquent actuellement à elles seules 2/3 des IRC. La néphropathie causale a un impact sur la progression de l'IRC. D'autres facteurs influencent aussi la rapidité d'évolution, comme par exemple l'hypertension,

la protéinurie, l'acidose métabolique et la consommation de tabac qui accélèrent la dégradation de la fonction rénale.

Le déclin de la fonction rénale est estimée à 0.4ml/min/1.73m^2 par an pour les sujets ayant un DFG $>60\text{ml/min/1.73m}^2$ (9) ; cependant la pente de décroissance du DFG est très variable d'un sujet à l'autre. Il en va de même chez les patients IRC. Une étude portant sur les différences ethniques d'évolution de la fonction rénale a montré que les aborigènes ont une dégradation plus rapide de la fonction rénale, pouvant aller jusqu'à 6ml/min/1.73m^2 (10), avec également une variabilité inter-individuelle importante. Trois trajectoires d'évolution du DFG ont été décrites chez des patients IRC stade IV (11). La trajectoire suivie par le patient impacte bien sûr le délai jusqu'à la mise en dialyse, mais a également un impact sur le devenir, puisqu'il semble que les patients ayant une dégradation plus rapide du DFG ont un risque augmenté de décès.

2) Insuffisance rénale chronique terminale

A. Définition et Epidémiologie

L'insuffisance rénale chronique terminale est définie selon l'HAS (12) par un débit de filtration glomérulaire $< 15\text{ml/min/1,73m}^2$ ou par l'existence d'un traitement de suppléance rénale.

L'incidence et la prévalence de l'insuffisance rénale terminale au sens strict telle qu'elle est définie par le stade 5 de la classification de l'HAS sont inconnues. Si le nombre des patients qui reçoivent un traitement de suppléance rénale est bien estimé grâce aux registres de ces traitements

tels que celui du Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie (REIN) en France, celui des personnes qui atteignent ce stade mais ne sont pas dialysées reste méconnu.

Selon le rapport REIN (13), en France en 2014, 10 375 personnes ont commencé un traitement par dialyse pour insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) et 424 ont reçu une transplantation rénale en premier traitement de suppléance rénale, soit une incidence globale de l'IRCT traitée par suppléance rénale de 163 par million d'habitants. Au 31 décembre 2014, 79 358 personnes recevaient un traitement de suppléance rénale ; 54 % étaient traités par dialyse et 46% étaient transplantés rénaux. La prévalence brute globale de l'insuffisance rénale terminale traitée était de 1 194 patients par million d'habitants. Dans la région Basse-Normandie, en 2014, la prévalence brute de l'IRCT traitée était de 1052 pmh et l'incidence annuelle était de 148 pmh.

B. Prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale

a) Définition du parcours de soins

Le parcours de soins peut se définir comme « la trajectoire globale des patients et usagers dans un territoire de santé donné, avec une attention particulière portée à l'individu et à ses choix », selon les termes employés par l'Agence Régionale de Santé (14). La Haute Autorité de Santé rappelle que ce parcours doit être un « juste enchaînement et au bon moment de ces différentes compétences professionnelles liées directement ou indirectement aux soins : consultations, actes techniques ou biologiques, traitements médicamenteux et non médicamenteux, prise en charge des épisodes aigus (décompensation, exacerbation), autres prises en charge (médico-sociales notamment, mais aussi sociales)... » (12). La maladie rénale chronique est l'une des quatre pathologies retenues en 2012 par l'HAS pour la mise en place prioritaire d'un parcours de soins. Deux points sensibles cités par l'HAS dans le cadre du parcours de soins du patient avec maladie rénale chronique

sont par exemple « l'identification de la population à risque de maladie rénale chronique », et « l'évaluation du stade et de l'évolutivité de la maladie rénale et la reconnaissance des situations nécessitant une prise en charge par le néphrologue ».

Le parcours de soins du patient ayant une insuffisance rénale chronique repose sur l'enchaînement de différentes étapes qui dépendent de la progression de l'IRC, des choix du patient et de la survenue d'événements de santé. Le diagramme état-transition, utilisé dans de nombreux domaines tels que la biologie et l'informatique, peut être utile pour représenter le parcours du patient IRC. Un état peut se définir comme une situation, pendant la durée de vie d'un sujet, qui satisfait une ou plusieurs conditions ou attend la survenue d'un événement. La transition est alors la relation entre deux états indiquant qu'un objet passe d'un état à un autre si un événement spécifié se produit.

L'insuffisance rénale chronique stade IV constitue un état. A ce stade, le patient doit bénéficier d'une prise en charge néphrologique. En plus du ralentissement de la maladie rénale chronique et du dépistage de certaines complications de l'IRC, le patient doit être informé des différentes prises en charges proposées au stade V de la maladie. En effet lorsque le DFG décline, la transition entre stade IV et stade V doit avoir été préparée afin d'accompagner le patient vers l'état suivant, qui peut être le traitement conservateur ou le traitement de suppléance rénale.

b) Traitement conservateur

Le traitement conservateur se définit comme une prise en charge néphrologique active sans recours à la suppléance rénale. Cette stratégie vise à diminuer le risque de survenue de complications en lien avec l'IRCT, à traiter les symptômes rapportés par le patient, à prodiguer des soins de support (15), sans débiter de traitement par dialyse. De nombreux travaux étudient actuellement la place du traitement conservateur dans la prise en charge du patient IRC stade V, afin de connaître les indications

de ce traitement notamment chez le sujet âgé (16), les freins au déploiement de cette stratégie (17) et le devenir des patients en traitement conservateur (18, 19).

c) Traitement de suppléance rénale

Au sein du traitement de suppléance rénale se distinguent la transplantation rénale et l'épuration extra-rénale.

La transplantation rénale est la thérapeutique de suppléance rénale qui apporte la meilleure qualité de vie. Elle doit être proposée à tous les patients en IRC stade V, sans limite d'âge, éligibles pour une greffe d'organe. En France, la transplantation rénale peut être réalisée à partir d'un organe provenant d'un donneur anonyme décédé, ou bien suite au don vivant d'un proche du patient.

Les modalités d'épuration extra-rénale sont classiquement présentées au nombre de deux : dialyse péritonéale (DP) ou hémodialyse (HD). Cette dichotomie concernant le traitement par épuration extra-rénale repose sur un rationnel scientifique, puisque l'épuration se déroule de manière différente au sein des deux techniques : circuit extra-corporel et utilisation d'une membrane synthétique dans le cas de l'hémodialyse, utilisation d'une membrane naturelle et de la cavité péritonéale dans le cas de la dialyse péritonéale. Cependant pour une approche centrée sur le patient, une autre classification des techniques de dialyse peut être proposée en se basant sur l'organisation de la dialyse dans le quotidien du patient plutôt que sur le rationnel scientifique. Les modalités de dialyse peuvent par exemple être classées selon l'assistance ou non par un tiers, définissant ainsi dialyse autonome et dialyse assistée, ou bien selon le lieu de déroulement de la dialyse : hospitalière ou hors centre. En effet, chacune des stratégies thérapeutiques, DP et HD, peut être mise en place différemment selon l'autonomie et le souhait du patient. En France, la dialyse péritonéale peut être entièrement gérée par le patient formé par une équipe dédiée, ou bien être administrée par une

infirmière diplômée d'état intervenant à domicile (20). De même, l'hémodialyse peut être installée au domicile du patient qui sera alors entièrement autonome, ou bien être prodiguée en centre lourd, sous supervision médicale et paramédicale étroite. Entre ces deux dernières possibilités et selon l'autonomie et les comorbidités du patient, les séances d'hémodialyse peuvent avoir lieu en unité de dialyse médicalisée ou en autodialyse.

La survie des techniques de suppléance étant généralement de quelques années, différentes transitions surviennent entre les modalités de suppléance rénale au cours du parcours du patient IRCT.

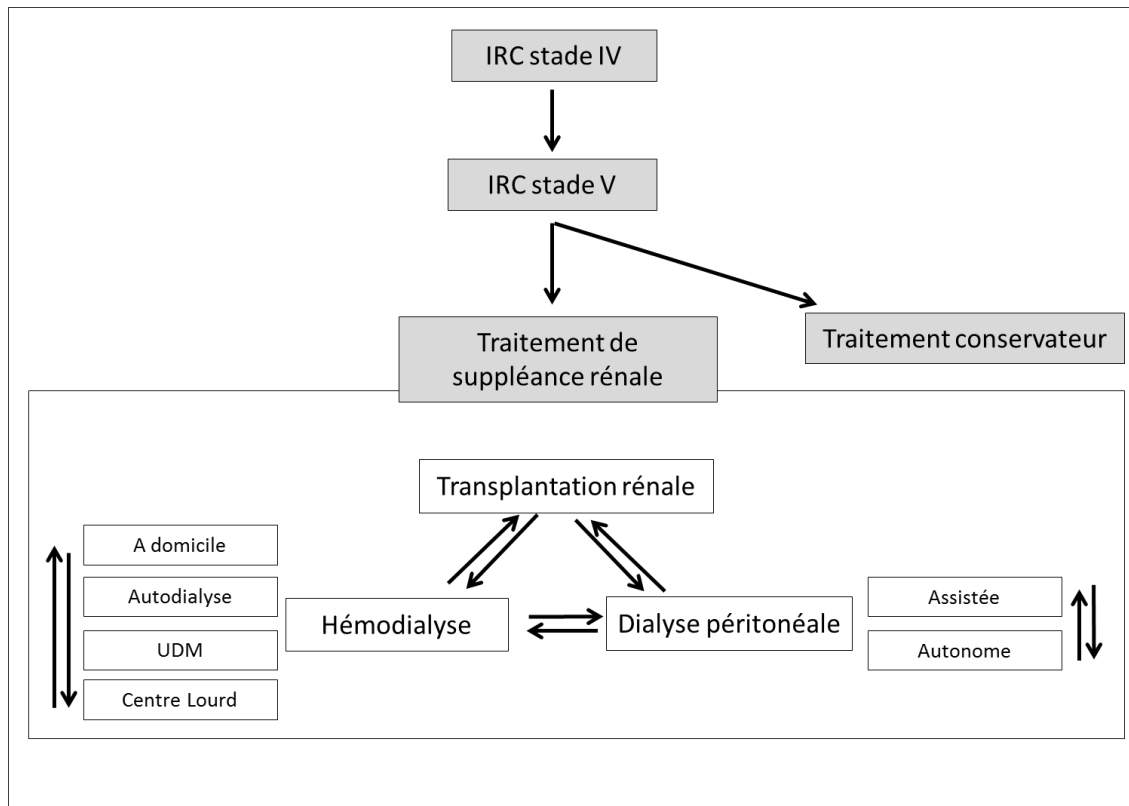
d) Choix du premier traitement reçu en IRC stade V

Au cours des années 90 est apparu pour la première fois le concept de programme d'éducation pré-dialyse (21, 22, 23). Ce programme, dédié aux patients atteints d'IRC stade IV-V, a pour objectif d'informer et d'éduquer le patient sur sa maladie rénale, sur l'évolution naturelle de celle-ci, et sur les stratégies de prise en charge qui seront proposées au stade V. La nécessité de mettre en place ce type de programme est aujourd'hui clairement établie (24). L'objectif est de permettre au patient de choisir la modalité de traitement la plus adaptée pour lui, en l'absence de contre-indication médicale à l'une des stratégies de traitement. Le libre choix du patient est associé à une meilleure satisfaction du patient (25) concernant son traitement.

e) Soins intégrés

Une fois le stade V de la MRC atteint, si le patient débute un traitement de suppléance, il sera traité par une suppléance rénale toute sa vie. L'une des particularités du parcours de soins du patient insuffisant rénal chronique est que les différents états ou différentes modalités de suppléance rénale, transplantation rénale, dialyse péritonéale ou hémodialyse, peuvent se succéder dans le temps créant ainsi de nombreuses phases de transition entre les modalités (figure 1). Ces phases de transitions peuvent être choisies par le patient, comme la transition vers la transplantation rénale, ou subies, lorsque survient un événement qui empêche le patient de poursuivre dans la modalité choisie. C'est le cas quand par exemple un patient traité par dialyse péritonéale doit être transféré en hémodialyse en raison d'une infection péritonéale réfractaire au traitement antibiotique.

Figure 1. Prise en charge intégrée de l'insuffisance rénale chronique stade V. Diagramme état-transition.



La notion de prise en charge intégrée de l'insuffisance rénale chronique stade V (26) a vu le jour dans les années 2000. Cette notion vise à décrire et évaluer le devenir de patients IRC stade V qui sont traités successivement par différentes modalités de suppléance rénale. Elle s'oppose aux travaux antérieurs qui visaient à étudier le devenir des patients traités par une seule modalité de traitement de suppléance. Les données de la littérature ont montré qu'il existe un rationnel scientifique à promouvoir cette prise en charge intégrée, car lorsque les transitions entre les différentes modalités sont anticipées et encadrées, il peut y avoir un bénéfice à changer de technique de suppléance rénale au cours du temps. Par exemple, différents travaux ont étudié la place de la dialyse péritonéale en 1^{er} intention lors du démarrage de l'épuration extra-rénale suivie par un transfert en hémodialyse quand différents critères de qualité de dialyse ne sont plus atteints. Cette stratégie est associée à une

meilleure préservation de la fonction rénale résiduelle (27, 28) qui est associée à la survie en dialyse, et du capital veineux, qui constitue un enjeu très important chez les patients IRC.

C. Problématiques liées aux phases de transition dans le parcours du patient insuffisant rénal chronique

Les phases de transitions peuvent être associées à une augmentation de la morbidité et de la mortalité lorsqu'elles ne sont pas anticipées. Il faut donc pouvoir définir des trajectoires de patient et faire en sorte de maîtriser les changements d'état afin d'améliorer la prise en charge du patient insuffisant rénal chronique. Cela ne peut être atteint sans une phase exploratoire préalable visant à étudier les phases de transition du parcours de soins intégrés. L'objectif de ce travail était donc d'étudier trois transitions présentes dans le parcours de soins du patient atteint d'insuffisance rénale chronique.

a) Transition entre dialyse péritonéale et hémodialyse

La survie de la technique dialyse péritonéale est inférieure à celle de l'hémodialyse. En France, 2 ans après le début de la dialyse péritonéale, seuls 50% des patients sont toujours traités par DP (29). L'arrêt de la DP survient suite à un décès, une transplantation rénale, et dans une assez large proportion suite à un transfert en hémodialyse car la poursuite de la DP est jugée impossible. Cette transition entre dialyse péritonéale et hémodialyse doit être anticipée afin d'éviter le démarrage de l'HD sur cathéter central, car celui-ci est responsable d'une augmentation de la morbi-mortalité en

dialyse (30 - 35). L'un des enjeux de cette transition est donc de créer une fistule artério-veineuse pour hémodialyse avant le transfert en hémodialyse afin qu'elle soit mature et ponctionnable lors de la première séance d'hémodialyse. Actuellement il n'existe pas de recommandation concernant la création anticipée d'une fistule artério-veineuse chez le patient traité par DP. La seule étude publiée sur la création de fistule chez le patient DP est très ancienne et rapportait un nombre important d'abord vasculaire non fonctionnel lors du transfert en hémodialyse (36).

Nous nous sommes intéressés aux facteurs de risque de transfert précoce en hémodialyse, survenant au cours des 6 premiers mois de traitement par dialyse péritonéale. En effet, il semble important d'identifier ces patients ayant une transition précoce afin de leur créer une fistule artério-veineuse préemptive, ce qui permettrait d'avoir un temps de maturation optimal de la fistule, une limitation de la survenue de complications de la fistule qui sont dépendantes du temps, et une diminution de l'initiation de l'hémodialyse sur cathéter.

b) Transition entre les différentes structures d'hémodialyse

Il existe en France des unités de dialyse hors-centre, les unités de dialyse médicalisée (UDM) et d'autodialyse, qui permettent de diminuer la distance au centre de dialyse pour les patients hémodialysés (37) et de diminuer le coût de traitement (38). La présence médicale n'est pas permanente dans ces centres au cours de la séance de dialyse et les patients éligibles pour les structures d'UDM et autodialyse sont généralement moins comorbides (39). Ces centres travaillent en partenariat avec des structures de dialyse de centre lourd. En effet, celles-ci assurent le repli des patients, c'est-à-dire la prise en charge en centre lourd des patients d'UDM et d'autodialyse lors de la survenue d'une complication nécessitant une prise en charge médicale plus importante. Le repli peut être temporaire, le temps de résoudre le problème médical, ou permanent si le patient reste ensuite

définitivement en dialyse en centre. Le repli peut être considéré comme une transition entre différents traitements par hémodialyse (figure 1).

Ces replis sont associés à une altération de la qualité de vie du patient et entraînent une désorganisation du système de soin car dans la majorité des cas ces transitions ne sont pas programmées et impliquent la réalisation de séances de dialyse en urgence en centre lourd.

L'une des principales causes de repli est la complication de l'abord vasculaire pour hémodialyse (40). Nous avons donc étudié, dans la deuxième partie de ce travail, la survenue d'une infection liée à la fistule artério-veineuse chez les patients d'autodialyse, événement pourvoyeur de repli.

c) Transition entre stade V et traitement de suppléance rénale

Un certain nombre de patients chaque année en France démarrent une dialyse chronique de façon non planifiée. Ce début non programmé a pour conséquence une désorganisation de la structure de soin, entraîne une augmentation de la morbi-mortalité du patient et un moindre accès à la dialyse hors centre (41). Les mécanismes pouvant conduire à ce début non programmé de la dialyse chronique sont :

- un patient IRC stade IV-V non adressé au néphrologue
- une dégradation brutale non prévisible de la fonction rénale (insuffisance rénale aiguë (IRA) sur IRC) chez un patient IRC connu
- un patient IRC stade IV-V adressé au néphrologue mais non préparé à la suppléance rénale : patient perdu de vu ou défaut de suivi

L'insuffisance rénale chronique est une pathologie difficile pour le médecin généraliste, car il rencontre fréquemment cette pathologie et doit définir quels sont les patients qui doivent être adressés à un néphrologue. Il existe des recommandations internationales sur ces pratiques. On constate cependant que dans un certain nombre de cas, le patient n'est pas adressé au néphrologue. Dans une étude récente menée sur la région de Stockholm, seuls 36% des patients avec une IRC stade IV ou V non dialysée étaient suivis en néphrologie (42). Des outils ont été développés pour aider les médecins non néphrologues à prendre en charge la maladie rénale chronique et définir les patients à adresser au néphrologue (43).

Une analyse en sous-groupes de patients nous semble pertinente pour identifier la transition entre stade V et traitement de suppléance dans des populations ciblées. Les patients ayant un cancer sont à risque d'être confrontés à ces problématiques, à la fois parce qu'ils sont à risque de dégradation rapide de la fonction rénale à cause des traitements utilisés, et parce que nous émettons l'hypothèse que ces patients ont un moindre accès au traitement de suppléance rénale. Nous avons ainsi conduit une étude rétrospective sur la mise en dialyse des patients atteints de cancer.

II. Transition précoce entre dialyse péritonéale et hémodialyse

1) Introduction

Il a été montré que la survie des patients traités par la dialyse péritonéale est au moins égale à celle des patients traités par hémodialyse pendant les deux premières années de traitement (44, 45). Cependant la technique de dialyse péritonéale est souvent interrompue de manière précoce. En France, d'après le Registre de Dialyse Péritonéale de Langue Française (RDPLF), la survie de la technique de dialyse péritonéale à 2 ans est de 48% (29).

Les événements responsables de l'arrêt de la dialyse péritonéale sont le décès (51.8%), l'échec de la technique avec transfert en hémodialyse (31%), la transplantation rénale (15.6%), la reprise de fonction rénale (1.7%) (29). Les causes d'arrêt de la technique varient en fonction du temps passé en DP. Au cours des premiers mois, l'arrêt de la dialyse péritonéale est principalement lié à des dysfonctions de cathéter et à des problèmes psychosociaux, alors que plus tardivement, il est dû à la transplantation, à la dénutrition, à l'insuffisance de dialyse, aux infections péritonéales et à la perte d'ultrafiltration (46).

Le transfert en hémodialyse est un événement fréquent en dialyse péritonéale. Il est habituel de considérer le transfert en hémodialyse comme un échec de la dialyse péritonéale. Cette transition entre les modalités de dialyse exige une attention particulière. En effet, nous avons montré que dans la majorité des cas le transfert de la dialyse péritonéale vers l'hémodialyse n'était pas anticipé (47). Un transfert non anticipé expose le patient au risque d'un début de l'hémodialyse sur un cathéter central, car les recommandations actuelles ne préconisent pas de création de fistule pour hémodialyse chez le patient traité par dialyse péritonéale. L'initiation non planifiée de l'hémodialyse est associée à une augmentation du risque de décès.

Le transfert tardif en hémodialyse dépend de la survenue d'événements au cours du traitement par DP, comme les péritonites et les modifications structurelles de la membrane péritonéale, et pour cette raison est difficile à prévoir au démarrage de la DP. Par contre, les facteurs de risque de transfert précoce en hémodialyse semblent évaluables dès la mise en dialyse et leur identification permettrait de cibler les patients en DP qui peuvent bénéficier d'une création précoce de FAV afin de réaliser une transition anticipée vers l'HD.

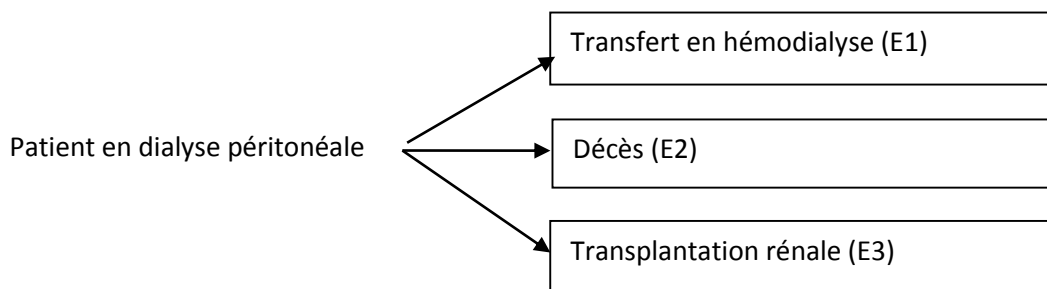
Notre étude porte sur les facteurs prédictifs d'un échec précoce de la dialyse péritonéale.

2) Particularités méthodologiques

A. Définition des événements compétitifs

Les trois causes principales d'arrêt précoce de la dialyse péritonéale sont le décès, la transplantation et le transfert en hémodialyse. Lorsque l'événement d'intérêt (E1) est le transfert en hémodialyse, les autres événements décès (E2) transplantation rénale (E3) doivent être considérés comme des événements concurrents du transfert en hémodialyse car ils empêchent l'observation de l'événement d'intérêt et donc biaisent l'estimation de la probabilité de survenue de l'événement E1 (48) (figure 2).

Figure 2. Représentation des événements concurrents dans l'étude



(E1) est l'événement d'intérêt ; si les événements (E2) ou (E3) surviennent, l'événement (E1) ne pourra pas être observé. (E2) et (E3) sont dits événements compétitifs, ou concurrents.

B. Modèles statistiques adaptés au contexte

Les événements compétitifs (E2, E3) du transfert en HD étant censurés, le modèle de Cox estime le lien spécifique entre le transfert en HD et les variables qui sont entrées dans le modèle. Le risque est surestimé puisque les sujets ayant présenté un événement compétitif sont retirés des sujets à risque (49).

Pour prendre en compte chacun des risques concurrents on peut utiliser le cs RH qui correspond au hazard ratio (HR) pour chacun des événements (chaque événement est tour à tour l'événement d'intérêt, les autres événements étant censurés). On obtiendra un modèle de Cox pour E1, E2 et E3 permettant d'estimer le lien spécifique entre la variable et chacun des événements (cause-specific hazard ratio : cs-HR). Néanmoins l'estimation du risque reste biaisée du fait de la soustraction des sujets ayant présenté un événement concurrent du groupe de sujet à risque de présenter l'événement d'intérêt.

Dans le modèle de Fine and Gray, décrit en 1999 (50), on ne soustrait pas les sujets ayant présenté un événement concurrent des sujets à risque. Concernant l'estimation de la probabilité de survenue de l'événement d'intérêt, la fonction de risque est la probabilité de l'événement d'intérêt (E1) au temps t pour un individu n'ayant pas eu l'événement d'intérêt (E1) jusqu'au temps t et n'ayant présenté aucun événement concurrent ou ayant présenté un événement concurrent (E2, E3). Quand t augmente, la population à risque contient de plus en plus de sujets ayant présentés un événement concurrent puisqu'ils ne sont pas censurés, contrairement à ce qui est appliqué dans l'estimation de Kaplan Meier. On peut de plus représenter les fonctions d'incidence cumulée des différents événements au cours du temps.

En ce qui concerne la comparaison des risques, le test de Gray est une extension du test du Logrank adaptée aux risques concurrents. Le modèle de Fine and Gray permet d'obtenir un hazard ratio nommé subdistribution hazard ratio (sd-HR), qui mesure l'association entre la variable et la survenue de l'événement en considérant que le sujet a ou n'a pas présenté un événement compétitif au temps t. Les sujets ayant présentés les événements E2 ou E3 ne sont pas soustraits de la population des sujets à risque de présenter l'événement E1 contrairement au modèle de Cox dans lequel ces sujets seraient censurés. L'effet de la variable X sur l'événement d'intérêt E1 est donc considéré y compris lorsque l'effet de X sur E1 est indirect et est le résultat de l'effet de X sur un événement compétitif.

C. Article

Néphrologie & Thérapeutique 11 (2015) 69–72



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Mise au point

Prise en compte des événements compétitifs dans les études de survie



Dealing with competing events in survival analysis

Clémence Béchade, Thierry Lobbedez *, Pour la Commission d'épidémiologie et de santé publique de la Société de néphrologie

Service de néphrologie, CHU Clémenceau, avenue G.-Clémenceau, 14033 Caen cedex, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :
Reçu le 13 juin 2014
Accepté le 24 novembre 2014

Mots clés :
Analyse de survie
Événements concurrents
Modèle de Fine et Gray
Risques compétitifs

Keywords:
Competing risk
Fine and Gray model
Survival analysis

RÉSUMÉ

Les études de survie ont pour objectif d'analyser la survenue d'un événement au cours du temps afin d'estimer le risque, et de connaître les facteurs de risque associés à l'apparition de cet événement. L'existence d'événements compétitifs peut entraîner un biais dans l'estimation du risque. Un événement est dit compétitif ou concurrent lorsqu'il empêche d'observer la survenue de l'événement d'intérêt. Nous détaillons dans cet article les limites du modèle de Cox et l'intérêt du modèle de Fine et Gray lorsqu'il existe des événements concurrents dans une étude de survie.

© 2015 Association Société de néphrologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Survival analyses focus on the occurrences of an event of interest, in order to determine risk factors and estimate a risk. Competing events prevent from observing the event of interest. If there are competing events, it can lead to a bias in the risk's estimation. The aim of this article is to explain why Cox model is not appropriate when there are competing events, and to present Fine and Gray model, which can help when dealing with competing risks.

© 2015 Association Société de néphrologie. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Les analyses de survie sont très souvent utilisées dans le domaine de la néphrologie. Les méthodes prenant en compte les risques concurrents se sont développées ces dernières années. L'objectif fondamental de cet article est de décrire les principaux modèles de survie et les possibilités de prise en compte des événements compétitifs. Nous prendrons tout au long de l'article l'exemple des événements transfert en hémodialyse (HD), transplantation rénale et décès d'un patient en dialyse péritonéale (DP) pour illustrer les méthodes présentées [1].

1. L'étude de survie

En médecine, de nombreuses études ont pour objectif d'analyser la survenue au cours du temps d'un événement comme une maladie, une rechute ou un décès. Ces études sont appelées études de survie, même lorsque l'événement étudié n'est pas un

décès. Les objectifs sont d'estimer la probabilité de survenue d'un événement (E) et d'évaluer le lien entre l'exposition à une variable (X) et la survenue de l'événement en comparant les risques de survenue de (E) selon l'exposition ou non à (X).

Dans une étude de survie, on observe une population dans le temps et l'on s'intéresse à la survenue au cours du suivi d'un événement dit d'intérêt (E1). Classiquement, la survenue de l'événement est codée de façon binaire (E1 = 1 si survenue de l'événement ; E1 = 0 en l'absence de survenue).

L'inclusion des sujets dans l'étude a lieu tout au long de la période étudiée. La cohorte est composée d'individus répondant aux critères d'inclusion et d'exclusion définis dans le protocole de l'étude. Pour chaque individu, il existe une date d'origine, qui est la date d'entrée dans l'étude et donc le début de la phase d'observation, et une date de fin d'observation. Si le sujet a présenté l'événement d'intérêt E1 au cours du suivi, cette date de fin d'observation correspond à la date de survenue de E1. Si le sujet a présenté un autre événement au cours du suivi empêchant d'observer l'événement d'intérêt, la date de fin correspond à la date

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail : lobbedez-t@chu-caen.fr (T. Lobbedez).

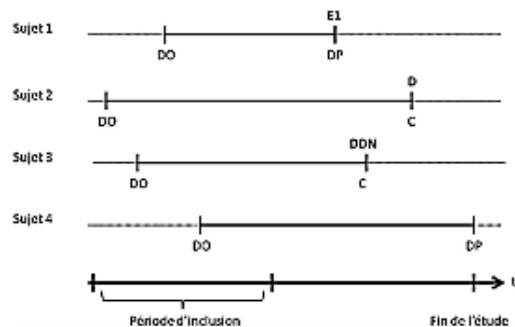


Fig. 1. Représentation d'une cohorte. DO : date d'origine ; DP : date de point ; E1 : survenue de l'événement E1 ; D : survenue du décès ; C : censure ; DDN : date de dernière nouvelle ; t : temps.

de survenue de cet autre événement (date de décès ou date de dernière nouvelle). Si le sujet n'a présenté aucun événement au cours du suivi, la date de fin d'observation correspond à la date de point (fin de l'étude). Dans les deux derniers cas de figure, l'événement d'intérêt n'est pas survenu avant la date de fin d'observation ; on dit alors que le sujet est censuré.

On obtient ainsi pour chaque patient une durée jusqu'à la survenue de E1 ou jusqu'à la fin de la période d'observation qui vont permettre d'estimer une probabilité de survenue de E1 (Fig. 1).

2. Les événements concurrents ou compétitifs

La problématique des événements concurrents est fréquente en néphrologie. Un événement est dit concurrent ou compétitif lorsqu'il empêche d'observer l'événement d'intérêt (E1) [2]. Par exemple, si l'on souhaite étudier la survenue du transfert en hémodialyse (E1) d'un patient en dialyse péritonéale, on dit que la transplantation rénale (E2) tout comme le décès en dialyse (E3) sont des événements concurrents puisqu'ils empêchent d'observer un éventuel transfert en hémodialyse (Fig. 2).

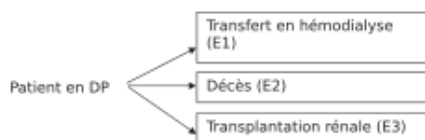


Fig. 2. Survie sans transfert en HD (courbe de Kaplan-Meier).

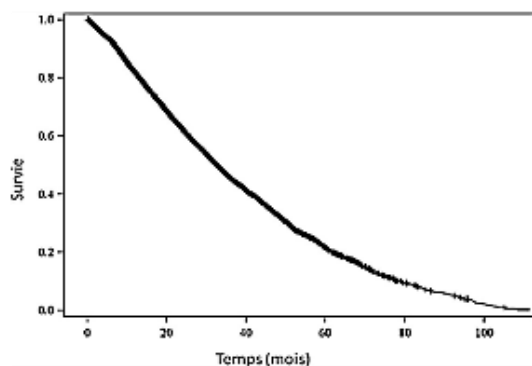


Fig. 3. Survie sans transfert en hémodialyse (courbe de Kaplan-Meier).

3. Courbe de survie et risque instantané

La courbe de survie est employée pour décrire la dynamique de survenue au cours du temps de l'événement transfert en HD. Elle représente, en fonction du temps, la proportion des sujets initialement inclus dans l'essai toujours en DP au temps t. L'estimation des courbes de survie fait appel principalement à la technique de Kaplan-Meier (Fig. 3). Le taux de survie sans événement, c'est-à-dire de patients maintenus en DP, est réactualisé à chaque temps de survenue d'un événement transfert en HD, donnant un aspect en marches d'escalier. La probabilité de transfert en hémodialyse s'obtient en divisant le nombre d'événements par le nombre de sujets à risque. On peut comparer des courbes de sous-groupes pour savoir si la survie est significativement différente dans les groupes. Par exemple, la courbe de survie des patients ayant une assistance en DP peut être comparée à celle des patients autonomes par un test du logrank.

Les événements compétitifs sont censurés dans l'estimation de Kaplan-Meier. Lorsque l'on étudie le transfert en HD ($E1 = 1$), comme dans l'exemple précédent, les événements transplantation rénale et décès sont censurés ($E2 = E3 = 0$). La censure est considérée comme non informative, autrement dit que la survenue de E2 et E3 est aléatoire, sans impact sur la survenue de E1, ce qui n'est pas forcément vérifié [3]. En effet, les sujets qui présentent l'événement transplantation rénale ont probablement moins de comorbidités que les autres sujets ; le fait de censurer et donc de retirer les sujets qui présentent l'événement transplantation modifie la population d'analyse et donc la probabilité de survenue de E1. Un patient décédé ou transplanté est retiré du groupe des sujets à risque, ce qui augmente la probabilité du transfert en hémodialyse en diminuant le dénominateur, biaisant ainsi l'estimation du risque de survenue du transfert. L'incidence réellement observée de l'événement d'intérêt transfert en hémodialyse est surestimée par la méthode de Kaplan-Meier [4].

Toutefois, l'estimation de Kaplan-Meier garde un intérêt pour estimer l'incidence théorique de l'événement s'il n'y avait pas d'événement compétitif.

Le risque instantané $h(t)$ de transfert en hémodialyse est le taux de transfert observé entre t et t+dt lorsque dt tend vers 0, c'est-à-dire sur une période très courte, d'où le concept de risque instantané qui peut être comparé à la vitesse instantanée d'un véhicule. Habituellement, le risque instantané de survenue d'un événement n'est pas constant au cours du temps (par exemple, le risque instantané de décès n'est pas constant au cours de la vie, il augmente avec l'âge chez l'adulte).

4. Modèle de Cox

Afin d'étudier le lien entre l'exposition à une variable X (par exemple l'aide d'une infirmière à domicile) et la survenue d'un événement E1, par exemple le transfert en hémodialyse, on utilise le hazard ratio (HR) qui est le rapport du risque instantané de survenue de l'événement chez les sujets exposés à X : $h(t)$ si ($X = 1$) et du risque instantané de survenue de l'événement chez les sujets non exposés : $h(t)$ si ($X = 0$). Pour utiliser le rapport de risque comme estimateur du lien entre l'exposition à X et la survenue de l'événement d'intérêt, il faut que sa valeur soit constante au cours du temps, même si les risques instantanés varient ; c'est ce que l'on appelle l'hypothèse des risques proportionnels. Il s'agit d'une hypothèse de validité du modèle de Cox qui est un modèle à risque proportionnel constant.

Le modèle de Cox permet d'estimer le rapport de risque instantané (hazard ratio) [5]. Dans le modèle de Cox, il est considéré que le risque instantané de survenue de transfert en hémodialyse est égal au produit du risque instantané de base de

transfert $h(t)$ et de l'exponentielle de la variable d'exposition à X_1 multipliée par un coefficient b . Comme l'exponentielle du coefficient si $X=1$ est égale au hazard ratio, le modèle de Cox permet d'estimer le lien entre $X=1$ (exposition à X) et le risque de survenue de l'événement :

$$h(t) = h_0(t) \cdot \exp(b \cdot \text{facteur } X_1)$$

Exp $\approx 1/4$ HR pour X_1

Ainsi, le lien entre une variable et l'événement peut être modélisé en tenant compte de l'effet des autres variables explicatives ayant un impact sur la survenue du transfert en hémodialyse. Par exemple, on peut choisir d'étudier l'effet de l'assistance par une infirmière à domicile sur le risque de survenue du transfert en HD en incluant dans le modèle d'autres facteurs susceptibles d'influencer le transfert en HD, comme l'âge du patient. On obtient alors une équation $h(t) = h_0(t) \cdot \exp(b_1 \cdot \text{âge} + b_2 \cdot \text{âge})$, qui permet d'estimer le lien entre l'assistance et le transfert en hémodialyse, indépendamment de la valeur de l'âge (ajustement). Dans cet exemple (Tableau 1), l'assistance n'est pas un facteur de risque de transfert en HD après ajustement sur les autres variables, puisque l'intervalle de confiance du HR comprend 1.

Les événements compétitifs (E2, E3) du transfert en HD étant censurés, le modèle de Cox estime le lien spécifique entre le transfert en HD et les variables qui sont entrées dans le modèle. Le risque est surestimé puisque les sujets ayant présenté un événement compétitif sont retirés des sujets à risque [2].

Afin de prendre en compte chacun des risques concurrents, il est possible d'utiliser le cs-RH qui correspond au HR pour chacun des événements (chaque événement est tour à tour l'événement d'intérêt, les autres événements étant censurés). On obtiendra un modèle de Cox pour E1, E2 et E3 permettant d'estimer le lien

spécifique entre la variable et chacun des événements (cause-specific hazard ratio [cs-HR]). Néanmoins, l'estimation du risque reste biaisée du fait de la soustraction des sujets ayant présenté un événement concurrent du groupe de sujets à risque de présenter l'événement d'intérêt.

5. Modèle de Fine et Gray

Dans le modèle de Fine et Gray, décrit en 1999 [6], on ne soustrait pas les sujets ayant présenté un événement concurrent des sujets à risque.

Concernant l'estimation de la probabilité de survenue de l'événement d'intérêt, la fonction de risque est la probabilité de l'événement d'intérêt (E1) au temps t pour un individu n'ayant pas eu l'événement d'intérêt (E1) jusqu'au temps t et n'ayant présenté aucun événement concurrent ou ayant présenté un événement concurrent (E2, E3). Lorsque t augmente, la population à risque contient de plus en plus de sujets ayant présenté un événement concurrent puisqu'ils ne sont pas censurés, contrairement à ce qui est appliqué dans l'estimation de Kaplan-Meier. On peut de plus représenter les courbes d'incidence cumulée des différents événements au cours du temps.

En ce qui concerne la comparaison des risques, le test de Gray est une extension du test du logrank adapté aux risques concurrents permettant de comparer, par exemple, la survie de la technique selon l'assistance par infirmière à domicile. Le modèle de Fine et Gray permet d'obtenir un hazard ratio nommé subdivision hazard ratio (sd-HR), qui mesure l'association entre la variable et la survenue de l'événement et représente un risque net en considérant que le sujet a ou n'a pas présenté un événement compétitif au temps t . Les sujets ayant présenté les événements E2 ou E3 ne sont pas soustraits de la population des sujets à risque de présenter l'événement E1, contrairement au modèle de Cox dans lequel ces sujets seraient censurés. L'effet de la variable X sur l'événement d'intérêt E1 est donc considéré, y compris lorsque l'effet de X sur E1 est indirect et est le résultat de l'effet de X sur l'événement compétitif. Dans notre exemple [1], le fait d'être inscrit sur liste d'attente de transplantation est associé à la survenue de l'événement compétitif transplantation (cs-RH = 30,90 ; intervalle de confiance [IC] 95 % 19,68–48,76). Il y a une moindre survenue observée de l'événement transfert en hémodialyse chez ceux inscrits sur liste d'attente (sd-RH = 0,10 ; IC 95 % 0,07–0,16) par effet indirect : il s'agit de la conséquence de l'association entre la variable inscription sur liste et l'événement compétitif transplantation (moins de sujets à risque de présenter le transfert en hémodialyse chez ceux inscrits sur liste d'attente de greffe puisqu'ils bénéficient plus souvent d'une transplantation). L'interprétation de chaque cas de figure a été discutée dans l'article de Lau et al. [2].

6. Discussion

Des événements compétitifs existent fréquemment dans les études de survie et peuvent biaiser l'estimation du risque de survenue de l'événement et les rapports de risque utilisés pour définir les facteurs pronostiques. Il est donc indispensable d'utiliser une méthodologie adaptée à l'existence de ces risques concurrents ; plusieurs modèles peuvent être utilisés :

le modèle de Cox de type cause-specific permet d'estimer plusieurs hazard ratios (cs-HR) en étudiant tour à tour le lien entre chaque variable explicative et chacun des événements (événement d'intérêt et événements concurrents). Néanmoins, l'estimation du risque de survenue de l'événement d'intérêt est biaisée ;

Tableau 1
Analyse multivariée pour l'événement transfert en hémodialyse (modèle de Cox).

Variables	HR	IC 95 %
Âge/5 (ans)	0,96	0,93–1,00
CCI	0,96	0,90–1,02
Sexe	1,10	0,91–1,02
Néphropathie (réf = PKR)		
Diabétique	0,95	0,57–1,58
Divers	1,06	0,57–1,97
Glomérulonéphrite	1,43	0,90–2,26
Néphropathie interstitielle chronique	1,33	0,78–2,26
Maladie de système	1,39	0,74–2,59
Uropathie	1,24	0,67–2,30
Néphropathie vasculaire	0,97	0,62–1,53
Indéterminée	0,74	0,44–1,23
Diabète	1,25	0,95–1,65
1 ^{re} modalité en DP (DPCA)	1,15	0,94–1,41
Suppléance avant DP		
Transplantation avant DP	2,41	1,60–3,64
Pas de traitement de suppléance	Réf.	
Temps passé en HD avant DP (mo)		
0	Réf.	
3	1,33	1,03–1,72
> 3	2,11	1,55–2,86
Taille du centre (nouveaux patients par an)		
< 10	Réf.	
[10–20]	0,78	0,65–0,95
> 20	0,74	0,56–0,96
DP assistée		
Pas d'assistance	Réf.	
Assistance par la famille	0,83	0,60–1,17
Assistance par une IDE	1,10	0,87–1,40
Péritonite	2,31	1,38–3,88

HR : hazard ratio ; IC : intervalle de confiance ; CCI : Charlson Comorbidity Index ; PKR : polykystose rénale ; DPCA : dialyse péritonéale continue ambulatoire ; mo : mois ; IDE : infirmière diplômée d'État.

le modèle de Fine et Gray permet quant à lui d'obtenir un hazard ratio pour chaque variable explicative (subdistribution HR), exprimant de façon non biaisée le lien entre cette variable et l'événement d'intérêt. La survenue de l'événement au cours du temps peut être représentée par une courbe d'incidence cumulée.

L'utilisation de l'un ou l'autre des modèles dépend des objectifs de l'étude. Lorsque l'on souhaite estimer le risque réellement observé, il faut tenir compte des événements compétitifs dans le modèle et l'incidence cumulée obtenue par le modèle de Fine et Gray est alors appropriée. À l'inverse, si l'on souhaite modéliser la probabilité de survenue de l'événement d'intérêt en l'absence d'événement compétitif, l'estimation de Kaplan-Meier est utile. De plus, l'interprétation des cs-RH et sd-RH doit se faire conjointement pour rendre compte au mieux des effets des événements concurrents dans l'analyse de survie. L'effet d'une variable peut être un effet direct sur la survenue de l'événement d'intérêt ou bien un effet indirect exercé sur l'événement compétitif [7].

Ces analyses statistiques peuvent être réalisées grâce au logiciel statistique R¹ (R Foundation for Statistical Computing) à l'aide des packages *coxme*, *cmprsk*, *crrSC*, dont l'aide est disponible via le site du Comprehensive R Archive Network (CRAN ; <http://cran.r-project.org/>), ou grâce au logiciel SAS² [à l'aide des macros %uminc et %CIF]. Des tutoriels existent pour aider à la réalisation

de ces analyses, qui doivent être préférées au modèle de Cox lorsqu'il existe des événements compétitifs [8].

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Béchade C, Guittet L, Evans D, Verger C, Ryckelynck JP, Lobbedez T. Early failure in patients starting peritoneal dialysis: a competing risks approach. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:2127–35.
- [2] Lau B, Cole SR, Gange SJ. Competing risk regression models for epidemiologic data. *Am J Epidemiol* 2009;170:244–56.
- [3] Couchoud C, Villar E. Bias in survival analysis: the specific case of end-stage renal disease. *Nephrol Ther* 2011;7:27–31.
- [4] Beuscart JB, Pagniez D, Boulanger E, Lessore de Sainte Foy C, Salleron J, Frimat L, et al. Overestimation of the probability of death on peritoneal dialysis by the Kaplan-Meier method: advantages of a competing risks approach. *BMC Nephrol* 2012;13:31.
- [5] Cox DR. Partial likelihood. *Biometrika* 1975;62:269–76.
- [6] Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc* 1999;94:496–509.
- [7] Latouche A, Allignol A, Beyersmann J, Labopin M, Fine JP. A competing risks analysis should report results on all cause-specific hazards and cumulative incidence functions. *J Clin Epidemiol* 2013;66:648–53.
- [8] Scrucca L, Santucci A, Aversa F. Competing risk analysis using R: an easy guide for clinicians. *Bone Marrow Transplant* 2007;40:381–7.

3) Facteurs prédictifs du transfert précoce de la dialyse péritonéale vers l'hémodialyse

A. Matériel et méthode

Population

Ont été inclus dans l'étude les patients majeurs incidents en dialyse péritonéale pendant la période du 01/01/02 au 31/12/2010, traités en France métropolitaine et dans les DOM-TOM et enregistrés dans la base de données du RDPLF. Nous avons exclu les patients ayant déjà été traités par la dialyse péritonéale.

Evénements considérés

Notre événement d'intérêt principal était l'échec précoce de dialyse péritonéale, défini comme un transfert en HD survenant au cours des 6 premiers mois de traitement. Les autres événements d'intérêt étaient le décès et la transplantation rénale, qui étaient des événements compétitifs de notre événement d'intérêt. Chaque patient a été suivi pour une durée de 6 mois. Les patients n'ayant pas présenté l'événement d'intérêt après 6 mois de traitement ont été censurés à la fin du sixième mois de traitement. Les patients perdus de vue avant la fin des 6 mois d'observation ont été censurés à la date de dernière nouvelle.

Variables

Pour évaluer l'expérience du centre, nous avons étudié le nombre de nouveaux patients pris en charge dans le centre par an. Les autres variables étudiées étaient le score de Charlson modifié, l'âge, le sexe, la néphropathie, le statut diabétique, la modalité de traitement avant l'arrivée en DP, la modalité de DP, l'assistance, l'inscription sur liste d'attente de transplantation et la survenue d'une péritonite précoce, définie comme une péritonite dans les 6 premiers mois de DP.

Analyse statistique

Concernant l'analyse univariée, les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type en cas de distribution normale qui était vérifiée par une représentation graphique (histogramme et courbe de densité). En cas de distribution asymétrique les valeurs quantitatives ont été décrites par la valeur de la médiane, du premier et du troisième quartile. Les variables qualitatives ont été décrites par la proportion et le pourcentage.

Concernant l'analyse bivariée, un jeu de données long a été préparé pour l'estimation des cause specific hazard ratio comprenant une ligne par événement pour chaque sujet, une colonne d'identification de l'événement codé en numérique, une colonne indicatrice de la survenue de l'événement codée en (0,1) et une colonne correspondant au temps. Le temps d'observation maximal était de 6 mois. Un modèle de Cox stratifié sur l'événement a été utilisé pour estimer les cs-RH et l'intervalle de confiance à 95% de chaque variable pour chaque événement. Un modèle de Fine and Gray a été utilisé pour estimer les subdistribution hazard ratio et l'intervalle de confiance à 95% de chaque variable pour l'événement d'intérêt. L'hypothèse des risques proportionnels a été vérifiée par représentation graphique et par l'étude des résidus de Schoenfeld.

Une analyse multivariée utilisant un modèle de Cox stratifié sur l'événement et un modèle de Fine and Gray ont été utilisés pour estimer les cs-RH et sd-RH et leurs intervalles de confiance à 95% pour l'événement d'intérêt. Le choix des variables était effectué a priori et selon les résultats de l'analyse bivariée. La fonction d'incidence cumulée a été représentée pour étudier la survenue de l'événement d'intérêt et des événements compétitifs au cours du temps. Les analyses statistiques ont été réalisées avec les logiciels SAS 9.3 et R.

B. Résultats principaux

Caractéristiques des patients

Parmi les 9864 patients qui ont débuté la DP sur la période d'étude, 9841 répondaient aux critères d'inclusion, 20 ont été exclus à cause de données majeures manquantes, et 146 ont été exclus pour cause de récupération de la fonction rénale ; 9675 ont finalement été étudiés. Parmi eux, 615 ont subi un échec précoce de la DP. Les caractéristiques en sous-groupe de patients, selon la survenue ou non d'un échec précoce, sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2. Analyse univariée: caractéristiques des patients selon la survenue ou non d'un échec précoce

Variables	Echec précoce (N=615)	Pas de transfert en HD à M6 (N=9060)
	Médiane (1e-3e quartiles)	Médiane (1e-3e quartiles)
Age au démarrage de la DP	69.71 (52.79-79.28)	70.55 (55.05-79.72)
CCI modifié	5 (3-6)	4 (3-6)
Durée de traitement par HD avant DP (mois)	1.83 (1.12-6.07)	1.59 (0.92-3.83)
	Effectif (%)	Effectif (%)
Sexe (M/F)	356/259	5163/3897
Néphropathie		
Diabétique	132 (21.89)	1903 (21.38)
Divers	22 (3.65)	328 (3.69)
Glomérulonéphrite	116 (19.24)	1312 (14.74)
Indéterminée	57 (9.45)	1101 (12.37)
Néphropathie interstitielle chronique	39 (6.47)	517 (5.81)
Polykystose rénale	30 (4.98)	518 (5.82)
Maladie systémique	20 (3.32)	214 (2.40)
Uropathie	19 (3.15)	279 (3.14)
Vasculaire	168 (27.86)	2727 (30.64)
Diabète	209 (34.15)	2947 (32.56)
Traitement avant DP		
HD	160 (26.01)	1556 (17.23)
Transplantation	30 (4.88)	189 (2.09)
Pas de suppléance rénale	425 (69.11)	7287 (80.68)
1^e modalité de traitement		
DPCA	453 (73.66)	6936 (76.56)
DPA	162 (26.34)	2124 (23.44)
Expérience du centre (nvx patients par an)		
<10	302 (49.11)	4065 (44.87)
[10;20]	231 (37.56)	3501 (38.64)
>20	82 (13.33)	1494 (16.49)
Assistance	318 (51.79)	4968 (54.05)
DP autonome	296 (48.21)	4219 (45.95)
DP assistée par un proche	55 (8.96)	1001 (10.89)
DP assistée par une IDE	263 (42.83)	3967 (43.16)
Attente de transplantation rénale	24 (4.54)	1780 (20.77)
Péritonite	16 (2.60)	120 (1.32)

DP: dialyse péritonéale, HD: hémodialyse, M6 : après 6 mois de traitement, CCI: Charlson Comorbidity Index, M/F: masculin/féminin, DPCA : dialyse péritonéale continue ambulatoire ; DPA : dialyse péritonéale automatisée, nvx : nouveaux ; IDE : infirmière diplômée d'état

Evénements

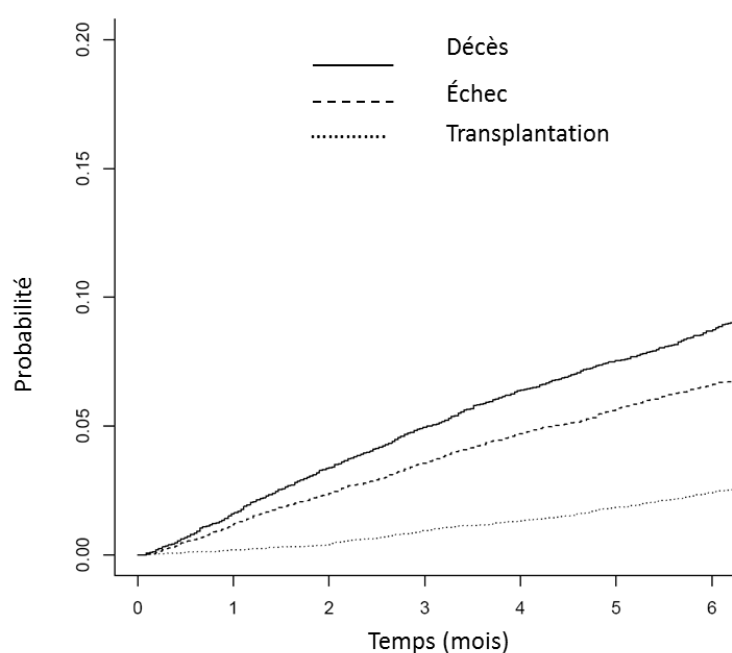
A 6 mois, 615 patients avaient été transférés en HD soit 6.3%. Les causes principales d'échec précoce étaient la dysfonction de cathéter et les problèmes psychosociaux (tableau 3). On note également que 215 patients (2.2%) ont bénéficié d'une transplantation rénale et que 809 décès (8.4%) sont survenus au cours des 6 mois de suivi. Quarante-quatre patients (0.4%) ont été perdus de vue. Les fonctions d'incidence cumulée des différents événements sont représentées figure 3.

Tableau 3. Cause du transfert précoce en hémodialyse

	Effectif	%
Dysfonction du cathéter	111	18.05
Problème psychosocial	101	16.42
Raisons diverses liées à la DP	95	15.45
Péritonite	94	15.28
Raisons diverses non liées à la DP	82	13.33
Dialyse insuffisante	73	11.87
Défaut d'ultrafiltration	48	7.80
Dénutrition	11	1.79

DP: dialyse péritonéale

Figure 3. Fonctions d'incidence cumulée des événements observés.



Analyse multivariée

En analyse multivariée, l'échec de transplantation, l'antécédent d'hémodialyse avant la mise en DP et la survenue d'une péritonite précoce étaient associés à l'échec précoce, quel que soit le modèle utilisé. L'expérience du centre était un facteur protecteur vis-à-vis de l'échec précoce, dans le modèle cause-specific comme dans le modèle de Fine and Gray (tableau 4).

Tableau 4. Analyse multivariée: modèle de Cox (cause specific-RH) et modèle de Fine and Gray (subdistribution-RH) pour l'événement échec précoce

Variables	Echec précoce			
	cs-RH	IC 95%	sd-RH	IC 95%
Age (Sans)	0.96	0.93-1.00	0.95	0.92-0.98
CCI modifié	0.96	0.90-1.02	0.96	0.91-1.01
Sexe (masculin)	1.10	0.91-1.02	0.95	0.81-1.13
Néphropathie				
Polykystose rénale	Ref		Ref	
Indéterminée	1.43	0.90-2.26	0.74	0.49-1.10
Néphropathie interstitielle chronique	1.33	0.78-2.26	1.10	0.71-1.71
Glomérulonéphrite	1.39	0.74-2.59	1.35	0.95-1.92
Diabétique	0.95	0.57-1.58	0.87	0.57-1.31
Divers	1.06	0.57-1.97	0.86	0.51-1.45
Uropathie	0.97	0.62-1.53	0.98	0.57-1.70
Vasculaire	0.74	0.44-1.23	0.85	0.60-1.21
Maladie systémique	1.24	0.67-2.30	1.11	0.64-1.93
Diabète	1.25	0.95-1.65	1.16	0.89-1.52
1^e modalité de traitement (DPCA)	1.15	0.94-1.41	1.10	0.91-1.33
Traitement avant DP				
Transplantation	2.41	1.60-3.64	2.51	1.70-3.71
Pas de traitement de suppléance			Ref	
HD			1.63	1.35-1.96
Expérience du centre (nvx pts/an)				
<10	Ref		Ref	
[10-20]	0.78	0.65-0.95	0.81	0.68-0.97
>20	0.74	0.56-0.96	0.76	0.59-0.97
Assistance				
Autonome	Ref		Ref	
DP assistée par un proche	0.83	0.60-1.17	0.72	0.53-0.98
DP assistée par une IDE	1.10	0.87-1.40	0.94	0.76-1.16
Attente de transplantation rénale	0.11	0.07-0.17	0.10	0.07-0.16

DP: dialyse péritonéale, CCI: Charlson Comorbidity Index, HD: hémodialyse, DPCA : dialyse péritonéale continue ambulatoire, nvx pts/an: nombre de nouveaux patients par an dans le centre ; IDE : infirmière diplômée d'état, cs-RH: cause-specific relative hazard, sd-RH: sub-distribution relative hazard, IC95%: intervalle de confiance à 95%, ref : modalité de référence.

Probabilité d'échec précoce

La figure 4 représente les fonctions d'incidence cumulée selon le traitement reçu avant l'arrivée en DP. A 6 mois, l'incidence cumulée du transfert en HD était de 6.6%, avec d'importantes variations selon le traitement de suppléance reçu avant le démarrage de la DP (tableau 5).

Figure 4. Fonctions d'incidence cumulée de l'échec précoce : analyse en sous-groupe selon le traitement avant arrivée en dialyse péritonéale : (A) hémodialyse ; (B) transplantation rénale

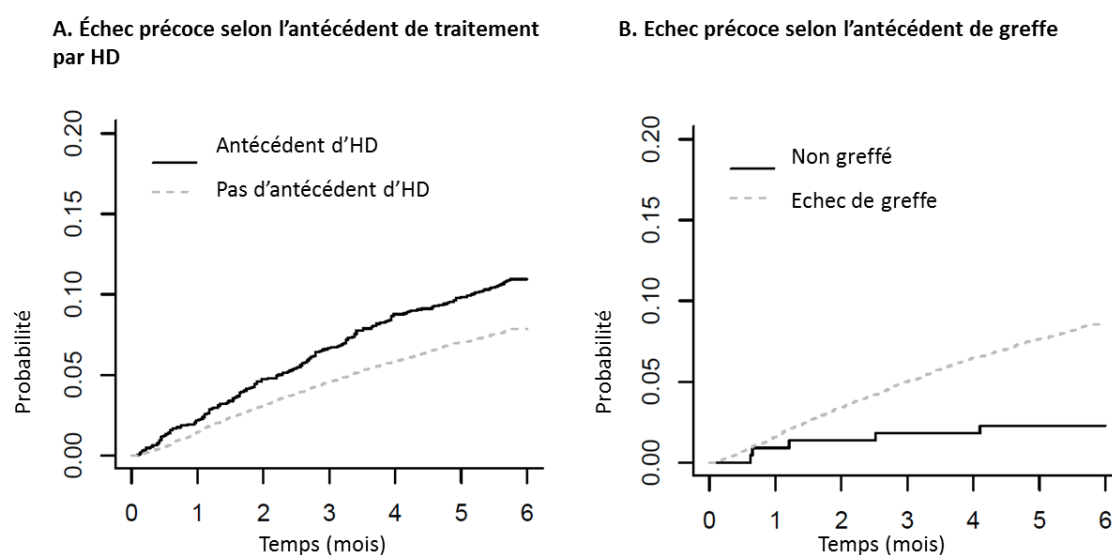


Tableau 5. Incidence cumulée du transfert en HD selon la modalité de traitement reçue avant l'arrivée en dialyse péritonéale

Traitement avant arrivée en DP	M1	M3	M6
Hémodialyse	2,45	5,6	9,83
Transplantation rénale	1,37	6,39	13,7
Pas de traitement de suppléance	0,87	3,04	5,69

DP : dialyse péritonéale

C. Article

Original Article



Early failure in patients starting peritoneal dialysis: a competing risks approach

Clémence Béchade^{1,2},

Lydia Guittet²,

David Evans^{3,4,5},

Christian Verger³,

Jean-Philippe Ryckelynck¹

and Thierry Lobbedez¹

Correspondence and offprint requests to: Thierry Lobbedez; E-mail: lobbedez-t@chu-caen.fr

¹Néphrologie, CHU Clemenceau, Caen Cedex, France,

²U1086 Inserm, Université de Caen Basse-Normandie, Faculté de médecine, Caen cedex, France,

³RDPLF, 30 rue Sere Depoin, Pontoise, France,

⁴Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique School of Public Health, Paris, Rennes, France and

⁵Unité Mixte de Recherche Science, Paris, France

Keywords: competing risks, early failure, peritoneal dialysis, transfer to haemodialysis

ABSTRACT

Background. Technical failure is more likely to occur in the first 6 months of peritoneal dialysis (PD). This study was carried out to identify risk factors for early transfer from PD to haemodialysis (HD) in a country where assisted PD is available.

Methods. All patients from the French Language Peritoneal Dialysis Registry (RDPLF) who started PD between 1 January 2002 and 31 December 2010 were included. Time to transfer, death and transplantation during the first 6 months on PD were analysed by the multivariate Cox proportional hazard model. The Fine and Gray model was used to examine the occurrence of technical failure by considering death and transplantation as competing events.

Results. Of 9675 patients included, 615 (6.3%) moved to HD during the first 6 months of PD. Cumulative incidence of transfer to HD was 6.6% at 6 months. On multivariate analysis by both the Cox model and the Fine and Gray model, HD prior to PD, allograft failure and early peritonitis were associated with a higher risk of early technical failure, whereas being dialysed in a centre treating more than 20 new patients per year was associated with a lower risk of early transfer to HD.

Conclusions. Patients treated by HD before PD and failed transplant patients had a higher risk of early PD failure when competing events were considered.

INTRODUCTION

It is well established that the survival of end-stage renal disease patients initially treated by peritoneal dialysis (PD) is equivalent to the survival of those treated by haemodialysis (HD) during the first 2 years of renal replacement therapy [1, 2]. However, technique failure remains a frequent cause of PD cessation, so the need for transfer to HD must be taken into account in patients starting PD. Because the transition from PD to HD is not really a gradual process, care should be taken to identify patients with the highest risk of technique failure [3]. Creation of a pre-emptive vascular access for HD is not recommended in PD patients; this may increase the risk of unplanned HD initiation when the transition occurs. Because technique survival depends on the events occurring during PD, such as repeated infections, loss of residual renal function and deterioration of peritoneal membrane function, late PD failure is not easily predictable when it is begun. Using a time-dependent approach to analyse technique survival, Kolesnyk et al. [4] found that there were differences in the cause of PD cessation over time. Therefore, factors associated with the risk of early failure may help clinicians to identify patients who would benefit from an early creation of a vascular access.

PD is underused in France since only 6.9% of prevalent dialysis patients received PD in 2010 [5]. Interestingly, technique failure was not considered as a barrier that limited the

75 use of PD by French nephrologists in a recent survey [6].
A low rate of early technique failure in French PD patients
may explain this opinion. Because assisted PD is available in
France, it is often used in elderly patients or in those with
comorbid conditions as an alternative to in-centre HD. As-
80 sisted PD may protect patients from psychosocial causes of
PD cessation. Therefore, this French study may be able to
identify the technique-specific factors associated with early
PD failure.

This study aimed at evaluating the risk of early PD failure
85 and the factors associated with a higher risk of early transfer
to HD in a country where assisted PD is fully reimbursed by
the healthcare system.

MATERIALS AND METHODS

Study population

90 This was a retrospective study of the data from the French
Language Peritoneal Dialysis Registry (RDPLF). All adults
older than 18 years starting PD in France between 1 January
2002 and 31 December 2010 were included. The end of the
observation period was 1 June 2011. We excluded patients
95 who had primary PD failure, defined as PD duration <2 days,
patients who had been previously treated with PD and
patients having renal function recovery.

Definition of events

100 The event of interest was early PD failure defined as a
transfer to HD during the first 6 months on PD and lasting
more than 2 months. Patients who re-started PD after more
than 2 months on HD were not included. Death and renal
transplantation during the first 6 months on PD were con-
sidered as competing events. Patients were censored at 6
105 months if they had not presented any of the three events.
Patients lost to follow-up within the first 6 months of PD
were censored at the last information date. We examined
time to occurrence of the three events during the first 6
months of PD.

Covariates

110 To evaluate centre size, we calculated the number of inci-
dent PD patients per centre and per year of participation
during the study period.

To assess comorbidities, we extracted the Charlson comor-
bidity score (CCI) from the database. To evaluate the role of
115 the comorbidities independently of the patient's age, we cal-
culated a modified CCI by subtracting the age subscore.

Covariates considered for the prediction model were also:
patient's age, gender, underlying nephropathy, diabetes mellitus,
120 previous therapy before PD initiation (HD or renal trans-
plantation), HD duration before PD, PD modality at dialysis
start [automated PD (APD) or continuous ambulatory PD
(CAPD)], modality of assistance (nurse-assisted PD, family-
assisted PD), registration on the waiting list for kidney
125 transplantation and early peritonitis defined as an episode of
peritonitis during the first 6 months on PD. We have hypoth-
esized that patients who had an early peritonitis episode

(defined as a binary covariate) could have an increased risk of
PD failure. This statement was based on the fact that early
peritonitis could have a sort of discouraging effect on the
130 patient's (and/or on the physician) willingness to continue on
PD and could also reflect an increased risk of recurrent per-
itonitis (a well-known cause of PD cessation). We arbitrarily
defined early peritonitis by one peritonitis episode within the
first 6 months of PD. Treating early peritonitis as a binary
135 covariate has given the possibility to enter peritonitis in the
Fine and Gray model.

Statistical analysis

Continuous variables were described by the median value,
the first and third quartiles; categorical variables were de-
scribed by frequencies and percentages. Cumulative incidence
curves were drawn for each possible event. A P-value of <0.05
was considered to be statistically significant. Only 95% confi-
dence intervals were used for statistical inference of the RH
140 (relative hazard) and to represent the uncertainty of the RH.

The Kaplan-Meier method is known to overestimate the
probabilities of each event when there are competing events
in PD [7]. Because death and renal transplantation are com-
peting events and may bias the estimation of the probability
of the event of interest, we examined the association of the
150 covariates with all the possible outcomes using methods
developed for survival analysis in the presence of competing
risks.

Cause-specific hazard model

Cause-specific RH measures the specific association
155 between the covariate and each outcome because other
events are treated as censored observations. To explore the
relationship between variables and each possible event, we
estimated the unadjusted cause-specific RH and 95% confi-
dence intervals by a bivariate Cox regression. Regression
splines were used to explore the functional form of con-
tinuous variables. On the basis of the smoothing spline
representation, centre size was divided into three categories
and modelled as a categorical variable. Time on HD before
PD was also divided into three categories 0, ≤3 and >3
165 months, and modelled as a categorical variable. The analy-
sis of time to event of interest was performed by the multi-
variate Cox regression. Variables were included in the Cox
model if they were considered as explanatory variables of
the outcome, based on a priori considerations without un-
der-taking any statistical selection procedure. We tested the
interaction between age and HD or transplantation prior to
PD, and between modified CCI and transplantation prior to
PD. There was no significant interaction between these
variables. The proportional hazard assumption was tested by
175 visual inspection of Schoenfeld residual plots and out-
liers by dfbeta plots.

Subdistribution hazard model

The subdistribution hazard model (sd-RH) can be defined
as the hazard of the event of interest in the presence of com-
peting events, considering that the subject has survived or
180 has presented a competing event. Fine and Gray [8]

developed a semi-parametric proportional hazard model or the sd-RH. We explored the relationship between variables and the cumulative incidence of each event using a bivariate Fine and Gray regression model. Proportional hazard assumptions were tested with Schoenfeld residual plots. Multivariate analysis was performed using a Fine and Gray model giving the sd-RH for each covariate. Variables were entered in the model based on a priori consideration without undertaking any statistical selection procedure.

Missing data

There were 5% of missing data for the CCI. Five sets of conditional imputation were performed for the missing value of the CCI. Modified CCI was calculated by using the imputed CCI value.

Statistical analyses were done with R 2.13.1 (R Foundation for Statistical Computing), including the survival, coxme, cmprsk, mice and crsC packages, and with SAS 9.3, including macro CumInc.

RESULTS

Patient characteristics

Among 9864 patients who started PD during the study period, 9841 met the inclusion criteria, 20 were excluded because of missing or invalid data, and 146 were excluded because of PD cessation due to renal function recovery. A final sample of 9675 patients was analysed. The median age at PD initiation was 70.5 and the median modified CCI was 4. There were 138 dialysis centres, divided into three groups according to the number of new patients starting PD by centre and by year during the study period: ≤ 10 , 11–20 and ≥ 20 new patients/year. Patients' characteristics according to early PD failure are provided in Table 1. Cumulative incidence functions for transfer to HD, transplantation and death are provided in Figure 1.

Early events during PD

At 6 months, 615 (6.3%) patients had been transferred to HD, 215 (2.2%) patients had been transplanted and there had been 809 deaths (8.4%). Forty-four patients (0.4%) were lost to follow-up. The main causes of transfer were catheter dysfunction and psychosocial reasons (Table 2).

Cause-specific hazard model

In the bivariate analysis, patients' age, modified CCI and diabetes were associated with an increased risk of death and a lower risk of renal transplantation but were not associated with early transfer to HD. Compared with APD, CAPD was not associated with the likelihood of early transfer. Patients treated by CAPD at dialysis initiation had a lower chance of renal transplantation and a higher risk of death. Assisted PD was associated with the risk of death and a lower chance of renal transplantation but was not associated with a lower risk of transfer to HD. HD prior to PD was a risk factor for both transfer to HD and death but was not associated with renal transplantation. Transplant failure was associated with an increased

likelihood of technique failure and renal transplantation. In addition, failed transplant patients had a lower risk of death compared with other patients. Early peritonitis and centre size were associated with the risk of transfer to HD but were not linked to the other events. Detailed information regarding the cause-specific hazard model (cs-RH) is provided in Table 3.

In the multivariate analysis for the event of interest, transplantation before PD [cs-RH 2.41, 95% confidence interval (CI) 1.6–3.64], time on HD before PD (cs-RH 1.33, 95% CI 1.03–1.72 for <3 months; cs-RH 2.11, 95% CI 1.55–2.86 for more than 3 months) and peritonitis (cs-RH 2.31, 95% CI 1.38–3.88) were associated with an increased risk of transfer to HD. Centre size was associated with a decreased risk of transfer. Family-assisted PD was marginally associated with a lower risk of technique failure (Table 4).

Subdistribution hazard model

In the bivariate analysis, patients' age, modified CCI and diabetes were not associated with the likelihood of transfer to HD. Patients treated by HD prior to PD had a higher risk of early transfer to HD. Patients who started PD after allograft failure had a higher risk of early transfer from PD to HD. Centre size was associated with the risk of early technique failure. Patients who experienced early peritonitis had a higher risk of early technique failure. CAPD as first modality and assisted PD were not associated with early transfer to HD. Detailed information about the bivariate analysis is provided in Table 5.

In the multivariate analysis for the event of interest, transplant failure (sd-RH 2.49, 95% CI 1.69–3.68), HD prior to PD (sd-RH 1.43, 95% CI 1.14–1.80 for <3 months; sd-RH 1.96, 95% CI 1.47–2.60 for more than 3 months) and early peritonitis (sd-RH 2.17, 95% CI 1.30–3.61) were associated with a higher risk of early technique failure whereas being dialysed in a centre treating more than 20 new patients per year was associated with a lower risk of early transfer to HD (sd-RH 0.75, 95% CI 0.59–0.96) (Table 4).

Probabilities of the events

Figure 1 shows the probability of transfer to HD over time in different subgroups according to therapy before PD initiation. The probability of transfer to HD was actually increased in patients treated by HD or transplanted prior to PD initiation compared with naive patients who were new to renal replacement therapy. Data about cumulative incidence of transfer at different time points in these groups are detailed in Table 6.

DISCUSSION

In this study, the cumulative incidence of transfer from PD to HD was 6.6% at 6 months. On multivariate analysis, HD prior to PD, allograft failure and early peritonitis were associated with a higher risk of early technical failure, whereas being dialysed in a centre treating more than 20 new patients per year was associated with a lower risk of early transfer to HD.

Table 1: Univariate analysis: patients' characteristics according to occurrence of early transfer		
Covariate	Early transfer (n =615)	No transfer to HD at 6 months (n =9060)
	Median (1st and 3rd quartiles)	Median (1st and 3rd quartiles)
Age at PD initiation	69.71 (52.79–79.28)	70.55 (55.05–79.72)
Modified CCI	5 (3–6)	4 (3–6)
Time on HD before PD (month)	1.83 (1.12–6.07)	1.59 (0.92–3.83)
	Number (%)	Number (%)
Sex (M/F)	356/259	5163/3897
Underlying nephropathy		
Diabetic	132 (21.89)	1903 (21.38)
Miscellaneous	22 (3.65)	328 (3.69)
Glomerulonephritis	116 (19.24)	1312 (14.74)
Unknown	57 (9.45)	1101 (12.37)
Chronic interstitial nephritis	39 (6.47)	517 (5.81)
Polycystic kidney disease	30 (4.98)	518 (5.82)
Systemic disease	20 (3.32)	214 (2.40)
Uropathy	19 (3.15)	279 (3.14)
Vascular	168 (27.86)	2727 (30.64)
Diabetes	209 (34.15)	2947 (32.56)
Therapy before PD initiation		
HD	160 (26.01)	1556 (17.23)
Transplantation	30 (4.88)	189 (2.09)
No therapy	425 (69.11)	7287 (80.68)
Initial PD modality		
CAPD	453 (73.66)	6936 (76.56)
APD	162 (26.34)	2124 (23.44)
Centre size (new patients per year)		
<10	302 (49.11)	4065 (44.87)
[10; 20]	231 (37.56)	3501 (38.64)
>20	82 (13.33)	1494 (16.49)
Assisted PD	318 (51.79)	4968 (54.05)
Self PD	296 (48.21)	4219 (45.95)
Family	55 (8.96)	1001 (10.89)
Nurse	263 (42.83)	3967 (43.16)
Patients awaiting renal transplantation	24 (4.54)	1780 (20.77)
Peritonitis	16 (2.60)	120 (1.32)
CCI, Charlson comorbidity index; PD, peritoneal dialysis; HD, haemodialysis; M/F, male/female; CAPD, continuous ambulatory peritoneal dialysis; APD, automated peritoneal dialysis.		

A recent study from Canada found that unadjusted 6-month technique failure was 25% [9]. In a large American cohort, the rate of transfer from PD to HD was 20% at 1 year

[10]. In the CHOICE study, 20% of the transfer from PD to HD occurred during the first 6 months of PD [11]. In Switzerland, a single-centre study showed that the cumulative

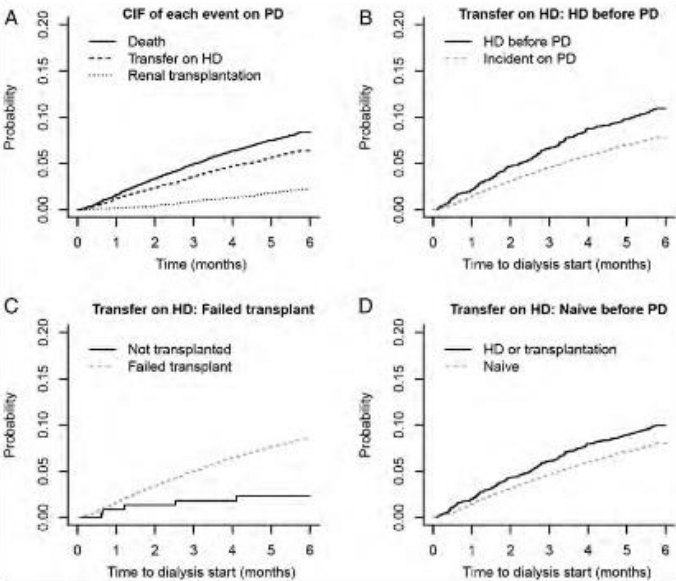


FIGURE 1: Cumulative incidence function (CIF) of events on PD. (A) CIF of the three events in all population; (B) CIF of the event transfer to HD in subgroups according to HD before PD; (C) CIF of the event transfer to HD in subgroups according to transplantation before PD; (D) CIF of the event transfer to HD in subgroups according to renal replacement therapy or not before PD. HD, haemodialysis; PD, peritoneal dialysis.

Table 2: Cause of early transfer to HD		
	Number	Per cent
Catheter dysfunction	111	18.05
Psychosocial reasons	101	16.42
Miscellaneous reasons related to PD	95	15.45
Peritonitis	94	15.28
Miscellaneous reasons unrelated to PD	82	13.33
Dialysis inadequacy	73	11.87
Ultrafiltration failure	48	7.80
Malnutrition	11	1.79

incidence of 1-year technique failure was 17%; transfer during the first 6 months of PD accounted for 30% of all PD failure [12]. In a study from the NECOSAD group concerning 709 incident PD patients, 22 were transferred to HD within the first 3 months on PD [4]. In our retrospective cohort, the cumulative incidence of early transfer to HD was lower than that reported in the abovementioned studies. This could be partially due to the availability of assisted PD in France and/or to patient selection for PD. Technique failure

was higher in older patients in a study of the NECOSAD group [13]. In Canada, increasing age and diabetes mellitus were also associated with transfer to HD [9]. In addition, our group found that assisted PD patients had a lower risk of transfer to HD [14]. In the present study, neither age at PD initiation nor diabetes and modified CCI were associated with PD failure.

There was no significant difference regarding technique survival between failed transplant patients and non-transplanted patients in two large-scale studies [10, 15]. In contrast, 6-month technique survival was lower in the failed transplant group compared with the non-transplanted group in our study. Two other studies have shown that decline in residual renal function on dialysis is more rapid in the failed transplant group compared with the non-transplanted group [16, 17]. In addition, failed transplant patients are exposed to transplantectomy which may induce surgical complications, and loss of renal residual function. This may, in turn, lead to a temporary or permanent contraindication for PD. Furthermore, continuation of immunosuppression after transplant failure may increase the risk of peritonitis and could also be involved in technique failure [18].

In our study, patients treated by HD before PD had a higher risk of technique failure regardless of the time spent on HD before PD. One may assume that patients with an HD duration of <3 months before transfer to PD are unplanned dialysis starters. While PD can be used in unplanned dialysis patients [19, 20], there is a lack of data regarding PD technique survival in them [21, 22]. In the study by

Table 3: Bivariate analysis for each outcome on PD (Cox model)						
Covariates	Transfer to HD		Transplantation		Death	
	cs-RH	95%CI	cs-RH	95%CI	cs-RH	95%CI
Age (years)	0.99	0.99–1.00	0.94	0.93–0.95	1.06	1.06–1.07
Modified CCI	1	0.96–1.04	0.49	0.44–0.56	1.26	1.22–1.30
Sex (male)	0.97	0.82–1.13	1.16	0.88–1.51	1.01	0.88–1.17
Underlying nephropathy						
Polycystic kidney disease	Ref					
Unknown	0.92	0.59–1.44	0.26	0.15–0.45	6.54	3.32–12.87
Chronic interstitial nephritis	1.31	0.81–2.11	0.49	0.28–0.85	3.80	1.83–7.94
Glomerulonephritis	1.50	1.00–2.24	0.61	0.41–0.91	1.42	0.68–2.97
Diabetic	1.20	0.81–1.78	0.10	0.05–0.18	5.39	2.76–10.54
Miscellaneous	1.22	0.71–2.12	0.78	0.44–1.36	6.30	3.02–13.14
Uropathy	1.16	0.65–2.07	0.80	0.45–1.41	0.82	0.25–2.65
Vascular	1.10	0.74–1.62	0.07	0.04–0.14	6.99	3.60–13.56
Systemic disease	1.63	0.93–2.88	0.44	0.20–0.99	3.81	1.65–8.80
Diabetes	1.07	0.90–1.26	0.19	0.11–0.30	1.38	1.20–1.59
First PD modality (CAPD)	1.13	0.94–1.35	2.14	1.63–2.80	0.41	0.33–0.51
Therapy before PD initiation						
HD before PD	1.70	1.42–2.04	0.82	0.56–1.20	1.48	1.26–1.75
Transplantation before PD	2.22	1.54–3.20	2.35	1.28–4.30	0.28	0.12–0.67
No treatment before PD	Ref					
Time on HD before PD (month)						
0	Ref					
≤3	1.47	1.29–1.67	0.69	0.52–0.93	1.45	1.29–1.63
>3	2.12	1.81–2.48	1.23	0.89–1.70	1.44	1.22–1.70
Centre size (new patients per year)						
<10	Ref					
[10–20]	0.87	0.74–1.04	0.77	0.57–1.06	0.93	0.80–1.08
>20	0.74	0.58–0.95	1.35	0.96–1.90	0.87	0.83–1.24
Assisted PD						
Self PD	Ref					
Family	0.83	0.63–1.11	0.09	0.03–0.25	8.15	6.15–10.80
Nurse	1.00	0.85–1.18	0.06	0.03–0.12	8.54	6.71–10.87
Patients awaiting renal transplantation	0.18	0.12–0.27	30.90	19.68–48.76	0.01	0.01–0.05
Early peritonitis	1.99	1.21–3.27	1.78	0.73–4.33	1.06	0.59–1.93
CCI, Charlson comorbidity index; PD, peritoneal dialysis; HD, haemodialysis; CAPD, continuous ambulatory peritoneal dialysis; cs-RH, cause-specific relative hazard; 95%CI, 95% confidence interval.						

Chidambaram et al. [9], receiving HD for <3 months before PD was associated with an increased risk of technique failure. The lack of patients' free choice and/or patients' education

may explain this finding. Liberek et al. [23] retrospectively studied the outcome of PD in 257 patients in whom 67 were transferred to PD after more than 3 months on HD because

Table 4: Multivariate analysis: event of interest transfer to HD. Cox model (cs-RH) and Fine and Gray model (sd-RH)

Covariate	Transfer to HD			
	cs-RH	95%CI	sd-RH	95%CI
Age (5 years)	0.96	0.93–1.00	0.95	0.92–0.98
Modified Charlson comorbidity index	0.96	0.90–1.02	0.96	0.91–1.01
Sex (male)	1.10	0.91–1.02	0.95	0.81–1.13
Underlying nephropathy				
Polycystic kidney disease	Ref		Ref	
Unknown	1.43	0.90–2.26	0.74	0.49–1.10
Chronic interstitial nephritis	1.33	0.78–2.26	1.10	0.71–1.71
Glomerulonephritis	1.39	0.74–2.59	1.35	0.95–1.92
Diabetic	0.95	0.57–1.58	0.87	0.57–1.31
Miscellaneous	1.06	0.57–1.97	0.86	0.51–1.45
Uropathy	0.97	0.62–1.53	0.98	0.57–1.70
Vascular	0.74	0.44–1.23	0.85	0.60–1.21
Systemic disease	1.24	0.67–2.30	1.11	0.64–1.93
Diabetes	1.25	0.95–1.65	1.16	0.89–1.52
First PD modality (CAPD)	1.15	0.94–1.41	1.10	0.91–1.33
Therapy before PD initiation				
Transplantation before PD	2.41	1.60–3.64	2.51	1.70–3.71
No treatment before PD			Ref	
HD before PD			1.63	1.35–1.96
Centre size (new patients per year)				
<10	Ref		Ref	
[10–20]	0.78	0.65–0.95	0.81	0.68–0.97
>20	0.74	0.56–0.96	0.76	0.59–0.97
Assisted PD				
Self PD	Ref		Ref	
Family	0.83	0.60–1.17	0.72	0.53–0.98
Nurse	1.10	0.87–1.40	0.94	0.76–1.16
Patients awaiting renal transplantation	0.11	0.07–0.17	0.10	0.07–0.16

CCI, Charlson comorbidity index; PD, peritoneal dialysis; HD, haemodialysis; CAPD, continuous ambulatory peritoneal dialysis; cs-RH, cause-specific relative hazard; sd-RH, sub-distribution relative hazard; 95%CI, 95% confidence interval.

of complications. There was no significant difference between the two groups regarding mortality on PD, but patients transferred from HD had a lower technique survival. Further studies are needed to investigate the causes of technique failure in PD patients transferred from HD.

In the present study, the occurrence of peritonitis within the first 6 months on PD was a risk factor for early technique failure. Definitive transfer to HD is justified only in the event

of severe peritoneal infection, fungal infection or refractory peritonitis [24]. Other deleterious effects due to peritonitis include peritoneal membrane damage [25]. Such modifications of the physiological properties of the peritoneal membrane lead to late PD failure. It can be hypothesized that nephrologists and/or patients may feel reluctant to continue PD when early peritonitis occurs even if cessation is not advocated.

Covariate	Transfer to HD		Transplantation		Death	
	sd-RH	95%CI	sd-RH	95%CI	sd-RH	95%CI
Age (5 years)	0.98	0.96–1.00	0.73	0.70–0.75	1.37	1.33–1.42
Modified CCI	0.99	0.95–1.03	0.53	0.45–0.62	1.25	1.22–1.28
Sex (male)	1.04	0.88–1.22	0.86	0.66–1.13	0.97	0.84–1.12
Underlying nephropathy						
Polycystic kidney disease	Ref					
Unknown	0.84	0.56–1.25	0.30	0.18–0.50	1.90	1.34–2.71
Chronic interstitial nephritis	1.21	0.78–1.87	0.56	0.33–0.97	1.08	0.69–1.70
Glomerulonephritis	1.41	0.99–2.01	0.71	0.48–1.05	0.42	0.27–0.66
Diabetic	1.11	0.79–1.57	0.11	0.06–0.20	1.55	1.10–2.17
Miscellaneous	1.09	0.65–1.83	0.86	0.50–1.50	1.76	1.12–2.76
Uropathy	1.10	0.64–1.88	0.96	0.55–1.68	0.22	0.08–0.63
Vascular	1.00	0.71–1.40	0.08	0.05–0.15	2.03	1.47–2.80
Systemic disease	1.51	0.88–2.59	0.50	0.22–1.10	1.02	0.56–1.87
Diabetes	0.93	0.79–1.11	5.38	3.32–8.71	0.71	0.62–0.82
First PD modality (CAPD)	0.86	0.72–1.03	0.45	0.34–0.59	2.46	1.99–3.06
Therapy before PD initiation						
HD before PD	1.75	1.45–2.10	0.81	0.55–1.19	1.39	1.18–1.64
TR before PD	2.58	1.79–3.72	2.26	1.23–4.15	0.28	0.11–0.67
No treatment before PD	Ref					
Time on HD before PD (months)						
0	Ref					
≤3	1.44	1.15–1.81	0.67	0.41–1.10	1.39	1.14–1.69
>3	2.06	1.56–2.72	1.15	0.65–2.01	1.41	1.06–1.86
Centre size (new patients per year)						
<10	Ref					
[10–20]	0.89	0.75–1.06	0.79	0.58–1.08	0.92	0.79–1.07
>20	0.74	0.58–0.95	1.38	0.98–1.94	0.99	0.81–1.21
Assisted PD						
Self PD	Ref					
Family	0.79	0.59–1.06	0.08	0.03–0.23	7.63	5.82–10.00
Nurse	0.95	0.81–1.12	0.06	0.03–0.10	7.99	6.35–10.00
Patients awaiting renal transplantation	0.19	0.12–0.28	34.3	21.8–54.00	0.01	0.01–0.04
Early peritonitis	1.95	1.18–3.24	1.69	0.69–4.13	0.96	0.53–1.75

CCI, Charlson comorbidity index; PD, peritoneal dialysis; HD, haemodialysis; CAPD, continuous ambulatory peritoneal dialysis; sd-RH, sub-distribution relative hazard; 95%CI, 95%confidence interval.

Using the Poisson regression models, Schaubel et al. [26] found an association between PD technique failure and both the cumulative number of patients per centre and the percentage of end-stage renal disease starting on PD. There was also an association between centre experience and mortality. In the CHOICE study, being treated in a centre with

Table 6: Cumulative incidence of transfer to HD in subgroups according to treatment before PD

	1 month	3 months	6 months
HD before PD	2.45	5.6	9.83
Transplanted before PD	1.37	6.39	13.7
Naïve patients	0.87	3.04	5.69

more than 50 patients on PD was associated with a lower risk of transfer to HD [27]. The study by Afolalu et al. [28] demonstrated that technique failure during the first year of dialysis was higher in centres with fewer than 25 prevalent patients on PD. The Baxter On Call database showed that larger centre size was linked to less catheter dysfunction, fewer infection problems and less dialysis inadequacy. These findings may explain the longer technique survival observed in a larger centre [29]. Owing to the substantial dropout rate on PD, the number of new patients entering PD per centre and per year might also reflect the centre's experience. In support of this, the risk of early transfer to HD in our study was lower in centres initiating PD for more than 20 new patients per year. Centre experience was associated neither with early mortality nor with transplantation during the first 6 months on PD. These results suggest that experience in selecting and/or in treating patients on PD may have an effect on early outcome on PD.

This study has some limitations. Some residual confounders not considered in our study might bias the results. Transfer to HD is a medical decision based also on patients' motivation to stay on PD or to change their modality of dialysis. These subjective parameters determined by the relationship between the nephrologist and patient were not studied here, even though they may influence the medical decision to transfer. Furthermore, variables related to patients' characteristics, such as socioeconomic status, abdominal surgery before PD or renal residual function, are lacking. Unfortunately, information about residual renal function is not recorded in the core module of the registry, but only in a specific module devoted to dialysis adequacy. As not all centres participate in the adequacy module, residual renal function was not used in the analysis because of missing data and because it may bias the results. One may argue that the external validity of this study is limited, as assisted PD is not fully available in other countries. However, the results of the analyses were similar when performed separately in the assisted PD subgroup and in the self-PD subgroup.

Based on a landmark study, creation of a backup arteriovenous fistula is not recommended at the moment PD is initiated [30]. Owing to surgical delay and fistula maturation, the total time between surgeon referral and first vascular access cannulation in incident HD patients is ~3 months [31]. For patients with the highest risk of early technique

failure, it might be that the creation of a pre-emptive fistula would decrease the rate of unplanned transfer to HD.

In conclusion, this study shows that when death and transplantation are considered as competing risks, being treated by HD prior to PD and starting PD after allograft failure are risk factors for early technique failure in France. To decrease the frequency of unplanned transfer to HD, the need for creating an early vascular access should be evaluated in PD patients at risk of early transfer to HD. Predictive models that could help the clinician to identify which patients need an early vascular access creation are expected.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors want to thank the participating centres of the RDPLF: ARRAS (Dr Larbi Aazib); LIMOGES (Dr Carine Achard); VICHY (Dr Didier Aguilera); SAINT QUENTIN (Dr Mahen Al Badawy); CHARTRES (Dr Catherine Albert); COLMAR (Dr Farideh Alenabi); METZ (Dr Catherine Allard); RODEZ (Dr Mustapha Amirou); DUNKERQUE (Dr Raymond Azar); ANGERS (Dr Gabriel Balit); MARTIGUES (Dr Evelyne Bargas); NIORT (Dr Maurice Baron); MAISONS-LAFFITTE (Dr Astrid Barthelémy); BLOIS (Dr Serge Baudin); POITIERS (Dr Marc Bauwens); LE KREMLIN-BICETRE (Dr Séverine Beaudreuil); STRASBOURG (Dr Larbi Bendekh); MONTBELIARD (Dr Claude Bernard); SAINT NAZAIRE (Dr Dominique Besnier); SAINTES (Dr Hervé Bonarek); BORDEAUX (Dr Jean Louis Bouchet); BRIVE (Dr René Boudet); PARIS (Dr Loreley Boudier); EVREUX (Dr Anouta Bouffandeau); STAINS (Dr Henri Boulanger); LIEGE (Dr Christophe Bovy); CANNES (Dr Jean Bracco); ROUVROY (Dr José Brasseur); BESANCON (Dr Catherine Bresson); TROYES (Dr Frédéric Calaud); THIONVILLE (Dr Pierre Caraman); DOUAI (Dr Gérard Cardon); LYON (Dr Carlos Cardozo); LA ROCHELLE (Dr Marie-nodde Catoliquot); VANDOEUVRE (Dr Jacques Chanliau); BRON (Pr Pierre Cochat); NARBONNE (Drs Isabelle Coldefy and Vernier); ROMANS (Dr Henry Colomb); PARIS (Dr Christian D'Auzac); NEUILLY SUR SEINE (Dr Serge Da Dard); SAINT CLAUDE (Dr Omar Dahmani); SAINT CLOUD (Dr Hani Damieri); ARESSY (Dr Alfio De Martin); SAINT JEAN DE VERGES (Dr Françoise Dehais); CREIL (Dr Renato DEMONTIS); PIERRE-BENITE (Dr Cora Lia DENICOLA); LILLE (Dr Jean-philippe DEVAUX); CHOLET (Drs Djerna and Amrandi); BRUXELLES (Pr Max Dratwa); PARIS (Dr Caroline Du Halgouet); CHALON SUR SAONE (Dr Philippe Dubot); ORLEANS (Dr Geneviève Dumont); QUIMPER (Dr Pierre Yves Durand); AMIENS (Dr Najeh El Esper); CARCASSONNE (Dr Christian Emond); NEVERS (Dr Iona Enache); AUBENAS (Dr Louis Fabre); MONTELMAR (Dr Louis Fabre); AIX EN PROVENCE (Dr Jean Paul Fernandez); STRASBOURG (Pr Michel Fischbach); VALENCIENNES (Dr Dominique Fleury Mme); EVRY (Dr Catherine Gaudry); TOURS (Dr Ruxandra Gautard); MELUN (Dr Nasrédine Ghali); RENNES (Dr Sophie Gie); VERDUN (Dr Brigitte Gilson); TOURS (Dr Anne Girault-Lataste);

BOURG EN BRESSE (Dr Jean Claude Glachant);
 460 BRUXELLES (Pr Eric Goffin); AIX EN PROVENCE
 (Drs C. Guibergia and Moulin Traffort); BREST (Dr Marie-
 paule Guillodo); CHARLEVILLE MEZIERES (Dr Pascale
 Halin); MAUBEUGE (Dr Nasser Hamdini); SAINT MALO
 (Dr Didier Hamel); SENS (Dr Hammadi); LE HAVRE
 465 (Dr Alain Hermelin); BOIS GUILLAUME (Dr Patricia Hue);
 GAP (Dr Gilles Huet); NEUILLY SUR SEINE (Dr Hufnagel
 and Azeroual); PARIS (Dr Belkacem Issad); MACON
 (Dr Gérard Janin); FLERS (Dr Alain Jeanson); AUXERRE
 (Dr Benoit Jonon); MONTAUBAN (Dr Anne-gaëlle Josse);
 470 SAINT-PRIEST-EN-JAREZ (Dr Jacques Jurine); LE MANS
 (Dr Eve Kernaonnet); PARIS-TENON (Dr R. Khayat);
 VESOUL (Dr Karim Khellaf); TOULON (Dr Yannick
 Knefati); HAGUENAU (Dr Marc Kribs); BOIS GUILLAUME
 (Dr Krouri); MONS (Dr Abdelhamid Lalaoui); LISIEUX
 475 (Dr Isabelle Landru); BORDEAUX (Dr Nicole Larroumet);
 PERPIGNAN (Dr Guillaume Laurent); ALBI (Dr Iman
 Lauze); REIMS (Dr Sylvie Lavaud); SAINT BRIEUC (Dr Phi-
 lippe Le Cacheux); BAYONNE (Dr Eric Le Guen); LORIENT
 (Dr Didier Legrand); HYERES (Dr Denis Lerda); LILLE
 480 (Dr Célia Lessore); BASTIA (Dr Claudine Lloret); ABBE-
 VILLE (Dr Jean-luc Mahe); ARLES (Dr Amar Mahi);
 BOURGES (Dr Edward Maksour); VANNES (Dr Lise
 Mandart); LILLE (Dr Annie Manucci-Lahoche); ANNONAY
 (Dr Jean Michel Marc); STRASBOURG (Dr Jean-françois
 485 Marichal); POISSY (Dr Nadine Maroun); HARFLEUR
 (Dr Stéphane Martin); BAUDOUR (Dr Olivier Mat); LA
 TRONCHE (Dr Robert Milongo); NICE (Dr Olivier
 Moranne); CHAMBERY (Dr Bertrand Moré); TOURS (Pr
 Hubert Nivet); TOULOUSE (Dr Marie-beatrice Nogier);
 490 BRUXELLES (Dr Joëlle Nortier); MARSEILLE (Dr Jacques
 Ollier); CABESTANY (Dr Jean Paul Ortiz); LA ROCHE SUR
 YON (Dr Jean Noël Ottavio); LILLE (Dr Dominique
 Pagniez); CAMBRAI (Dr Bernard Painchart); DIEPPE
 (Dr Vincent Planquois); MULHOUSE (Dr Caroline Preissig);
 495 ANGOULEME (Dr Myriam Pujo); ALENCON (Dr Catherine
 Quere); BEAUVAIS (Dr Henri Renaud); SAINT-LO
 (Dr Bernard Richalet); BRUXELLES (Dr Claude Richard);
 AVIGNON (Dr Clélia Rosati); CAEN (Pr J. Ph Ryckelynck);
 VALENCE (Dr Jean-charles Sabatier); SAINT MAURICE
 500 (Dr Martine Saint-Georges); MARSEILLE (Dr Pascale Seba-
 houn); EPINAL (Dr Hacène Sekhri); BORDEAUX (Dr Piotr
 Seniuta); MONTPELLIER (Dr Alain Singeney); TOURNAI
 (Dr Jean-claude Stolar); ROUBAIX (Dr Aline Talaszka);
 MONT DE MARSAN (Dr Dan Tebouille); NANTES
 505 (Dr Angelo Testa); BRUXELLES (Pr Christian Tiedemans);
 ANGERS (Dr Frederic Tollis); PARIS (Dr Malik Touam);
 GENT (Pr Vanholder); NIMES (Dr Frédérique Vecina);
 PONTOISE (Dr Christian Vergier); METZ (Dr Dorina
 Visanica); CHAMALIERES (Dr Jean-pierre Wauquier);
 510 BOULOGNE SUR MER (Dr Pascal Wheatley); DOLE (Dr
 Jamal Yazji).

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

None declared.

REFERENCES

1. Fenton SS, Schaubel DE, Desmeules M et al. Hemodialysis versus peritoneal dialysis: a comparison of adjusted mortality rates. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 334-342
2. Heaf JG, Lokkegaard H, Madsen M. Initial survival advantage of peritoneal dialysis relative to haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 112-117
3. Boissinot L, Landru I, Cardineau E et al. Is transition between peritoneal dialysis and haemodialysis really a gradual process? *Perit Dial Int* 2013; in press
4. Kolesnyk I, Dekker FW, Boeschoten EW et al. Time-dependent reasons for peritoneal dialysis technique failure and mortality. *Perit Dial Int* 2010; 30: 170-177
5. REIN—rapport annuel, 2010.
6. Bouvier N, Durand P-Y, Testa A et al. Regional discrepancies in peritoneal dialysis utilization in France: the role of the nephrologist's opinion about peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1293-1297
7. Beuscart J-B, Pagniez D, Boulanger E et al. Overestimation of the probability of death on peritoneal dialysis by the Kaplan-Meier method: advantages of a competing risks approach. *BMC Nephrol* 2012; 13: 31
8. Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc* 1999; 94: 496-509
9. Chidambaram M, Bargman JM, Quinn RR et al. Patient and physician predictors of peritoneal dialysis technique failure: a population based, retrospective cohort study. *Perit Dial Int* 2011; 31: 565-573
10. Guo A, Mujais S. Patient and technique survival on peritoneal dialysis in the United States: evaluation in large incident cohorts. *Kidney Int Suppl* 2003; S3-S12
11. Jaar BG, Plantinga LC, Crews DC et al. Timing, causes, predictors and prognosis of switching from peritoneal dialysis to hemodialysis: a prospective study. *BMC Nephrol* 2009; 10: 3
12. Descoudres B, Koller MT, Garzoni D et al. Contribution of early failure to outcome on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2008; 28: 259-267
13. Huisman RM, Nieuwenhuizen MGM, Th de Charro F. Patient-related and centre-related factors influencing technique survival of peritoneal dialysis in The Netherlands. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1655-1660
14. Lobbedez T, Vergier C, Ryckelynck J-P et al. Is assisted peritoneal dialysis associated with technique survival when competing events are considered? *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 612-618
15. Badve SV, Hawley CM, McDonald SP et al. Effect of previously failed kidney transplantation on peritoneal dialysis outcomes in the Australian and New Zealand patient populations. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 776-783
16. Davies SJ. Peritoneal dialysis in the patient with a failing renal allograft. *Perit Dial Int* 2001; 21(Suppl 3): S280-S284
17. Madar H, Korzets A, Ori Y et al. Residual renal function in peritoneal dialysis after renal transplant failure. *Perit Dial Int* 2010; 30: 470-474
18. Szal J, Naimark D, Klassen J et al. Late renal transplant failure: an adverse prognostic factor at initiation of peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2001; 21: 405-410

19. Lobbedez T, Lecouf A, Ficheux M et al. Is rapid initiation of peritoneal dialysis feasible in unplanned dialysis patients? A single-centre experience. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 3290–3294
20. Povlsen JV, Ivarsen P. How to start the late referred ESRD patient urgently on chronic APD. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(Suppl 2): ii56–ii59
21. Portolés J, Del Peso G, Fernández-Reyes MJ et al. Previous comorbidity and lack of patient free choice of technique predict early mortality in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2009; 29: 150–157
22. Marrón B, Ortiz A, de Sequera P et al. Impact of end-stage renal disease care in planned dialysis start and type of renal replacement therapy—a Spanish multicentre experience. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(Suppl 2): ii51–ii55
23. Liberek T, Renke M, Skonieczny B et al. Therapy outcome in peritoneal dialysis patients transferred from haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2889–2894
24. Li PK-T, Szeto CC, Piraino B et al. Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2010 update. *Perit Dial Int* 2010; 30: 393–423
25. Lai KN, Lai KB, Lam CW et al. Changes of cytokine profiles during peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 644–652
26. Schaubel DE, Blake PG, Fenton SS. Effect of renal center characteristics on mortality and technique failure on peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2001; 60: 1517–1524
27. Plantinga LC, Fink NE, Finkelstein FO et al. Association of peritoneal dialysis clinic size with clinical outcomes. *Perit Dial Int* 2009; 29: 285–291
28. Afolalu B, Troidle L, Osayimwen O et al. Technique failure and center size in a large cohort of peritoneal dialysis patients in a defined geographic area. *Perit Dial Int* 2009; 29: 292–296
29. Mujais S, Story K. Peritoneal dialysis in the US: evaluation of outcomes in contemporary cohorts. *Kidney Int Suppl* 2006; S21–S26
30. Beckingham JJ, O'Rourke JS, Bishop MC et al. Are backup arteriovenous fistulae necessary for patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis? *Lancet* 1993; 341: 1384–1386
31. Ethier J, Mendelssohn DC, Elder SJ et al. Vascular access use and outcomes: an international perspective from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 3219–3226

Received for publication: 29.8.2012; Accepted in revised form: 21.2.2013

4) Discussion

En néphrologie, de nombreuses situations requièrent la prise en compte d'événements compétitifs. Dans cette étude sur l'échec précoce de la dialyse péritonéale, nous avons pu constater que le fait d'avoir été traité par hémodialyse ou transplantation rénale avant l'arrivée en DP était un facteur de risque de transfert précoce en hémodialyse. Deux grandes études n'ont pas retrouvé de différence significative sur la survie de la technique selon l'antécédent de transplantation. Il existe pourtant un rationnel scientifique pouvant expliquer notre observation. On sait que le déclin de la fonction rénale est plus rapide chez les patients en échec de transplantation, et que la diurèse résiduelle impacte le devenir en DP. De plus, la poursuite de l'immunosuppression peut majorer le risque infectieux chez le patient de retour de greffe. Enfin, la transplantectomie peut parfois être nécessaire et entraîner une contre-indication temporaire de la dialyse péritonéale. Concernant la prise en charge en HD avant DP, on peut penser que deux mécanismes distincts sont identifiables. En effet, les sujets ayant été moins de trois mois en HD avant l'arrivée en DP sont probablement des patients avec une arrivée non programmée en dialyse. La technique HD est la plus fréquemment débutée dans ce cas (51), avec secondairement une information du patient sur les différentes modalités de suppléance rénale et la possibilité pour celui-ci d'être réorienté vers une technique autonome. Dans ce cas, les difficultés d'acceptation de la maladie et l'absence de connaissance préalable sur l'insuffisance rénale et son traitement peuvent être responsables de difficultés psycho-sociales en DP, qui sont une cause fréquente d'échec précoce dans notre étude. Pour les patients ayant passé plus de trois mois en HD avant l'arrivée en DP, notre résultat rejoint les données de Liberek et al (52). La perte de fonction rénale résiduelle, fréquente en HD, est probablement impliquée dans la diminution de la survie de la technique; d'autres travaux semblent nécessaires pour préciser les mécanismes à l'origine de cette constatation.

Nous avons également identifié la péritonite précoce comme un facteur de risque d'échec précoce de la DP. Le rationnel scientifique pour relier ces deux événements ne semble pas évident, car

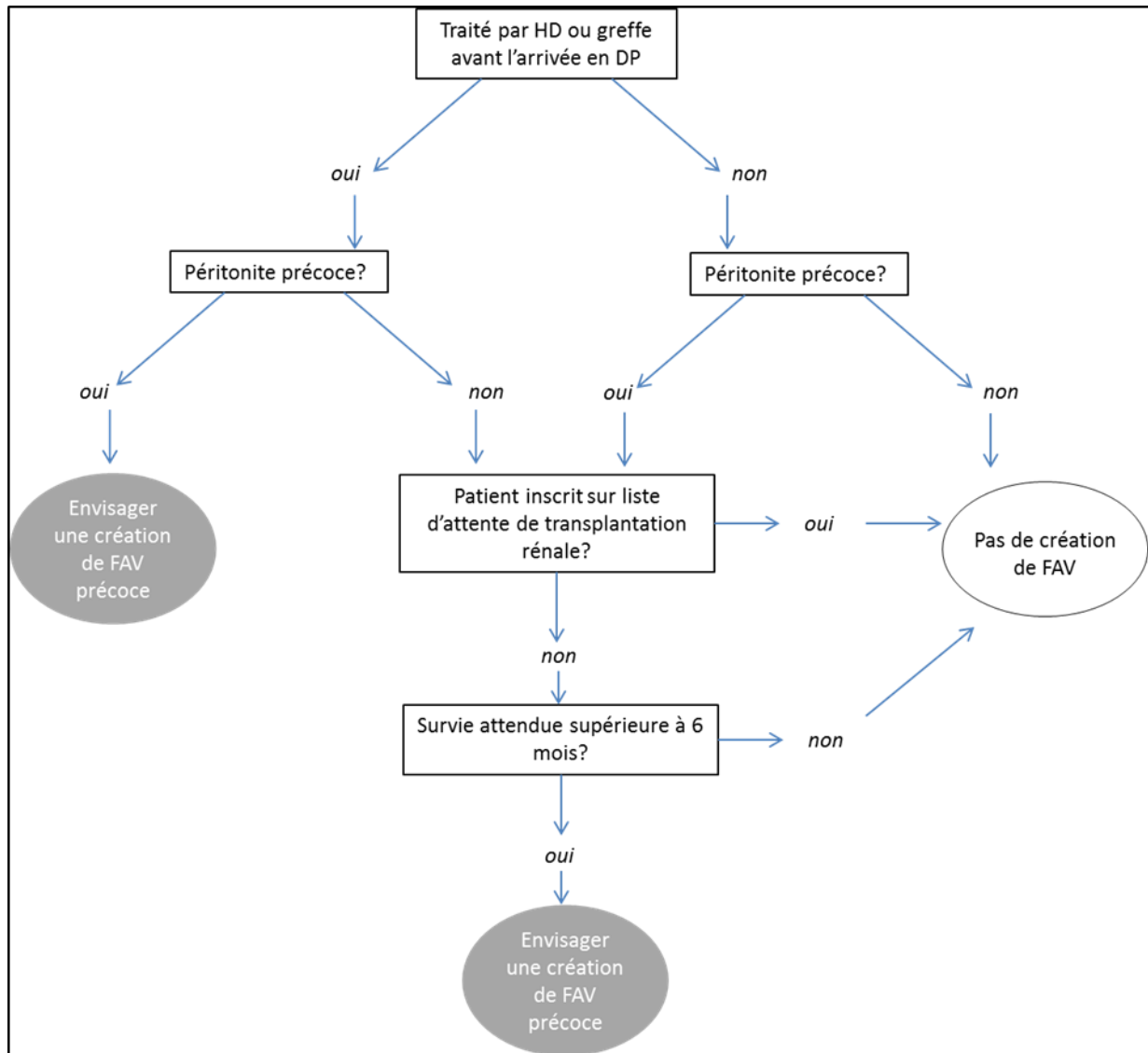
seules la péritonite réfractaire au traitement antibiotique et la péritonite récidivante, situations rares, sont des indications du transfert en HD (53, 54). Il existe des modifications structurales de la membrane péritonéale au décours d'un épisode infectieux. Cependant ces modifications n'ont que tardivement un retentissement sur les paramètres de dialyse et ne peuvent pas expliquer un transfert précoce en HD. On peut donc penser que malgré l'absence de recommandations pour effectuer un transfert vers l'HD, certains patients et néphrologues sont réticents à poursuivre la DP après un épisode de péritonite précoce et transfèrent le patient en HD.

Il est intéressant de constater que l'expérience du centre intervient également dans la décision de transfert précoce en HD. Dans notre étude, les centres ayant une plus grande expérience en DP, mesurée par le nombre de nouveaux patients incidents dans la technique chaque année, sont moins susceptibles de transférer rapidement le patient vers l'HD. Ces données sont largement retrouvées dans la littérature (55 - 57). L'expérience du centre en matière de DP permet certainement d'avoir une filière spécialisée permettant d'optimiser la prise en charge en DP. Le recours à un chirurgien entraîné pour la pose du cathéter de DP permet par exemple une diminution des complications mécaniques. Une meilleure appréciation des patients éligibles à la DP et la présence d'infirmières dédiées à la technique DP sont également des explications possibles de ces meilleurs résultats. Nos travaux récents sur l'effet centre en dialyse péritonéale laissent cependant penser que cet effet tient compte de nombreux paramètres autres que le nombre de patients incidents dans le centre, et qu'il doit être étudié spécifiquement dans chaque problématique rencontrée en DP (58).

Afin d'identifier précisément les patients débutant la DP qui bénéficieraient d'une création précoce de fistule artério-veineuse (FAV) en vue d'une transition anticipée vers l'hémodialyse, la construction d'un score de prédiction du transfert précoce serait nécessaire. Nous n'avons pas pu construire ce score en raison du faible nombre de variables identifiées disponibles à l'initiation du traitement par DP. Cependant, nous pensons pertinent d'intégrer les résultats de ce travail dans un algorithme décisionnel au cours du suivi du patient DP pour s'interroger sur la nécessité de créer ou

non un abord vasculaire pour hémodialyse, en intégrant dans la décision la probabilité de survenue des événements compétitifs du transfert que sont la transplantation rénale et le décès (figure 5).

Figure 5. Algorithme proposé pour anticiper une transition précoce de la dialyse péritonéale vers l'hémodialyse



HD : hémodialyse, DP : dialyse péritonéale, FAV : fistule artério-veineuse

III. Transfert entre les structures de dialyse : cas particulier de l'infection de fistule artério-veineuse en autodialyse

1) Introduction

Il existe différentes structures pouvant accueillir les patients pour la réalisation de leurs séances d'hémodialyse. L'hémodialyse en centre est une structure où il existe une présence médicale continue au cours de la séance de dialyse. Ce centre doit être attaché à une unité d'hospitalisation. Les patients présentant moins de comorbidités et ne nécessitant pas de présence médicale continue dialysent préférentiellement « hors centre ». Cette dialyse hors centre peut avoir lieu en unité de dialyse médicalisée, ou en unité d'autodialyse lorsque le patient est en mesure d'assurer lui-même une grande partie des gestes nécessaires à son traitement. Enfin, les patients entièrement autonomes qui le souhaitent peuvent réaliser à domicile leurs séances d'hémodialyse.

Lorsqu'une complication survient chez un patient hémodialysé non en centre, le patient est transféré dans le centre d'hémodialyse auquel il est rattaché. Cette transition, appelée repli, peut être temporaire ou permanente. Les causes de repli sont variées et peuvent être sans lien avec la dialyse

ou bien directement liées à la technique. Ces transitions sont non programmées et associées à des difficultés d'organisation pour les patients et pour les structures de soins, puisque le centre d'hémodialyse doit avoir des lits de dialyse de repli chargés d'absorber cette activité qui par définition est fluctuante et non prévisible.

La complication de l'abord vasculaire d'hémodialyse est la principale cause de repli en centre (40). On dénombre deux grands types de complication de l'abord vasculaire, que sont les complications mécaniques, dysfonction ou thrombose de fistule par exemple, et l'infection. Nous nous sommes intéressés à l'infection liée à la fistule artério-veineuse.

Il existe deux techniques de ponction de la fistule artério-veineuse pour hémodialyse. La ponction standard est la technique la plus répandue, qui consiste à choisir à chaque séance de dialyse un nouveau point de ponction ; la ponction se fait à l'aide d'aiguilles tranchantes. La seconde technique est la technique dite du buttonhole. Les points de ponctions sont constants à chaque séance de dialyse ; la ponction se fait à l'aide d'aiguilles à bout mousse, non tranchantes, au travers d'un tunnel préalablement formé entre la surface cutanée et la paroi de la veine. Cette technique est particulièrement intéressante pour les patients autonomes qui réalisent des autoponctions. La technique du buttonhole semble associée à une diminution des douleurs, des hématomes et des déformations anévrysmales de la fistule (59 - 61). Cependant, il semble qu'il existe un plus fort risque d'infection liée à la fistule avec cette technique de ponction (59, 62 - 63).

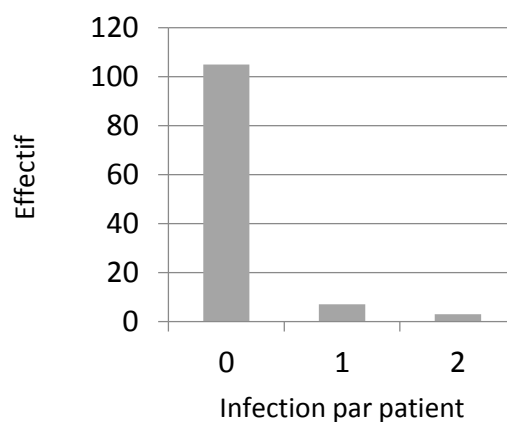
Nous avons souhaité étudié via une étude monocentrique l'impact de cette technique de ponction dite « du buttonhole » sur le risque infectieux chez les patients d'autodialyse car cet événement infectieux est systématiquement associé au repli dans cette population.

2) Particularités méthodologiques

L'événement que l'on souhaitait étudier était le nombre d'infections liées à la fistule présentées par un patient ; cet événement d'intérêt est une variable quantitative discrète, ou variable dite de comptage. Lorsque l'on souhaite étudier ce type de variable et que l'événement est plutôt rare, le modèle de Poisson est le modèle recommandé. L'hypothèse qui doit être vérifiée pour pouvoir utiliser ce modèle est que la variance, paramètre de dispersion de la variable à étudier, soit égale à sa moyenne. Cette hypothèse n'est pas toujours vérifiée, notamment lorsqu'il existe une surdispersion de la variable (« overdispersion ») et que la variance est supérieure à la moyenne.

De plus, il arrive que la variable observée prenne fréquemment la valeur zéro. La répartition des valeurs observées de la variable montre une surexpression de la valeur zéro, ce qui est appelé « zero-inflated distribution » (figure 6) (64). Une modélisation appropriée de la variable doit être utilisée lorsqu'il existe un excès de la valeur zéro. Les modèles existants sont la régression binomiale négative, le zero-inflated poisson (ZIP) modèle et le modèle de Hurdle.

Figure 6. Exemple de « zero-inflated distribution » : répartition des patients de l'étude selon le nombre d'infection de fistule par patient



Régression binomiale négative

La régression binomiale négative est une variante du modèle de Poisson faite pour s'adapter aux cas de surdispersion. L'écriture du modèle prévoit l'inclusion d'un paramètre de dispersion supplémentaire. Ce modèle ne permet pas de fournir des estimateurs corrects en cas d'excès de zéros.

ZIP modèle et modèle de Hurdle

Les deux modèles ont été développés pour modéliser des variables avec excès de zéros. La différence entre les deux modèles réside dans l'interprétation des zéros observés (65). Dans le ZIP modèle, on considère que deux mécanismes peuvent être à l'origine de l'apparition d'un zéro. Une partie des zéros observés est considérée comme liée à la répartition de Poisson, c'est-à-dire provenant du hasard. L'autre partie des zéros observés est considérée comme liée à une particularité structurelle des données. Dans le cas de notre étude, on peut formuler l'idée que certains patients n'ont pas présenté d'infection liée à la fistule par chance, alors que d'autres utilisent de telles précautions lors de la ponction qu'ils ne présenteront jamais d'infection. Le ZIP modèle combine un modèle de Poisson pour modéliser la partie « comptage » (survenue de 0,1,2,3... événements) et un modèle de type régression logistique pour la partie « 0 versus 1 événement ». Dans le modèle de Hurdle, les deux parties du modèle, 0 versus 1 et partie comptage, sont distinctes, car seul un mécanisme est reconnu comme à l'origine de l'apparition d'une valeur zéro. Le modèle combine un modèle de Poisson tronqué à droite (sans zéro) pour modéliser la partie « comptage » (survenue de 1,2,3... événements) et un modèle de type régression logistique pour la partie « 0 versus 1 événement ». Ce modèle a été développé initialement dans le cadre d'analyses économiques de l'utilisation du système de soin. Un exemple concret était l'étude de la demande de consultation médicale. La première partie du modèle s'intéresse donc aux facteurs influençant la décision de consulter, la seconde partie du modèle s'intéresse à la quantité de soins demandés (nombre de consultations médicales chez les consommateurs de soins). Le temps jusqu'à la survenue de l'événement peut également être intégré

dans l'une ou l'autre des parties du modèle (« offset ») (66). Le choix de l'un ou l'autre des modèles semble plutôt dépendre de la position choisie vis-à-vis de l'interprétation des zéros (67).

3) Technique du buttonhole et infection de fistule en autodialyse

A. Matériel et méthode

Population

Nous avons étudié tous les patients en hémodialyse chronique pris en charge dans une unité d'autodialyse appelée « Carpe Diem » à Bruxelles. Tous les patients prévalents ayant dialysé sur une fistule artério-veineuse entre le 1^e janvier 1990 et le 31 décembre 2012 ont été rétrospectivement inclus.

En accord avec le programme d'éducation pré-dialyse mis en place dans l'équipe, les patients peuvent choisir, en l'absence de contre-indication médicale, la technique de dialyse de leur choix ainsi que la structure de leur choix concernant l'hémodialyse : centre, autodialyse, domicile. La structure d'autodialyse est destinée à des patients autonomes qui sont, après un temps de formation spécialisé, capables de consigner leurs paramètres de dialyse, de préparer leur machine de dialyse, de désinfecter leur fistule avant ponction et éventuellement de réaliser leur ponction de fistule artério-veineuse.

Description de la structure

L'unité d'autodialyse étudiée compte un médecin dédié, non présent sur place, en charge des consultations médicales mensuelles, et une équipe de 10 infirmiers. La salle de dialyse compte 6

postes, et il existe deux roulements de 6 patients par jour. Cette unité est attachée au centre d'hémodialyse des Cliniques Universitaires Saint-Luc, où sont effectués les replis quand nécessaire.

Méthode

Nous avons consulté les dossiers médicaux de l'ensemble des patients prévalents dans l'unité sur la période d'étude. Cette étape a été réalisée par la même personne pour chaque dossier, et supervisée par un deuxième médecin de l'équipe. En cas de données d'interprétation difficile, le dossier médical a été revu par deux autres membres de l'équipe médicale impliquée dans la prise en charge des patients d'hémodialyse. Les données ont été anonymisées avant analyse statistique. L'étude a été approuvée par le comité d'éthique biomédical des Universités Catholiques de Louvain.

Variables

Pour chaque patient, nous avons recueilli l'âge, le sexe, la néphropathie, le statut diabétique, l'existence d'un traitement immunosuppresseur, l'antécédent de transplantation rénale.

Evénement d'intérêt

Nous nous sommes intéressés à la survenue de trois événements infectieux en lien avec la fistule artério-veineuse. L'infection locale était définie comme un érythème, un œdème ou une douleur de la fistule, ou bien l'existence d'un écoulement purulent, sans hémocultures positives. La bactériémie isolée était définie comme au moins une hémoculture positive à germe cutané sans signe infectieux de la FAV et en l'absence d'autre cause évidente d'infection. Enfin, nous nous sommes intéressés à l'infection combinée définie comme une infection locale de la fistule compliquée de bactériémie.

Deux événements successifs chez un même patient étaient comptabilisés en deux événements distincts dès lors que le second événement infectieux survenait plus de trois semaines après l'arrêt de l'antibiothérapie initiale. Un prélèvement local était systématiquement réalisé en cas de signes

infectieux locaux ou d'écoulement. Les indications de la réalisation d'hémocultures chez le patient hémodialysé n'ont pas changé sur la période d'étude. Les hémocultures ont été systématiquement réalisées en cas de fièvre, frissons, symptômes inhabituels, confusion. En accord avec le protocole validé dans l'équipe, la céfazoline intra-veineuse était l'antibiotique utilisé en première intention en cas de suspicion d'événement infectieux lié à la fistule. La vancomycine était préférée chez les patients connus pour une infection résistante aux céphalosporines de première génération. La durée de l'antibiothérapie était généralement de deux semaines.

Temps de participation

Le nombre de personne-année à risque de présenter une infection a été calculé comme le nombre total de jour-fistule. Pour cela, le nombre de jour-fistule a été calculé pour chaque patient comme le nombre de jours entre la première ponction de fistule et la fin de la technique ou la fin de la période d'étude. Le temps passé sur cathéter central a été exclu de ce nombre de jour-fistule.

Type de ponction

Nous distinguons deux périodes au sein de la période d'étude. Du 1^e janvier 1990 au 1^e janvier 1998, seule la technique de ponction standard était utilisée dans l'unité. En janvier 1998, tous les patients ont été convertis à la technique du buttonhole en l'espace de trois mois. Nous avons donc découpé l'analyse en deux périodes ; période 1 au cours de laquelle la ponction standard était utilisée et période 2 où la technique du buttonhole était utilisée.

Un protocole strict, comme recommandé et décrit dans la littérature (68), de préparation de la fistule a été suivi lors de l'utilisation de la technique du buttonhole.

Analyse statistique

Les variables continues ont été décrites par la médiane et l'intervalle interquartile ; les variables qualitatives par leur effectif et leur pourcentage. Les tests de comparaison utilisés étaient un

test du χ^2 pour les variables catégorielles et un test exact de Fisher ou un test de Student pour les variables quantitatives.

Les taux d'incidence des événements infectieux ont été calculés, avec pour numérateur le nombre d'événement et pour dénominateur le nombre de jour-fistule, standardisés pour 1000 jour-fistule.

De nombreux patients n'ont présenté aucun événement infectieux sur la période d'étude. La distribution de la variable étudiée montrait donc un excès de zéro (figure 6) et nous avons utilisé un ZIP modèle pour étudier l'effet de la technique de ponction sur la survenue des événements infectieux.

B. Résultats principaux

Population

Cent soixante-deux patients traités par hémodialyse pendant la période d'étude sur une fistule artério-veineuse ont été étudiés. Tous les patients dialysaient 4 heures trois fois par semaine. Les caractéristiques de cette population confirment son caractère particulier : l'âge médian était de 45.4 ans, et près de 15% des patients avaient un antécédent de transplantation rénale. Le diabète était plus fréquent chez les patients traités en période 2 mais cette différence n'était pas significative. Soixante-huit patients ont été traités en période 1. Quinze d'entre eux étaient présents début 1998, ont été converti à la technique du buttonhole et ont ensuite participé à la période 2 de l'étude. Six autres patients de la période 1 étaient également de retour en dialyse dans l'unité au cours de la période 2 suite à un échec de greffe. Au total, 115 patients ont été analysés en période 2 (tableau 6).

Tableau 6. Caractéristiques des patients

Variable	Période 1 (N=68)	Période 2 (N=115)	P
	Médiane (IIQ)	Médiane (IIQ)	
Age à la mise en dialyse (an)	45,8 (20,4)	46,9 (20,4)	0,9*
	Effectif (%)	Effectif (%)	
Sexe (M)	39 (57,3)	70 (60,9)	0,6**
Néphropathie			0,03***
Diabétique	1 (1,5)	9 (7,8)	
Glomérulonéphrite	21 (30,9)	44 (38,2)	
Vasculaire	4 (5,9)	8 (6,9)	
Polykystose	15 (22,0)	22 (19,1)	
Uropathie	1 (1,5)	3 (2,6)	
Néphropathie interstitielle chronique	17 (25,0)	13 (11,3)	
Autre	7 (10,3)	13 (11,3)	
Indéterminée	2(2,9)	3 (2,6)	
Diabète	2 (2,9)	11 (9,5)	0,1**
Antécédent de transplantation	10 (14,7)	18 (15,6)	0,7**
Traitement immunosuppresseur à la mise en HD	14 (20,6)	25 (21,7)	0,9**

*Student test, **Chi2 test, ***Fisher's exact test

(IIQ): intervalle inter-quartile, (M) Masculin, (HD) hémodialyse

Incidence des infections

Nous avons observé 3 infections liées à la fistule en période 1 et 13 infections en période 2 (tableau 7). L'incidence était de 0.05 infections/1000 jour-fistule en période 1 et 0.13/1000 jour-fistule en période 2. Le *Staphylocoque aureus* résistant à la méthicilline (SARM) était le germe incriminé dans toutes les infections locales où le germe a pu être identifié (6 infections sur 9). Les 5 infections combinées étaient également liées au SARM. Une bactériémie isolée était liée au SARM et l'autre était à *Staphylocoque epidermidis*. Deux complications infectieuses graves sont survenues pendant l'étude : un embole septique pulmonaire a été observé en période 1 et une spondylodiscite en période 2. Aucun décès lié à l'infection n'a été rapporté.

Tableau 7. Infections liées à la fistule selon la période d'étude

Événement infectieux	Période 1	Période 2	p *
Infection locale seule			
Effectif	2	7	
Nombre de jour-fistule	57851	97911	
Taux d'incidence (/1000jour-fistule)	0.03	0.07	0.7
Intervalle de confiance 95%	(0.028-0.031)	(0.068-0.071)	
Bactériémie seule			
Effectif	0	2	
Nombre de jour-fistule	57851	97911	
Taux d'incidence (/1000jour-fistule)	0	0.02	0.5
Intervalle de confiance 95%	-	(0.019-0.020)	
Infection combinée			
Effectif	1	4	
Nombre de jour-fistule	57851	97911	
Taux d'incidence (/1000j-fistule)	0.02	0.04	0.6
Intervalle de confiance 95%	(0.002-0.015)	(0.015-0.109)	
Toutes infections			
Effectif	3	13	
Nombre de jour-fistule	57851	97911	
Taux d'incidence (/1000jour-fistule)	0.05	0.13	0.44
Intervalle de confiance 95%	(0.02-0.16)	(0.08-0.23)	

*Fisher exact test

Infections par patient

Cent cinquante patients n'ont connu aucun événement infectieux lié à la fistule. En période 1, les 3 infections étaient portées par trois patients différents. En période 2, 4 patients ont présenté chacun 2 événements infectieux. La récurrence infectieuse n'était donc observée qu'en période 2.

ZIP modèle – analyse bivariée

Une analyse bivariée a été menée pour étudier l'impact de la technique de ponction sur la survenue d'un événement infectieux lié à la fistule quel qu'il soit (tableau 8). La partie du modèle s'intéressant à la survenue d'au moins une infection versus 0 n'était pas statistiquement significative ($p=0.9$). La probabilité d'être indemne de toute infection ne semblait donc pas différer selon le type de ponction. Par contre, la partie Poisson du modèle était statistiquement significative ($p=0.02$) et orientait, malgré un intervalle de confiance très large, vers un sur-risque de récurrence infectieuse chez les patients utilisant la technique du buttonhole.

Tableau 8. Analyse bivariée (ZIP model)

Variable	Estimateur	P value
Technique du buttonhole		
Excess zero coefficient	7,39	0,9
Count model coefficient	2,52	0,02

C. Article



RESEARCH ARTICLE

Buttonhole Cannulation Is Not Associated with More AVF Infections in a Low-Care Satellite Dialysis Unit: A Long-Term Longitudinal Study

Clémence Béchade^{1*}, Tony Goovaerts², Philippe Cougnet², Laura Labriola², Michel Jadoul², Eric Goffin²

¹ Nephrology, CHU Clemenceau, Caen Cedex, France, ² Nephrology, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Université Catholique de Louvain, Brussels, Belgium

* bechade-c@chu-caen.fr



OPEN ACCESS

Citation: Béchade C, Goovaerts T, Cougnet P, Labriola L, Jadoul M, Goffin E (2015) Buttonhole Cannulation Is Not Associated with More AVF Infections in a Low-Care Satellite Dialysis Unit: A Long-Term Longitudinal Study. PLoS ONE 10(11): e0142256. doi:10.1371/journal.pone.0142256

Editor: Joerg Latus, Robert Bosch Hospital, GERMANY

Received: July 24, 2015

Accepted: October 20, 2015

Published: November 17, 2015

Copyright: ©2015 Béchade et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: The authors have no support or funding to report.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Abstract

Background

Buttonhole cannulation (BHC) has been associated with a greater risk of arteriovenous fistula (AVF)-related infections and septicemia than the rope ladder cannulation (RLC) in in-center hemodialysis (HD). Such infections have never been studied in satellite HD units.

Study Design

Retrospective single center study.

Setting and Participant

All patients in our satellite HD unit using a native AVF from 1 January, 1990, to 31 December, 2012.

Study Period

Two different kinds of cannulation have been used during the study period: From 1 January, 1990 to 1 January, 1998 RLC was used in the unit (period 1). After 1 January, 1998 onwards, all the patients were switched within 3 months to BHC (period 2).

Outcomes

Three different infectious events were observed during the two periods: local AVF infection, bacteremia, and combined infection. The aim of this study was to evaluate the incidence of AVF-related infections in our low-care HD unit and to determine whether BHC is associated with an increased risk of infection in this population.

Results

162 patients were analyzed; 68 patients participated to period 1 and 115 to period 2. Sixteen infectious events occurred. Incidences of AVF-related infectious events were 0.05 [95% CI,

0.02–0.16] and 0.13/1000 AVF-days [95% CI, 0.0.8–0.23], for period 1 and 2 ($p = 0.44$) respectively. Recurrence of AVF-related infection was observed only during period 2. Unadjusted incidence rate ratio (IRR) of all infections was 0.39 (95% CI 0.12–1.37). Two complicated infections occurred during the study period: one in period 1 and one in period 2.

Limitations

Observational retrospective single centre study

Conclusions

BHC is not associated with an increased infectious incidence in our HD population from a satellite dialysis unit. In the rare patients with AVF-related infection it seems necessary to change cannulation sites as recurrence of infection might be an event more frequent with BHC.

Introduction

Buttonhole cannulation (BHC) of an arteriovenous fistula (AVF) was described in 1977 by Twardowski [1]. In contrast with the rope ladder technique, a constant site of cannulation is used at each hemodialysis (HD) session. This technique includes first the creation of a tunnel, using sharp needles for an average of 6 dialysis sessions; after that, blunt needles can be used. Careful disinfection and withdrawal of the scabs formed at the cannulation site are needed, and the track formed is used to guide the needle to access the vessel. This technique is associated with less AVF hematoma [2] and aneurysms' growth [3]. There is also a decrease in bad sticks [4] and in interventions to maintain the vascular access (VA) patency [3, 5]. BHC has been associated with a higher incidence rate of AVF-related infections and septicemia than the rope ladder technique [2, 6–7]. However, these studies only used incidence rate calculation, so that they can not study the risk of recurrence of infection.

Satellite HD units are HD centers with some particularities due to patients' characteristics and accordingly, to the medical and nursing team. Medical and nursing team is smaller in satellite units. Patients in satellite dialysis units are younger and have less comorbidities than in-center HD patients [8–9]. Whether the peculiarity of these low-care centers could influence outcomes in HD, and particularly AVF-related infections, currently remains ill-defined. Moreover, access related problem is an important issue in HD patients, even in satellite dialysis patients. It has been shown that AVF related complications remain the main cause of fallback to in-center HD in this population [10].

The aim of this retrospective study was firstly to evaluate the incidence of AVF-related infections in our low-care HD unit and secondly to determine whether BHC is associated with an increased risk of infection.

Materials and Methods

Study population

We retrospectively included all patients under maintenance HD by a native AVF from 1 January, 1990 to 31 December, 2012, in our satellite HD unit "the Carpe Diem", in Brussels.

Briefly, and according to our pre-dialysis education program [8], patients can choose a modality of renal replacement therapy, after medical evaluation, and where they want to have dialysis sessions in case of hemodialysis (in hospital center, at home or in the satellite unit).

The low-care dialysis unit is designed for autonomous patients who, after a dedicated training, are able to record their clinical parameters (blood pressure and weight measurements, calculation of ultrafiltration . . .), prepare heparin syringes, self-prepare dialysis machine for use, wash their arm and prepare skin for AVF cannulation, respectively. Some of them self cannulate the AVF whereas others prefer to be cannulated by the single attending nurse. The staff of the Carpe Diem unit includes one doctor and 10 nurses, and there are 6 patients at a time, with 2 shifts 6 times per week.

Methods

All patients' charts were retrospectively reviewed by one of us (CB), and supervised by another member of the team (EG). In case of unclear data, medical records were reviewed by colleagues involved in dialysis sessions (LL, MJ). Patient information was anonymized prior to analysis. The study was approved by the biomedical ethics Committee of the Faculty of Medicine of Université catholique de Louvain.

Covariates

For each patient, age, gender, cause of ESRD, diabetes mellitus, use of immunosuppressive drugs at HD onset, history of kidney transplantation were recorded.

Outcomes

We were interested in infectious events related to AVF. We defined three different events. Local AVF infection was defined as erythema, edema or pain close to cannulation site, or purulent drainage from cannulation site, without any positive blood culture. Bacteremia was defined as positive blood culture due to skin micro-organism (*Staphylococcus aureus* or *Staphylococcus epidermidis*) without local AVF signs, and without any alternative source of infection. Combined infection was considered as a local AVF infection with positive blood culture due to skin micro-organism. Two successive events in the same patient were counted as different events when the second one occurred more than three weeks after antibiotic withdrawal. A local swab was systematically performed in case of erythema or local purulent discharge. Indications for blood cultures did not change throughout the study period: fever or chills, unusual symptoms such as diarrhea, vomiting, and altered mental status. In accordance with the protocol used in the unit, intravenous cefazolin was used as first-line empirical therapy when an infectious event was suspected; intravenous vancomycin was preferred in patients with known colonization by micro-organisms resistant to first-cephalosporin generation. Antibiotics were usually given for 2 weeks.

Participation time

Person-Time at risk was calculated as the sum of all AVF-days. Number of AVF-days was calculated for each patient during the study period: days between first AVF cannulation and end of treatment, or end of the study period or loss of AVF. Time in HD with a central catheter was excluded from this calculation.

AVF cannulation

During the study period, 2 different types of cannulation were used. From 1 January, 1990 to 1, January, 1998 rope-ladder cannulation (RLC) was used in the unit. After skin disinfection, sharp needles were inserted in a different site at each HD session. After 1 January, 1998 onwards, all the patients were progressively switched to BHC within 3 months. Access area was carefully disinfected after soap wash. Then scabs were removed from both cannulation sites. A

second disinfection was performed before each cannulation with blunt needles, as previously described [11]. Thus, the study period has been divided in two different periods according to the type of cannulation: period 1 (corresponding to RLC), and period 2 (referring to BHC).

Statistical analysis

Continuous variables were described as median and interquartile range; categorical variables were described as percentages. Comparative statistics used were chi2 test for categorical variables or Fisher's exact test for counts less than 5, and Student test for continuous variable.

The incidence of infectious events was defined as a person-time rate, with the numerator equal to the number of observed episodes of infection during the period of interest, standardized to 1,000 AVF-days. The incidence rate was compared between the 2 periods with a Fischer exact test.

When we use an incidence rate calculation, defined as (Number of New Cases) / (Person-Time at Risk), every cases of infection are considered independent, and two infections occurring in the same patient are considered as two independent events. We think that two infectious events in the same patient are not independent events and that some other methodological approaches may be more suitable.

To determine if the type of cannulation was associated with infectious event, we performed a Poisson model on the number of events. Actually, this model is appropriate when the outcome is a count, and can be used for modelling rare event, such as infectious event related to AVF. However, as many patients did not present any infectious event during the period (count = 0), hypothesis required for Poisson model were not respected (mean and variance were not equal, meaning overdispersion). A Poisson model adapted to overexpression of zero has been used: we performed a Zero Inflated Poisson (ZIP) model [12]. ZIP model provides two types of coefficient: for each covariates included in the model, an "excess zero coefficient" and a "count model coefficient" are estimated. The former parameter yields the relative odds of the zero proportions in each group while the latter is the change in the relative number of events between the groups, respectively. Statistical significance level was set at $p < 0.05$.

To strengthen the findings, we conducted a sensitivity analysis. We performed two other ZIP models in two different data sets to know how the coefficients may vary.

The data set used for statistical analysis is available in S1 Dataset.

Results

Study population

A total of 162 patients receiving HD by a native AVF in our satellite unit were included. All patients were dialysed 4 hours thrice weekly. As shown in Table 1, median age was 45.4 years, and 14.6% of the patients had a history of renal transplantation. The prevalence of diabetes mellitus was higher in second period but the difference between the two groups was not significantly different. Sixty-eight patients participated to Period 1, and 15 of them were converted to BHC on 1 January, 1998; the others had stopped HD with a functioning AVF in our unit before 1998. During Period 2, 115 patients were available for analysis. Noteworthy, 6 patients hemodialyzed during period 1 resumed HD during period 2 after a renal graft failure.

Incidence of infection

There were 3 AVF-related infections during Period 1 and 13 during Period 2. The calculated absolute incidence per 1,000 AVF-days was thus: 0.05 and 0.13, respectively ($p = 0.44$) (Table 2). Unadjusted incidence rate ratio (IRR) was 0.48 (95%CI 0.10–0.43) for local infection, 0.42 (95%CI 0.05–3.78) for combined infection and 0.39 (95%CI 0.12–1.37) for all infections.

Table 1. Patients' characteristics.

Covariate	1st period (N = 68)	2nd period (N = 115)	P value
	Median (IQR)	Median (IQR)	
Age at HD initiation (years)	45,8 (20,4)	46,9 (20,4)	0,9 ^a
	Number (%)	Number (%)	
Sex (M)	39 (57,3)	70 (60,9)	0,6 ^b
Underlying nephropathy			0,03 ^b
Diabetic	1 (1,5)	9 (7,8)	
Glomerulonephritis	21 (30,9)	44 (38,2)	
Vascular	4 (5,9)	8 (6,9)	
Polycystic kidney disease	15 (22,0)	22 (19,1)	
Uropathy	1 (1,5)	3 (2,6)	
Chronic interstitial nephritis	17 (25,0)	13 (11,3)	
Other	7 (10,3)	13 (11,3)	
Unknown	2(2,9)	3 (2,6)	
Diabetes	2 (2,9)	11 (9,5)	0,1 ^b
Transplantation before HD initiation	10 (14,7)	18 (15,6)	0,7 ^b
Immunosuppressive therapy at HD initiation	14 (20,6)	25 (21,7)	0,9 ^b

^a Student test^b Chi2 test^c Fisher's exact test

doi:10.1371/journal.pone.0142256.t001

Table 2. AVF-related infections per period.

Infectious event	Period 1	Period 2	p value ^b
Local infection (alone)			
Number	2	7	
AVF-days	57851	97911	
incidence rate (per 1000 AVF-days)	0.03	0.07	0.7
95%CI	(0.028–0.031)	(0.068–0.071)	
Bacteremia (alone)			
Number	0	2	
AVF-days	57851	97911	
incidence rate (per 1000 AVF-days)	0	0.02	0.5
95%CI	-	(0.019–0.020)	
Combined local infection and bacteremia			
Number	1	4	
AVF-days	57851	97911	
incidence rate (per 1000 AVF-days)	0.02	0.04	0.6
95%CI	(0.002–0.015)	(0.015–0.109)	
All infections			
Number	3	13	
AVF-days	57851	97911	
incidence rate (per 1000 AVF-days)	0.05	0.13	0.44
95%CI	(0.02–0.16)	(0.08–0.23)	

^b Fisher exact test

doi:10.1371/journal.pone.0142256.t002

The causative organism was identified in 6 of the 9 local infections: methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) was responsible in all cases. All 5 combined infections were due to MSSA. One bacteremia was due to MSSA and one was due to *Staphylococcus epidermidis*.

Two complicated infections occurred during the study period: a metastatic pulmonary infection during the first period, and a metastatic costovertebral septic arthritis in the second period, respectively. No death related to an infection was observed.

Infections per patient

We were interested in the number of infectious events per patient. At least one AVF-related infection occurred in only 12 of the 162 included patients; 150 patients never had any AVF infection. During Period 1, three patients had one infection each. During Period 2, one infection was documented in 5 patients and 4 patients had 2 infections, respectively. Recurrence of AVF-related infection was thus observed only during the period 2.

Zero-inflated Poisson model

We performed a Zero-inflated Poisson regression to test both the link between the type of cannulation and the probability to have no infection, and the link between type of cannulation and the probability to have a recurrent infection. According to this model, the estimate for the excess zero coefficient is not significant ($p = 0.9$), meaning that the probability to be free from infection does not differ with either RLC or BHC. However, the estimate for the count model coefficient is statistically significant ($p = 0.02$). This latter result indicates that, in patients with at least one infection, the probability to have a second infection is more important when BHC is used (Table 3).

In order to verify this hypothesis, we conducted a sensitivity analysis (Table 4). We performed two more ZIP models in two different sets of data: data set 1 in which we arbitrary increased the number of all infections to 14 in period 2 (addition of one recurrent infection), and data set 2, in which we arbitrary increased the number of all infections to 17 in period 2 (addition of 4 recurrent infections). In increasing the number of recurrent infection in period 2, we observed an increased significance of the count model coefficient whereas excess zero coefficient was still non significant. Therefore variations of the results seem to strengthen the hypothesis of an association between BHC and recurrence of infection.

Discussion

This is the first study that has, to the best of our knowledge, thoroughly investigated AVF-related infections in a European low-care satellite HD unit. Such infections are rare events. Indeed the incidence rate of all infections in our study is 0.13/1000 and 0.05/1000 AVF-days during Period 2 and 1, respectively. Though untoward outcomes can be observed; we only report two complicated infections in our populations, one in period one and one in period 2.

Table 3. ZIP model.

Covariate	Estimate	P value
Buttonhole cannulation		
Excess zero coefficient	7,39	0,9
Count model coefficient	2,52	0,02

doi:10.1371/journal.pone.0142256.t003

Table 4. Sensitivity analysis.

Covariate	Data set 1		Data set 2	
	Estimate	P value	Estimate	P value
Buttonhole cannulation				
Excess zero coefficient	7,31	0,9	6,32	0,89
Count model coefficient	2,69	0,0005	2,97	7,2.10 ⁻⁵

Data set 1: arbitrary increase of all infections to 14 in period 2. Data set 2: arbitrary increased of all infections to 17 in period 2.

doi:10.1371/journal.pone.0142256.t004

Labriola and al. [11] showed a significant increase of AVF-related infections in the in-center HD patients of the same Nephrology department as those described in the present study after conversion from RLC to BHC (0.17 vs. 0.43 per 1000 AVF-days, respectively). Careful staff re-education allowed to return the incidence to a rate similar to that of RLC, and to avoid almost completely the occurrence of complicated AVF infections. It should be acknowledged here that satellite units are low-care units as compared to in-center ones. Patients are younger and have less comorbidities than in-center HD patients. Diabetes mellitus is particularly rare in our population. The theoretical risk for overall infections may thus be lower. Moreover, knowledge of the patients' AVF is an important point for BHC, because angulation and particularities of the track should be respected. Nursing team and number of patients in satellite units are smaller than in in-center HD; this may thus contribute to a better knowledge of each AVF. Interestingly, our team counts only ten nurses, and the turnover of the caregivers is very low.

The overall incidence rate of infection in our satellite unit is also lower than that published for the home HD patients. Muir et al [13] reported an incidence rate of 0.39 infectious events per 1000 AVF-days in home HD patients using BHC, while the group of home HD patients using rope-ladder cannulation had 0.10 infectious events/1000 AVF-days (unadjusted IRR, 3.85; 95%CI, 1.66 to 12.77; $P = 0.03$). Home HD patients are autonomous patients, without any comorbid condition requiring medical supervision during HD session, thus pretty similar to the patients enrolled in our satellite unit. Therefore we cannot explain the difference observed between Muir's results and ours by patients' characteristics. Vascular access use is different between these two populations, as home HD patients perform dialysis more frequently and for longer sessions than patients in satellite unit. The other major difference between satellite dialysis and home HD patients that may potentially explain this discrepancy is nurses' supervision. BHC requires a strict adherence to the protocol. Rigorous disinfection before and after scab removal is crucial. Scab removal must be complete to prevent scab particles, which contain bacteria, from entering the blood. These hygienic rules may be more carefully applied in satellite units because of the strict surveillance by the nursing staff.

More recently, Wong et al [6] published a systematic review on buttonhole versus rope-ladder cannulation. No difference was found in randomized control trials in cannulation pain, even if pooled observational studies showed a statistical reduction of the pain. This review pointed out to an association between local and systemic infections and BHC technique, for both in-center and home HD patients. Three studies however reported a decrease in infectious complications rate when stricter procedures were used for buttonhole technique [11, 14–15]. However, many variations in cannulation technique existed among studies, and many descriptions of the procedure were incomplete and unclear.

Methodological points should further be considered. AVF-related infections are often described using an incidence rate. However an incidence rate lacks important information as it does not appropriately address the risk of infection recurrence. Indeed, two events in a same

patient are considered as two separate events, as it would be for two different subjects in the incidence rate calculation, thus supposing that the events are totally independent. The use of a ZIP model proposes a different approach, by providing two estimates: one for the probability of having "no infection", and one for the probability of having a "recurrence of an infection". The power of the results in the present study is very limited by both the small number of patients and events. However, we found a significant zero-inflated estimate and a non significant count model estimate when infection is modelled for by the type of cannulation, meaning that the probability of being free from AVF related infection is not different between rope ladder and buttonhole cannulations techniques, at least in this population. The results of the sensitivity analysis also seem to strengthen our results. By contrast, the main problem with BHC could be the risk of infection recurrence, an event that occurred in 4 of our patients. This implies that emphasis should be put on preventative strategies after a first episode of BH related infection. There are currently no strong recommendations in this matter except for using another cannulation technique. At the time of AVF related infection in our patients, the site of cannulation was not systematically changed, a policy that has recently been modified: we now change the cannulation site in case of suspected local AVF-related infection, even if it is a local infection without systemic symptoms. In case of bacteremia without local signs, cannulation sites are not changed. In addition, we now use prophylactic topical mupirocin in all patients after a first infection [14]. The policy of a systematic switch to the RLC in patients with recurrent BHC related infection, as advocated by some authors [6], appears thus premature, at least in autonomous patients receiving HD in a satellite unit. Finally, future will tell us whether the use of the moist healing technique is beneficial to reduce infection rates in all patients [16].

Another methodological question regards access survival. AVF loss is a competing event when AVF related infection is concerned, as it prevents the observation of the event of interest. One can postulate that a better vascular access survival with BHC can lead to an increase of access' complications rate. A competing risk model appropriate to this situation should therefore be applied to discriminate between potential benefits of BHC (better access survival) and its related complications, such as infectious events, but this analysis could only be made in large cohorts of patients.

The present study has some limitations, mainly because it is a retrospective analysis. Some interesting covariates that might have influenced outcome were not available. In particular, the impacts of self-cannulation or of the use of Biohole™ plug during the track creation [17] have been studied. Secondly, the study has got a pre-post design, with some patients participating in the two periods. However, only one of the three patients having an infection in period 1 participated in period 2, without any recurrence of infection. There were an overlap of 15 patients; their characteristics were not different from the other patients. As the risk of infection is more important just after the cannulation switch [11], we think that this overlap would at worst have overestimated the rate of infection in the BHC group, and we decided not to remove them from the analysis. The retrospective design was also a limitation to evaluate other outcomes; cannulation pain, determination of who did the punctions (patients themselves or nurses) and AVF survival could not be studied here. Finally, adjustment on baseline characteristics was not possible because of small numbers in each group and because the event was rare.

In conclusion, BHC is not associated with an increased risk of de novo infection in our HD population from a low-care satellite dialysis unit. In this specific population highly educated about vascular access and closely supervised by nursing team for cannulation process, BHC seems to be a safe technique. The risk of recurrent infections may be the only risk increased with the buttonhole cannulation, a finding not highlighted by previous studies that were based on incidence rate calculation. In the rare patients with AVF infection it is probably necessary

to change cannulation sites. Further studies have to identify those patients at risk of recurrence to implement targeted preventative strategies.

Supporting Information

S1 Dataset. Data set used for statistical analysis.
(XLSX)

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: CB PC TG LL MJ EG. Performed the experiments: CB EG. Analyzed the data: CB EG. Contributed reagents/materials/analysis tools: CB PC TG LL MJ EG. Wrote the paper: CB PC TG LL MJ EG.

References

1. Twardowski Z. The "buttonhole" method of needle insertion takes center stage in the attempt to revive daily home hemodialysis. *Contemp Dial Nephrol.* 1977; 18(2):18–19.
2. MacRae JM, Ahmed SB, Atkar R, Hemmelgam BR. A randomized trial comparing buttonhole with rope ladder needling in conventional hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012 Oct; 7(10):1632–8. doi: [10.2215/CJN.02730312](#) PMID: [22822010](#)
3. Vaux E, King J, Lloyd S, Moore J, Bailey L, Reading I, et al. Effect of buttonhole cannulation with a polycarbonate PEG on in-center hemodialysis fistula outcomes: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2013 Jul; 62(1):81–8. doi: [10.1053/j.ajkd.2013.01.011](#) PMID: [23473984](#)
4. Verhallen AM, Kooistra MP, van Jaarsveld BC. Cannulating in haemodialysis: rope-ladder or buttonhole technique? *Nephrol Dial Transplant.* 2007 Sep; 22(9):2601–4. PMID: [17557776](#)
5. Van Loon MM, Goovaerts T, Kessels AG, van der Sande FM, Tordoir JH. Buttonhole needling of haemodialysis arteriovenous fistulae results in less complications and interventions compared to the rope-ladder technique. *Nephrol Dial Transplant.* 2010 Jan; 25(1):225–30. doi: [10.1093/ndt/gfp420](#) PMID: [19717827](#)
6. Wong B, Muner M, Wiebe N, Storie D, Shurraw S, Pannu N, et al. Buttonhole versus rope-ladder cannulation of arteriovenous fistulas for hemodialysis: a systematic review. *Am J Kidney Dis.* 2014 Dec; 64(6):918–36. doi: [10.1053/j.ajkd.2014.06.018](#) PMID: [25110302](#)
7. Macrae J, Ahmed S, Hemmelgam B. Arteriovenous fistula survival and needling technique: long-term results from a randomized buttonhole trial. *Am J Kidney Dis.* 2014 Apr; 63(4):636–42. doi: [10.1053/j.ajkd.2013.09.015](#) PMID: [24239019](#)
8. Lassalle M, Couchoud C, Prada-Bordenave E, Jacquelinet C. Annual Report 2011 REIN. *Nephrol Ther.* 2013 Sep; 9 Suppl 1:S1. doi: [10.1016/S1769-7255\(13\)70035-X](#) PMID: [24119577](#)
9. Goovaerts T, Jadoul M, Goffin E. Influence of a Pre-Dialysis Education Programme (PDEP) on the mode of renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* (2005) 20: 1842–1847. PMID: [15919693](#)
10. Lindsay RM, Hux J, Holland D, Nadler S, Richardson R, Lok C, et al. An investigation of satellite hemodialysis fallbacks in the province of Ontario. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009 Mar; 4(3):603–8. doi: [10.2215/CJN.02890608](#) PMID: [19261829](#)
11. Labriola L, Crott R, Desmet C, André G, Jadoul M. Infectious complications following conversion to buttonhole cannulation of native arteriovenous fistulas: a quality improvement report. *Am J Kidney Dis.* 2011 Mar; 57(3):442–8. doi: [10.1053/j.ajkd.2010.10.045](#) PMID: [21216513](#)
12. Lee JH, Han G, Fulp WJ, Giuliano AR. Analysis of overdispersed count data: application to the Human Papillomavirus Infection in Men (HIM) Study. *Epidemiol Infect.* 2012 Jun; 140(6):1087–94. doi: [10.1017/S095026881100166X](#) PMID: [21875452](#)
13. Muir CA, Kotwal SS, Hawley CM, Polkinghorne K, Gallagher MP, Snelling P, et al. Buttonhole cannulation and clinical outcomes in a home hemodialysis cohort and systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014 Jan; 9(1):110–9. doi: [10.2215/CJN.03930413](#) PMID: [24370768](#)
14. Nesrallah GE, Cuerden M, Wong JH, Pierratos A. Staphylococcus aureus bacteremia and buttonhole cannulation: long-term safety and efficacy of mupirocin prophylaxis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5(6):1047–1053. doi: [10.2215/CJN.00280110](#) PMID: [20413438](#)
15. Birchenough E, Moore C, Stevens K, Stewart S. Buttonhole cannulation in adult patients on hemodialysis: an increased risk of infection? *Nephrol Nurs J.* 2010; 37(5):491–498. 555. PMID: [20973303](#)

16. Shinzato T, et al. Newer Techniques of Scar Minimizing with Buttonhole Needle. Abstract Annual Dialysis Conference, Atlanta, February 2014
17. Marticorena RM, Hunter J, Macleod S, Petershofer E, Kashani M, De la Cruz J, et al. Use of the Bio-Hole™ device for the creation of tunnel tracks for buttonhole cannulation of fistula for hemodialysis. *Hemodial Int.* 2011 Apr; 15(2):243–9 doi: [10.1111/j.1542-4758.2010.00506.x](https://doi.org/10.1111/j.1542-4758.2010.00506.x) PMID: [21251191](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21251191/)

4) Discussion

La problématique des infections de fistule liée à l'utilisation de la technique du buttonhole a déjà été explorée dans la littérature, mais jamais dans la population particulière des patients d'autodialyse. Pourtant, cette population possède des caractéristiques spécifiques, avec dans notre étude une population fréquemment en échec de greffe, jeune et peu diabétique comparativement à la population globale des dialysés.

L'incidence de l'infection était dans notre étude de 0.05 pour 1000 jour-fistule avec la technique de ponction standard, puis de 0.13 pour 1000 jour-fistule en période d'utilisation de la technique du buttonhole. Selon les données de la littérature, l'incidence des infections liées à la fistule en dialyse en centre est plus élevée que dans notre unité d'autodialyse. Les travaux de Labriola et al. rapportaient des incidences de 0.17 pour 1000 jour-fistule avec la technique de ponction standard versus 0.43 pour 1000 jour-fistule après conversion à la technique du buttonhole (68). Il était intéressant de constater dans cette étude que l'incidence des infections était nettement corrélée à l'entraînement des infirmières à la technique et au renforcement des mesures de désinfection de la fistule. La typologie différente des patients d'autodialyse, moins comorbides, et les caractéristiques de l'équipe paramédicale, de petite taille et de composition très stable dans le temps, expliquent les différences d'incidence. Plus étonnant, l'incidence infectieuse chez les patients en hémodialyse à domicile, autonomes et peu comorbides, est également plus élevée que celle de notre étude en autodialyse (69). L'absence de supervision par une infirmière de la préparation de la fistule, primordiale avec la technique du buttonhole, peut peut-être expliquer cette différence.

Les comparaisons d'infection chez les patients utilisant le buttonhole avec ceux des patients utilisant la technique de ponction standard ont fréquemment été faites via des comparaisons d'incidence. La définition de l'incidence étant le nombre de nouveaux cas par unité de temps, l'utilisation dans ces articles d'une comparaison d'incidence impliquait de considérer chaque événement infectieux comme un nouveau cas. La survenue de deux infections successives chez un

même patient était donc classiquement considérée comme deux événements distincts, indépendants l'un de l'autre. Nous pensons que cette approche ne permet pas de prendre en compte la problématique de la récurrence infectieuse, qui est vraisemblablement différente de celle de l'apparition d'un premier événement infectieux.

La population de notre étude était relativement petite, de même que le nombre d'événements observés était faible. De ce fait les résultats n'ont pas pu être confortés par une analyse multivariée. Cependant, ce travail permet de proposer une nouvelle approche concernant l'évaluation de l'infection liée à la fistule, en individualisant le risque de récurrence de l'infection. Il a permis de mettre en place des mesures de prévention secondaire au décours d'un premier événement infectieux lié à la fistule. Désormais au sein de l'unité d'autodialyse, dès qu'une infection liée à la fistule survient, un changement systématique des points de ponction et un traitement local de décontamination par mupirocine sont mis en place afin de prévenir les récurrences et de diminuer le nombre de replis pour infection liée à l'abord vasculaire.

Dans un de nos précédents travaux (39), nous avons montré que la transition vers le centre était un événement fréquent pour les patients dialysés hors centre, car sur une population de 193 patients dialysés, 113 subissaient au moins un repli vers le centre. Les travaux prospectifs menés au Canada ont montré que la complication de l'abord vasculaire était la première cause de repli (40), mais n'ont pas apporté de précision sur les événements en cause. Notre étude révèle que les infections liées à la fistule artério-veineuse sont des événements rares dans une unité d'autodialyse; d'autres travaux doivent être menés pour comprendre les causes de repli et tenter de diminuer cette transition non programmée.

IV. Transition entre insuffisance rénale chronique stade V et traitement de suppléance rénale chez les patients atteints de cancer

1) Introduction

Les patients atteints de cancer constituent une population à risque de développer une insuffisance rénale chronique. Ils sont en effet exposés à de nombreux agents néphrotoxiques, comme les produits de contraste iodé et certaines chimiothérapies, et présentent fréquemment des comorbidités pourvoyeuses d'insuffisance rénale, comme l'hypertension et l'insuffisance cardiaque (70). Selon le rapport REIN (13), en France en 2014, 11% des patients débutant la dialyse avaient un antécédent de cancer. Deux grandes études européennes se sont intéressées à l'insuffisance rénale chronique chez les patients atteints de cancer. L'étude IRMA (71), « Renal Insufficiency and Cancer Medications (IRMA) », était une étude française multicentrique observationnelle portant sur plus de 4500 patients et visait à estimer la prévalence de l'insuffisance rénale chronique chez les patients suivis pour un cancer. Cette étude a révélé que plus d'un patient atteint de néoplasie sur deux présentent un déclin du débit de filtration glomérulaire. L'étude BIRMA (72), « Belgian Renal Insufficiency and

Anticancer Medications », également observationnelle et multicentrique, a montré que près de 20% des patients traités pour cancer avaient un DFG <60ml/min estimé selon la formule du MDRD, qui est validée chez le patient ayant une néoplasie (73, 74). L'IRC était plus fréquente chez les patients ayant reçu une chimiothérapie. Un DFG <15ml/min, définissant l'IRC stade V, était observé chez moins de 1% des patients de l'étude. Cependant, les patients ayant présenté un épisode d'insuffisance rénale aiguë et ceux ayant une IRC stade V nécessitant la mise en place d'un traitement de suppléance étaient exclus de l'étude. La prévalence de l'IRC stade V dans cette population n'a, à notre connaissance, pas été rapportée dans la littérature.

Nous avons émis l'hypothèse que la transition entre IRC stade V et traitement de suppléance rénale était une période particulièrement à risque pour les patients atteints de cancer et nécessitait une attention particulière. En effet, il n'existe pas de recommandations sur les indications du suivi spécialisé néphrologique dans cette population. De plus, ces patients présentent fréquemment un état général altéré et des troubles cognitifs (75) qui peuvent rendre difficile la mise en dialyse.

L'une des premières questions que nous nous sommes posés était de savoir si cette transition entre IRC stade V et traitement de suppléance chez le sujet suivi pour cancer est un événement fréquent. La plus forte prévalence de l'IRC dans cette population comparativement à la population générale pourrait conduire à une fréquence plus importante de la mise en dialyse dans ce groupe de patients. A l'inverse, il est possible que les patients ayant une IRC sévère décèdent avant d'arriver au stade de dialyse, rendant alors l'événement mise en dialyse chronique peu fréquent dans cette population. Nous avons donc conduit une première étude sur l'incidence de la mise en dialyse chronique des patients atteints de cancer. Les résultats de cette étude nous ont ensuite conduits à s'interroger sur le devenir en dialyse de ces patients. Nous avons mené un second travail sur la survie en dialyse des patients atteints de cancer.

2) Particularités méthodologiques

Les données utilisées dans les deux études sont issues d'un croisement de données nominatives. Les données provenaient de registre de cancer, de registre de dialyse, et de la consultation des dossiers médicaux. Cette méthodologie particulière a nécessité l'obtention d'autorisations spécifiques et une réflexion sur la gestion du croisement de données.

A. Aspect réglementaire

En 2012, lors de la rédaction de notre protocole de recherche, la gestion de données de santé nominatives directement identifiantes faisait l'objet de plusieurs démarches réglementaires. Nous avons sollicité le CCTIRS (Comité Consultation sur le Traitement de l'Information en Matière de Recherche dans le Domaine de la Santé) qui a rendu un avis favorable (Annexe 1), et réalisé une demande d'autorisation à la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés), procédure plus complexe qu'une simple déclaration, qui était rendue nécessaire par le caractère « sensible » des données traitées. Nous avons également dû justifier d'une dérogation au devoir d'information. Chaque patient concerné par une étude doit être informé individuellement. Cependant pour notre étude, il est notifié dans le domaine des registres de cancer que *«seul le médecin responsable de la prise en charge thérapeutique, en contact direct avec le patient, est en mesure de procéder, au moment qu'il estimera le plus opportun, et en conscience, à cette information»*. Les patients sont donc informés lors du diagnostic de leur maladie ou au moment où le médecin en charge du malade le juge judicieux de la possibilité d'être inscrit dans un registre de cancer, et par ce biais, de participer à des études à caractère épidémiologique. La CNIL a finalement rendu une notification d'autorisation, sous réserve d'une protection renforcée des données nominatives exploitées (Annexe 2).

B. Gestion du croisement de données (« record-linkage »)

Un appariement direct entre deux bases de données n'est possible que lorsqu'il existe un identifiant unique pour chaque sujet présent dans les deux bases. Quand ces conditions ne sont pas réunies, on est alors contraint de réaliser un appariement indirect, en croisant sur un ensemble de variables communes aux deux bases.

On distingue deux techniques de rapprochement indirect de données : la méthode déterministe (« deterministic record linkage ») et la méthode probabiliste (« probabilistic record linkage ») (76). Dans la méthode déterministe, une crédibilité de la concordance entre deux observations issues de deux bases de données est estimée selon le nombre de valeurs identiques dans les bases pour des variables communes aux deux bases (date de naissance, âge, sexe, code postal par exemple). Les paires ayant une concordance totale des variables sélectionnées sont considérées comme des observations reliées, appartenant au même sujet, et le rapprochement des observations est effectué. Des règles de décision doivent ensuite être établies pour vérifier visuellement les observations ayant quelques discordances (concordance partielle) entre les bases afin de décider de procéder ou non à un rapprochement des deux observations dans ce cas. Toutes les variables communes aux deux bases qui sont sélectionnées pour étudier la concordance ont le même poids dans la décision. Dans la méthode probabiliste, un algorithme de comparaison est construit, qui prend en compte de nombreuses variables présentes dans les deux bases, et attribue un poids à chacune de ces variables selon leurs capacités à distinguer les paires communes. Ces poids sont ensuite utilisés pour calculer la probabilité que deux observations provenant des deux bases appartiennent à la même entité. Un seuil de probabilité doit être défini au-delà duquel le rapprochement des observations est effectué systématiquement ; un seuil inférieur doit également être choisi, au-dessous duquel la concordance entre les observations est trop faible pour autoriser un rapprochement. Entre ces deux seuils, une consultation visuelle des observations peut être envisagée pour décider de procéder ou non au rapprochement des observations.

Ces techniques ont déjà été utilisées dans la littérature pour des croisements de données issues de registres avec des données hospitalières (77).

3) Incidence de la mise en dialyse chez les patients atteints de cancer

A. Matériel et méthode

Population

Nous avons extrait des registres de cancer (Registre Général des Tumeurs du Calvados, Registre des Tumeurs Digestives du Calvados, Registre des Cancers de la Manche, Registre Régional des Hémopathies Malignes de Basse-Normandie) l'ensemble des patients ayant un cancer incident en Basse-Normandie entre le 1^{er} janvier 2001 et le 31 décembre 2008. Cette extraction a constitué une première base de données (base 1). Nous avons exclu les sujets de moins de 18 ans, les patients ayant eu un autre cancer avant 2001. Les sujets ayant eu un cancer cutané autre que mélanome ont également été exclus en raison d'une non exhaustivité pour ces tumeurs au sein des registres.

Evénement d'intérêt

Notre événement d'intérêt principal était la mise en dialyse chronique, définie comme une prise en charge en dialyse péritonéale ou en hémodialyse pendant plus de 2 mois.

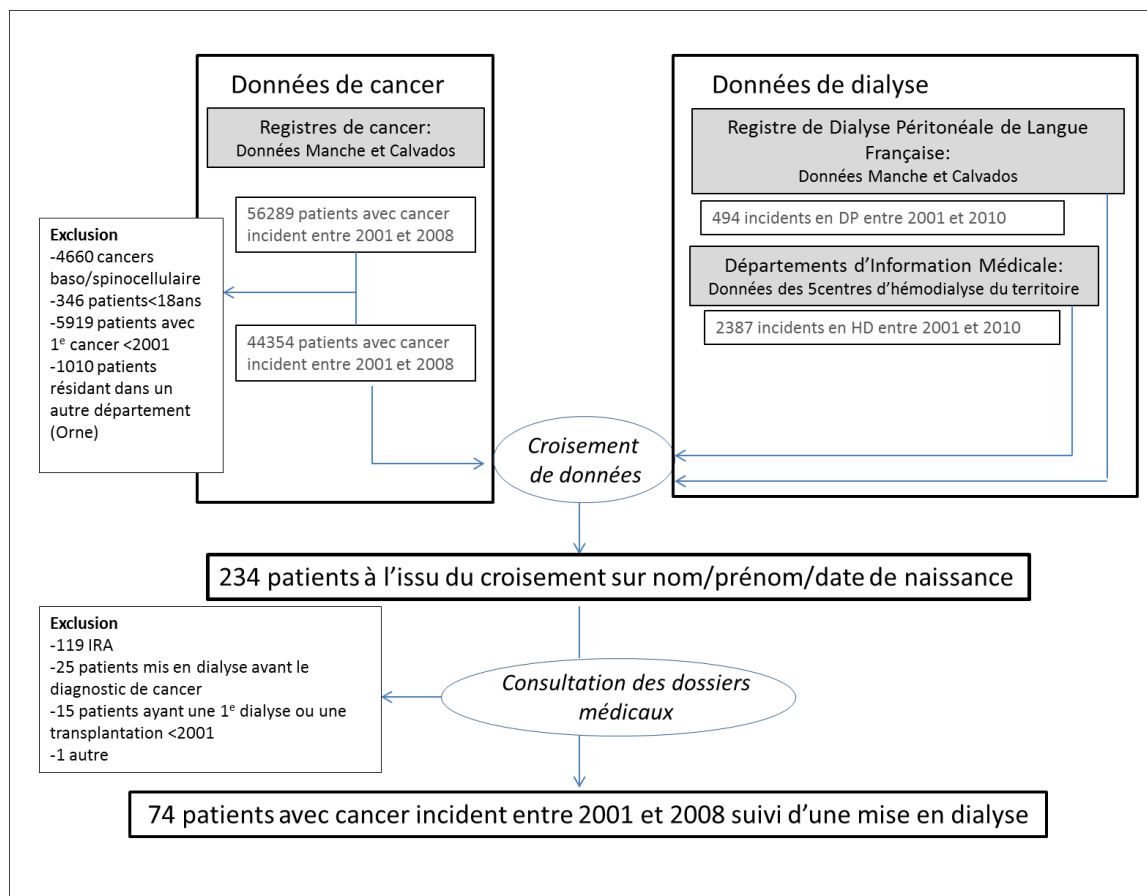
Design de l'étude

Afin d'identifier cet événement d'intérêt dans notre cohorte de patient avec cancer incident, d'autres bases de données ont été constituées et des croisements de données ont été effectués entre

les bases (figure 7). Nous avons sollicité les Départements d'Information Médicale (DIM) des hôpitaux de Basse-Normandie réalisant de l'hémodialyse chronique (CHU de Caen, Centre privé Saint-Martin, Centre Hospitalier de Lisieux, Centre Hospitalier de Saint-Lô et Centre Hospitalier de Cherbourg) afin d'obtenir une liste (base 2) de tous les patients ayant bénéficié d'hémodialyse chronique, via les codes CIM 10 Z49.1 : dialyse extra-corporelle et Z99.2 : dépendance envers une dialyse rénale. Enfin, nous avons extrait du Registre de Dialyse Péritonéale de Langue Française (RDPLF) les patients incidents en dialyse péritonéale dans notre région sur la période d'étude (base 3).

Un rapprochement déterministe a ensuite été réalisé, en utilisant 4 variables : nom marital, nom de jeune fille, prénom, date de naissance. Ce rapprochement avait pour but d'identifier les patients ayant un cancer incident entre 2001 et 2008 et ayant réalisé de la dialyse chronique sur la période 2001 à 2010. Lors de ce croisement de la base 1 avec la base 2 et de la base 1 avec la base 3, nous avons considéré que lorsque que la date de naissance, le prénom et le nom marital étaient identiques dans les deux bases, il s'agissait du même patient et le rapprochement a alors été réalisé. De même, nous avons procédé à un rapprochement lorsque le nom martial et le nom de jeune fille étaient similaires dans les deux bases pour une patiente avec même prénom et même date de naissance. Afin de recueillir les informations médicales nécessaires à l'étude et de vérifier les critères d'exclusion et d'inclusion, nous avons consulté les dossiers médicaux des patients à l'issue de cette procédure de croisement de données. Les patients ayant une date de début de dialyse antérieure à la date de diagnostic de cancer ont été exclus, de même que ceux qui étaient déjà en traitement de suppléance rénale avant la période d'étude.

Figure 7. Croisement des bases de données



Période d'étude

La période d'inclusion était du 1^{er} janvier 2001 au 31 décembre 2008 ; tous les patients ayant un cancer incident sur cette période ont constitué notre cohorte historique. Nous avons émis l'hypothèse que la mise en dialyse peut survenir plusieurs mois après le diagnostic de cancer ; nous avons choisi d'observer chaque patient pendant au moins 2 ans. Ainsi, la date de fin d'observation était le 31 décembre 2010.

Variables étudiées

Les variables extraites des registres de cancer étaient la date de diagnostic du cancer, l'antécédent de cancer avant la période d'étude, le type de tumeur, la date de décès. Les autres

variables ont été collectées dans les dossiers médicaux : type de néphropathie, score de Charlson, date de première dialyse, type de dialyse, première dialyse en urgence. Nous avons défini la première dialyse en urgence comme une première dialyse sur cathéter central. Le type de dialyse, hémodialyse ou dialyse péritonéale, était défini comme la dernière modalité de traitement renseignée pour le patient sur la période d'étude.

Analyse statistique

Une analyse descriptive a été conduite; les variables continues ont été décrites par la médiane, les 1^e et 3^e quartiles, les variables quantitatives par la fréquence. La survie sans dialyse des patients atteints de cancer a été représentée par une courbe de Kaplan-Meier. Nous avons calculé le taux d'incidence de mise en dialyse chronique. Pour cela, un calcul du nombre de personne-année a été effectué à l'aide d'une macroSAS rapportée dans la littérature (78). Les ratios standardisés d'incidence (SIR) ont été calculés suite une standardisation indirecte ; les données d'incidence en dialyse par âge dans le registre REIN ont été utilisées comme population de référence. Un intervalle de confiance du SIR a été calculé selon la méthode de Breslow et al (79). L'analyse statistique a été réalisée grâce aux logiciels R 2.13.1 (R Foundation for Statistical Computing) et SAS 9.3.

Biais de migration

Afin de ne pas sous-estimer la mise en dialyse dans notre cohorte, nous avons également croisé nos données de cancer (base 1) avec les données du registre REIN, qui collecte les événements dialyse pour l'ensemble de la France. L'objectif était ici d'identifier sur une courte période d'éventuels patients atteints de cancer ayant débuté une dialyse en dehors de notre territoire d'étude afin d'estimer ponctuellement le biais de migration. Un rapprochement déterministe a été réalisé au sein de l'Agence de la Biomédecine, basé sur les variables nom marital, nom de naissance, prénom, date de naissance et sexe.

A noter que les données de REIN n'ont pas pu être utilisées pour l'analyse principale car notre région n'est intégrée à ce registre national que depuis 2006 ; nous ne pouvions donc pas extraire les données pour l'ensemble de la période d'étude via ce registre.

B. Résultats principaux

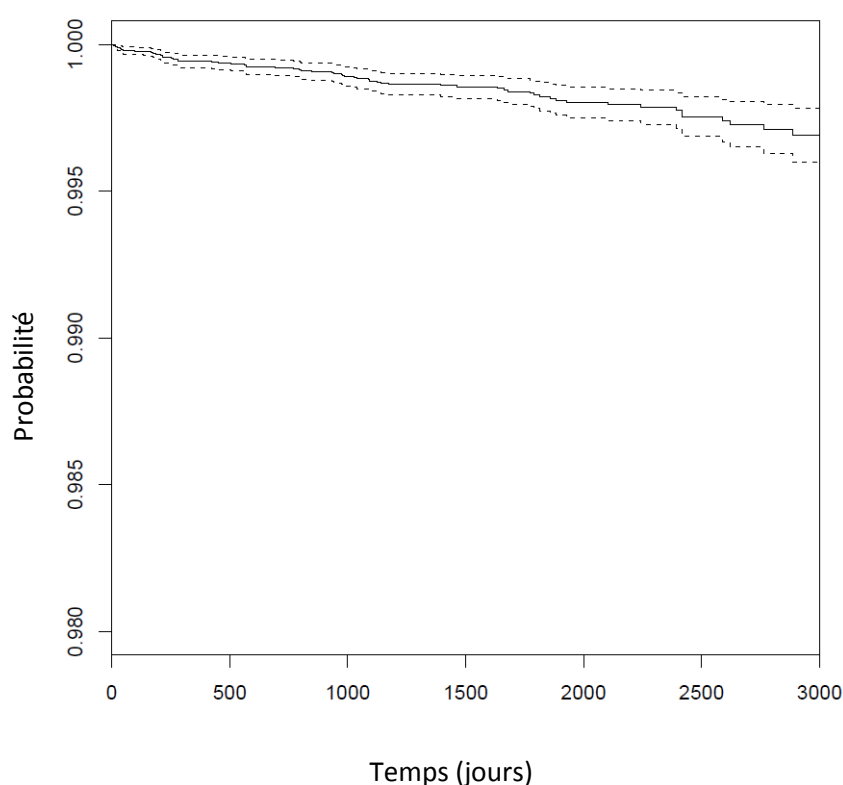
Population et temps de participation

L'âge moyen au diagnostic de cancer était de 66.4ans (+/-13.7) ; 58.5% des patients avec un cancer incident sur notre période d'étude étaient des hommes. Le temps moyen de participation était de 3.4ans (+/-2.7).

Incidence de la dialyse chronique

Au sein de notre cohorte rétrospective, 241 patients ont été traités par dialyse au cours de la période d'observation. Après analyse des dossiers médicaux, 74 mises en dialyse chronique ont été identifiées. L'incidence de la mise en dialyse chronique était dans notre population de 370 par million de personnes par an, contre 163 par million de personnes par an dans la population générale française (13). La survie sans dialyse des sujets atteints de cancer est rapportée en figure 8.

Figure 8. Survie sans dialyse des patients avec un cancer incident



Caractéristiques de la mise en dialyse chronique

Quarante-six pourcents des mises en dialyse étaient non planifiées. Le délai entre le diagnostic de cancer et la mise en dialyse était très variable, allant de 9 jours à 8 ans. Le temps médian entre ces deux événements était de 770 jours. Cependant, 37.8% des mises en dialyse avaient lieu dans la première année suivant le diagnostic de cancer. La néphropathie interstitielle était la première néphropathie responsable de l'initiation de la dialyse (21.6%) (tableau 9). Le myélome, le cancer de la prostate et le cancer du rein étaient les 3 néoplasies les plus fréquemment rencontrées chez les patients incidents en dialyse (tableau 10).

Tableau 9. Caractéristiques des patients incidents en dialyse

Variable	Moyenne (écart-type)	Données manquantes
Sexe(M)	47(63.5)	0
Age au diagnostic de cancer	68.0(11.1)	0
	Effectif (%)	
Néphropathie		0
Diabétique	10(13.5)	
Divers	6(8.1)	
Glomérulonéphrite	8(10.8)	
Indéterminée	13(17.6)	
Néphropathie interstitielle chronique	16(21.6)	
Polykystose rénale	3(4.1)	
Maladie systémique	0(0)	
Uropathie	4(5.4)	
Vasculaire	14(18.9)	
Diabète	19(25.7)	0
Type de dialyse (HD)	56(75.7)	0
Première dialyse en urgence	34(46.6)	2
	Médiane (1e-3e quartiles)	
CCI au démarrage de la dialyse	8(6-9)	0
	Moyenne (écart-type)	
Age au démarrage de la dialyse	70.6(11.1)	0
Délai entre diagnostic de cancer et démarrage de la dialyse (jours)	924.8(857.8)	0
	Min;max	
	9;3149	
	Médiane (1e-3e quartiles)	
	770(206-1633)	

M: masculin; HD: hémodialyse; CCI: Charlson comorbidity index; min: valeur minimale; max: valeur maximale

Tableau 10. Localisation primitive du cancer dans l'ensemble de la cohorte étudiée et dans le sous-groupe spécifique des patients incidents en dialyse

Localisation du cancer	Cohorte des patients avec un cancer incident		Patients atteints de cancer qui débutent une dialyse chronique	
	Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage
Prostate	7670	16.9	11	14.9
Système digestif	7267	16.0	8	10.8
Sein	6873	15.2	5	6.8
Poumon	4171	9.2	2	2.7
Autres hémopathies	2408	5.3	1	1.4
SRF	1967	4.3	2	2.7
Oropharynx/bouche	1829	4.0	1	1.4
Lymphome	1764	3.9	5	6.8
Vessie	1685	3.7	8	10.8
Rein	1156	2.6	10	13.5
Pancréas	1129	2.5	1	1.4
Foie	1038	2.3	2	2.7
SNC	939	2.1	0	0
Mélanome	936	2.1	0	0
Indéterminé	890	2.0	1	1.4
Myélome	801	1.8	14	18.9
Autre	729	1.6	1	1.4
Thyroïde	664	1.5	1	1.4
Larynx	469	1.0	0	0
Vésicule biliaire	297	0.7	0	0
Sarcome	292	0.6	1	1.4
Testicule	251	0.6	0	0
Mésothéliome	139	0.3	0	0
Total	45364	100	74	100

SRF : Système reproductif de la femme

Incidence standardisée de la mise en dialyse chronique

Selon les données d'incidence de la dialyse en France et au vu de la répartition par classe d'âge de notre population d'étude, 58.8 cas de mise en dialyse auraient dû être observés selon les résultats de la standardisation indirecte. Le SIR était donc de 1.26 (74/58.8), avec un intervalle de confiance à 95% (0.98;1.57).

Nous avons étudié les SIR pour chaque type de cancer (tableau 11). L'incidence de mise en dialyse était plus élevée que dans la population générale chez les patients atteints de myélome et de cancer du rein, avec des SIR respectivement de 13.46 (7.35;22.59) et de 8 (3.83;14.71).

Tableau 11. SIR selon la localisation du cancer

Localisation	Cas observés de mise en dialyse	PA	Taux d'incidence	Nombre de cas attendus de mise en dialyse*	SIR	Borne inf. du SIR	Borne sup. du SIR
Prostate	11	48755	0.00022561	13.4	0.82	0.41	1.47
Système digestif	8	30024	0.000266454	10.8	0.74	0.32	1.46
Sein	5	51341	9.73881E-05	9.85	0.51	0.16	1.18
Poumon	2	8588	0.000232883	3.52	0.56	0.06	2.05
Autre hémopathie	1	9888	0.000101133	2.99	0.67	0.07	2.41
SRF	2	11441	0.00017481	2.78	0.72	0.08	2.6
Oropharynx/bouche	1	8276	0.000120831	2.04	0.49	0.01	2.73
Lymphome	5	10666	0.000468779	2.5	2.00	0.65	4.67
Vessie	7	8645	0.000809717	1.59	1.59	0.51	3.72
Rein	10	5391	0.00185494	1.25	8.00	3.83	14.71
Pancréas	1	19347	5.16876E-05	0.94	1.06	0.01	5.92
Foie	2	2152	0.000929368	1.03	1.94	0.22	7.01
SNC	0	3824	0	0.97	na	na	na
Mélanome	0	6992	0	1.4	na	na	na
Indéterminé	1	1306	0.000765697	0.82	1.22	0.01	6.78
Myélome	14	3097	0.00452050	1.04	13.46	7.35	22.59
Autre	1	4022	0.000248633	1.04	0.96	0.01	5.35
Thyroïde	1	5732	0.000174459	0.64	1.56	0.02	8.69
Larynx	0	2641	0	0.6	na	na	na
Vésicule biliaire	0	651	0	0.36	na	na	na
Sarcome	1	1596	0.000626566	0.36	2.78	0.03	15.45
Testicule	0	2015	0	0.08	na	na	na
Mésothéliome	0	422	0	0.13	na	na	na

*Selon les données REIN d'incidence par classe d'âge

PA : personne-année ; SIR : ratio standardisé d'incidence ; SRF : Système reproductif de la femme ; SNC : système nerveux central ; inf. : inférieure ; sup : supérieure ; A. : autre ; V. : vésicule.

Biais de migration

Selon les données nationales REIN, seuls deux patients avec un cancer incident dans notre région entre 2001 et 2008 ont débuté la dialyse chronique hors région entre 2005 et 2010. Le biais de migration était donc faible et négligeable dans notre étude.

C. Article

J Nephrol
DOI 10.1007/s40620-016-0356-8



ORIGINAL ARTICLE

Incidence and characteristics of chronic renal replacement therapy in patients with cancer: data from kidney and cancer registries in Basse-Normandie

Clémence Béchade^{1,2} · Olivier Dejardin^{1,2} · Simona Bara^{3,4} · Véronique Bouvier^{1,2,5} · Anne-Valérie Guizard^{2,6} · Rémy De Mil^{1,2} · Xavier Troussard^{1,3,7} · Thierry Lobbedez^{1,2} · Guy Launoy^{1,2}

Received: 2 September 2016 / Accepted: 6 October 2016
© Italian Society of Nephrology 2016

Abstract *Aims* To estimate the incidence of chronic dialysis in patients with a history of cancer and assess how renal replacement therapy is initiated in this population. *Methods* We merged data from cancer registries and hospital databases in one French region to identify patients with an incident cancer between 2001 and 2008 who started chronic dialysis. *Results* Mean participation time was 3.4 ± 2.7 years. Males comprised 58.5 % of participants. During the study period, 74 chronic dialysis treatments were initiated. Chronic interstitial nephritis was the leading cause of end-stage renal disease (21.6 %), and 46.6 % of dialysis initiation cases were unplanned. The incidence rate of chronic dialysis initiation in the population of incident cancer patients was 370 per million population/year (74 events/199,809 person-years). After age-adjustment, the standardized incidence ratio was 1.26, 95 % confidence

interval 0.98–1.57, $p=0.55$. *Conclusion* Cancer patients are known to be at risk of chronic kidney disease. However, the standardized incidence ratio of chronic dialysis initiation did not differ significantly between cancer patients and the general population. Further studies should be performed to identify the barriers to starting renal replacement therapy in cancer patients.

Keywords Cancer · Dialysis · Incidence · Renal replacement therapy

Introduction

In France in 2014, more than 10,000 patients started renal replacement therapy due to end-stage renal disease (ESRD). Among them, 11 % had a history of cancer at the start of dialysis [1]. The European Dialysis Outcome and Practice Patterns Study (DOPPS) revealed that cancer was the primary cause of ESRD in 6 % of incident dialysis patients [2].

Patients with cancer are known to be at risk of chronic kidney disease (CKD). Indeed, these patients are exposed to nephrotoxic agents, such as iodinated contrast, chemotherapeutic agents and new therapies such as anti-angiogenic agents that can lead to glomerular damage and kidney injury [3]. Moreover, comorbid conditions are frequent in this population, such as hypertension and heart failure. The renal insufficiency and anticancer medications (IRMA) study, a large national retrospective cohort trial conducted to assess the prevalence of renal insufficiency in cancer patients, reported in 2007 that 52 % of patients with cancer had a glomerular filtration rate (GFR) under 90 ml/min [4]. In the Belgian Renal Insufficiency and Anticancer

✉ Clémence Béchade
bechade-c@chu-caen.fr

¹ CHU de Caen, Avenue de la Côte de Nacre, 14033 Caen Cedex, France

² Cancers and Preventions, U1086 INSERM-UCBN, Centre François Baclesse, Caen, France

³ Francim: Réseau Français des Registres des Cancers, Toulouse, France

⁴ Manche Cancer Registry, Hôpital du Cotentin, Cherbourg-Octeville, France

⁵ Calvados Digestive Cancer Registry, Cancers and Preventions, U 1086 Inserm, Centre François Baclesse, Caen, France

⁶ Calvados General Cancer Registry, Cancers and Preventions, U 1086 Inserm, Centre François Baclesse, Caen, France

⁷ Basse-Normandie Haematological Malignancies Cancer Registry, CHU de Caen, Avenue de la Côte de Nacre, 14033 Caen Cedex, France



Medications (BIRMA) study in 2010, 64 % of the solid cancer patients analyzed had a GFR below 90 ml/min/1.73 m² [5].

The incidence of ESRD in cancer patients is not well known. Among the patients participating in the BIRMA study, 3 % had a creatinine clearance estimated by the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formula of less than 15 ml/min, which corresponds to CKD stage 5. However, patients with ESRD treated by renal replacement therapy were not included in the study. Therefore, to our knowledge, the incidence of renal replacement therapy in cancer patients has not yet been estimated. The incidence of ESRD among patients with a medical history of cancer is a matter of concern. Indeed, although these subjects are exposed to renal insufficiency risk factors, there is no recommendation regarding nephrology follow-up in patients who have had cancer.

This study was carried out to evaluate the incidence of renal replacement therapy for ESRD in patients who had a previous medical history of cancer. The study also assessed the condition of dialysis initiation in this population.

Materials and methods

Study population

The study included all patients with an incident cancer occurring in two French counties of Basse-Normandie (Lower Normandy), Manche and Calvados, between 1 January 2001 and 31 December 2008, recorded in one of the following regional cancer registries: Calvados Cancer Registry, Digestive Calvados Registry, Manche Cancer Registry, and the Malignant Hematological Basse-Normandie Registry. All these registries belong to the French Network of Cancer Registries (FRANCIM) and, as such, their exhaustiveness and data quality are regularly checked by the French Institute of Health and Medical Research (INSERM) and the International Agency for Research on Cancer (IARC).

Patients younger than 18 years were excluded as well as patients who had another cancer before 2001. We also excluded patients with non-melanoma skin cancers because of non-exhaustive registry data for this particular type of malignancy.

Event of interest

The primary endpoint was the initiation of renal replacement therapy, regardless of dialysis modality, for a period of more than 2 months. Patients who were treated by dialysis for less than 2 months were considered to have had acute kidney injury.

Study design

Patients with incident cancer from 2001 to 2008 constituted a retrospective cohort. To identify those who underwent renal replacement therapy, we crossed nominative data from cancer registries with nominative data from renal replacement therapy registries and French hospital databases.

A first data set including all patients with incident cancer during the study period was extracted from the cancer registries. Of the 56,289 patients with incident cancer between 2001 and 2008, 4660 had squamous cell or basal cell carcinomas and so were excluded from the dataset. In addition, 5919 subjects were excluded because they had had another cancer before 2001, and 346 because they were less than 18 years of age. The remaining 44,354 patients constituted our cohort of incident cancer patients (Fig. 1).

A second data set including all patients starting dialysis during the study period was extracted from the database of each hospital providing chronic dialysis in our region. Patients who started peritoneal dialysis were extracted from the National Peritoneal Dialysis Registry (RDPLF).

These two data sets were merged on the basis of family name, first name and date of birth, to create the final data set. Therefore, the final data set included all patients with incident cancer and incident dialysis during the study period. Patients who started dialysis prior to cancer diagnosis were excluded. We retrospectively collected dialysis information for patients who had cancer and who were treated by chronic dialysis during the study period.

End point

As dialysis initiation may occur a few months after cancer diagnosis, we decided to follow up each patient for at least 2 years. The observation period ended on December 31, 2010. All dialysis events occurring in the cohort between 2001 and 2010 were recorded. The date of the dialysis event was the date of the first dialysis session. Patients who died were censored on the date of death. Patients who did not experience dialysis and were still alive at the end of the study were censored on December 31, 2010.

Covariates

The date of cancer diagnosis, previous cancer, tumor site and morphology were recorded from cancer registries. We also extracted date of death from these registries. The following information was taken from the hospital patient charts: underlying nephropathy, Charlson Comorbidity Index at dialysis initiation and date of dialysis initiation.

Unplanned dialysis initiation was defined as the initiation of dialysis through a temporary non-tunneled central

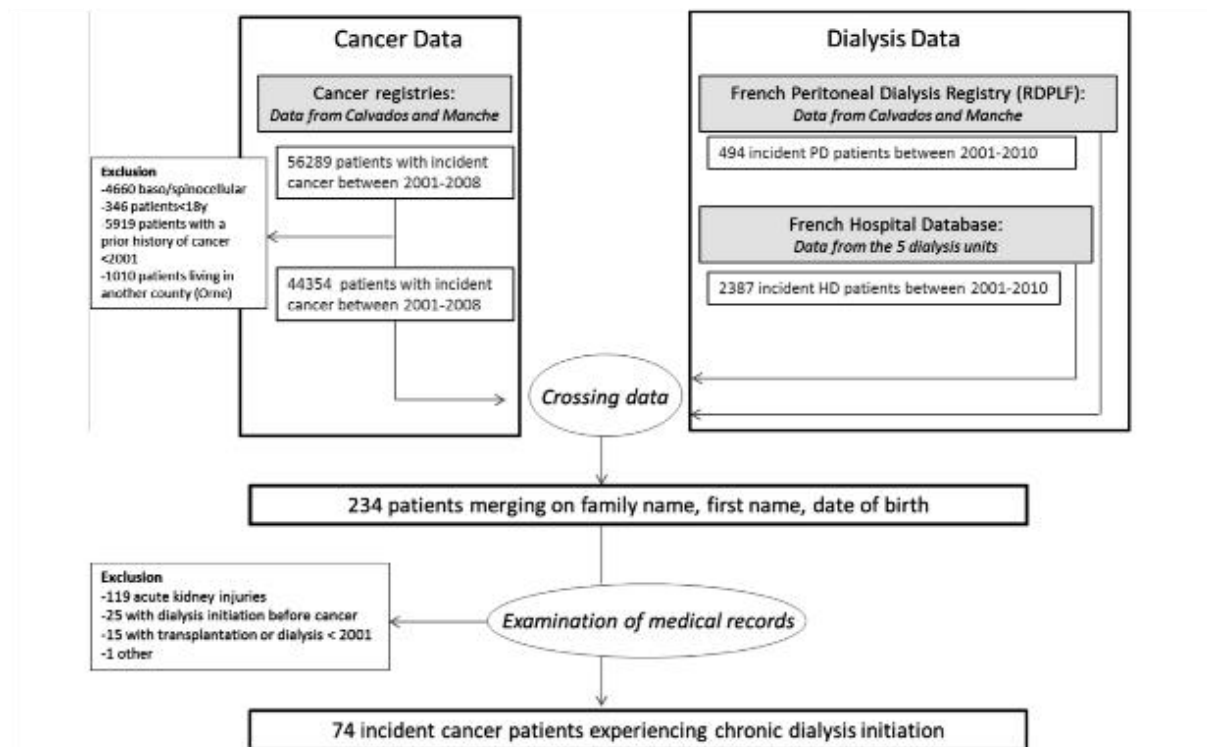


Fig. 1 Study flow chart. Design of the study based on nominative data matching

venous catheter. A patient can be transferred from one dialysis modality to another. The dialysis modality in the case of an unplanned dialysis initiation is often hemodialysis (HD) [6]. In such cases, the patient is transferred to the modality of choice after a few weeks. We decided to define the dialysis modality as the last modality recorded for the patient within the study period.

Statistical analysis

R 2.13.1 (R Foundation for Statistical Computing) and SAS 9.3 software were used for the statistical analyses. Continuous variables were expressed by the median value and 1st–3rd quartiles; categorical variables were described by frequencies and percentages. Dialysis-free survival in cancer patients was represented by a Kaplan-Meier curve. Patients were censored at the date of death.

To calculate incidence rate, person-years were calculated using a SAS macro previously described in a publication about incidence calculation [7]. Standardized incident ratios (SIR) were calculated by applying the incidence rate of dialysis initiation according to age group as observed in the French population [1]. To express the uncertainty of the results, 95 % confidence intervals (CI)

were calculated using the method described by Breslow et al. [8].

Bias estimation

In an attempt to evaluate the information bias due to moving to another county after the diagnosis of cancer, the cancer data set was also merged with national dialysis data from the REIN (Réseau d'Epidémiologie et Information en Néphrologie) registry. The aim of this step was to establish whether the design used in the study was underestimating the incidence of dialysis initiation because of migration. The national registry was used to provide a short-term estimation of the bias.

Legal considerations

The study design based on nominative data management was approved (agreement number 912182) by the National Consultative Committees on Data Processing in Biomedical Research (CCTIRS, Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en Recherche Biomédicale, and CNIL, Commission Nationale Informatique et Libertés).

Results

Study population and participation time

The mean participation time was 3.4 ± 2.7 years; 58.5 % of participants were males; mean age at cancer diagnosis was 66.4 ± 13.7 years; 54.0 % of the cohort were living in Calvados. The calculated number of person-years was 199,809.

Incidence of chronic dialysis initiation

Among the cohort of incident cancer patients, 241 patients had at least one dialysis session between 2001 and 2010. We checked the patients' files and finally found that 74 patients with an incident cancer between 2001 and 2008 underwent chronic dialysis after their diagnosis of cancer (Fig. 1). The incidence rate of chronic dialysis initiation in our population of incident cancer patients was 370 per million population (pmp)/year (74 events/199,809 person-years), compared to an incidence rate of 159 pmp/year in the general population. Dialysis-free survival in the incident cancer patient cohort is reported in Fig. 2.

Standardized incidence ratio of chronic dialysis initiation

We calculated a standardized incidence ratio (SIR). According to the age-specific incidence rates in the French population, 58.8 cases of chronic dialysis initiation would

have been expected in our study population. However, we observed 74 cases. The SIR calculated was 1.26 (74/58.8), 95 % CI 0.98–1.57, $p=0.55$.

Characteristics of the cancer patient on chronic dialysis

Chronic interstitial nephritis was the leading cause of ESRD (21.6%), and 25.7 % of the cancer patients on chronic dialysis were diabetics. The median Charlson Comorbidity Index was 8 (Table 1).

The primary neoplasm sites differed between the cohort of all incident cancer patients and the group of cancer patients on chronic dialysis. While prostate gland, digestive system and breast represented 48 % of all cancers in the incident cancer cohort, these sites of neoplasm were observed in only 30 % of our group of cancer patients on chronic dialysis. On the contrary, 18.9 % of patients in the dialysis group had myeloma, 13.5 % had kidney malignancy, and 10.8 % had bladder cancer, compared to 1.8, 2.7, and 3.9 %, respectively, in the total cohort (Table 2).

We therefore calculated the SIR for each neoplasm site (Table 3). The incidence rate of dialysis initiation was significantly higher in patients with a history of myeloma or kidney neoplasm compared to the general population: SIR (95 % CI) was 13.46 (7.35–22.59) for myeloma, and 8 (3.83–14.71) for kidney. Surprisingly, in sites with a poor prognosis, such as lung cancer, the SIR was not significantly lower in cancer patients.

Characteristics of dialysis initiation

Forty-six percent of the dialysis initiations were unplanned. The mean age at dialysis initiation was 70.6 years. HD was the chronic dialysis modality chosen by 75.7 % of the group.

Time between cancer diagnosis and dialysis initiation

The time between diagnosis of cancer and initiation of chronic dialysis was heterogeneous, varying from 9 days to more than 8 years. The median time between these two events was 770 days (Table 1). However, 37.8 % of dialysis initiation cases occurred one year after the diagnosis of cancer, and 67.6 % occurred 3 years after (Fig. 2).

Migration bias

According to dialysis data from the REIN registry, two patients with incident cancer between 2001 and 2008

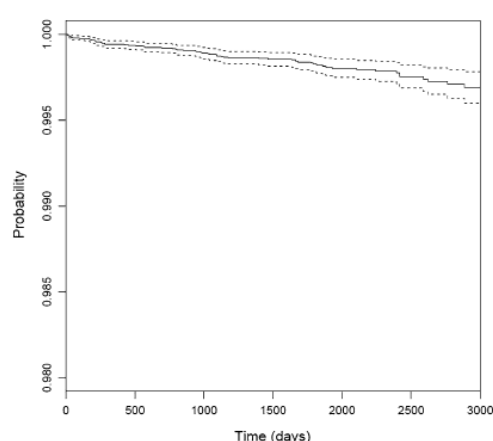


Fig. 2 Dialysis-free survival in the cohort of incident cancer patients. Kaplan-Meier curves of patients' survival free of dialysis. 95 % CI (dotted line). CI confidence interval

Table 1 Characteristics of cancer patients undergoing chronic dialysis

Covariate	Mean (standard deviation)	Missing values
Sex (M) (%)	47 (63.5)	0
Age at cancer diagnosis, years	68.0 (11.1)	0
	Number (%)	
Nephropathy		0
Diabetic	10 (13.5)	
Miscellaneous	6 (8.1)	
Glomerulonephritis	8 (10.8)	
Unknown	13 (17.6)	
Chronic interstitial nephritis	16 (21.6)	
Polycystic kidney disease	3 (4.1)	
Systemic disease	0 (0)	
Uropathy	4 (5.4)	
Vascular	14 (18.9)	
Diabetes	19 (25.7)	0
Type of dialysis (HD)	56 (75.7)	0
First dialysis in emergency	34 (46.6)	2
	Median (1st–3rd quartiles)	
Modified CCI at dialysis initiation	8 (6–9)	0
	Mean (standard deviation)	
Age at dialysis initiation, years	70.6 (11.1)	0
Time between cancer diagnosis and dialysis start, days	924.8 (857.8)	0
	Min; max	
	9; 3149	
	Median (1st–3rd quartiles)	
	770 (206–1633)	

M male, HD hemodialysis, CCI charlson comorbidity index

started chronic dialysis in counties other than Manche and Calvados between 2005 and 2010.

Discussion

The aim of this study was to estimate the incidence of chronic dialysis initiation in patients with cancer. To obtain information on this topic, we merged data from cancer registries and the database of each hospital having a dialysis center in the region investigated. In our study, the incidence of chronic dialysis initiation in patients with cancer was 370 pmp/year compared to incidence rates of 159 pmp/year in the French general population in 2014, and 135 pmp/year in our region in 2014 [1]. Following standardization according to age, the SIR did not differ significantly in cancer patients.

Chronic kidney disease is frequently associated with cancer [4, 5]. So, theoretically, dialysis initiation should have been observed more frequently. It may be argued that comorbid patients with cancer are not referred to a nephrologist. The published data is controversial. In an American

study on determinants of delayed nephrologist referral in patients with CKD, malignancy was a protector covariate and was associated with early referrals [9]. In a European study published in 2004, the presence of an active cancer was significantly associated with late nephrologist referral [10]. In our study, emergency HD initiation through a temporary central venous catheter occurred in about 50% of patients with a medical history of cancer. We can hypothesize that the vascular access is an important issue in oncology. However this rate is approximately the same as that observed in the French general population. It can therefore be assumed that late nephrologist referral leading to unplanned dialysis initiation is similar in cancer patients and the general population, even if the vascular access is a specific problem in oncology.

Secondly, it can be debated whether care delivered by nephrologists is influenced by a history of cancer. When a patient has ESRD, dialysis initiation, renal transplantation and conservative care should be proposed. Even if the patient's free choice is the golden rule governing treatment options, it can be assumed that medical judgment regarding dialysis initiation changes

Table 2 Site of neoplasm

Site of neoplasm	All patients with incident cancer		Patients with incident cancer undergoing chronic dialysis	
	Number	%	Number	%
Prostate gland	7670	16.9	11	14.9
Digestive	7267	16.0	8	10.8
Breast	6873	15.2	5	6.8
Lung	4171	9.2	2	2.7
Other hemopathy	2408	5.3	1	1.4
Female reproductive organs	1967	4.3	2	2.7
Oral cavity and oropharynx	1829	4.0	1	1.4
Lymph nodes	1764	3.9	5	6.8
Bladder	1685	3.7	8	10.8
Kidney	1156	2.6	10	13.5
Pancreas	1129	2.5	1	1.4
Liver	1038	2.3	2	2.7
Central nervous system	939	2.1	0	0
Melanoma	936	2.1	0	0
Unknown	890	2.0	1	1.4
Myeloma	801	1.8	14	18.9
Other	729	1.6	1	1.4
Thyroid gland	664	1.5	1	1.4
Larynx	469	1.0	0	0
Gallbladder	297	0.7	0	0
Sarcoma	292	0.6	1	1.4
Testicle	251	0.6	0	0
Mesothelioma	139	0.3	0	0
Total	45,364	100.2	74	100.4

in the case of malignancy. We know that, to a certain extent, cancer is considered a chronic disease since life expectancy has dramatically increased over the last few years [11]. However, medical judgment regarding renal replacement therapy initiation may still have been influenced by malignancy. Cancer is a risk factor for mortality in dialysis patients; it is included in scores predicting death on dialysis [12, 13]. In a European study on conservative care, severe clinical conditions were associated with the decision to avoid renal replacement therapy [14]. Studies on ESRD in cancer patients are essential in order to find out more about nephrology care and referral in this specific population.

Patients with cancer and advanced kidney disease could have been in a poor condition, and may have died before starting ESRD. Cardiovascular disease and malignant neoplasms are the leading causes of death in CKD patients [15]. Therefore, death should be considered as a competing event for dialysis.

In our study, the causes of ESRD in cancer patients differed from those in the French general population. In the general population, ESRD is due to diabetic and vascular nephropathy in about 50 % of cases [1]. In our cancer patient population, chronic interstitial nephritis was the leading cause of ESRD; it accounted for 22 % of cancer patients starting dialysis in our study, whereas diabetic and vascular nephropathies accounted for about 30 %. The proportion of glomerulonephritis was similar between the two populations (about 10 %) although glomerulonephritis is known to be associated with cancer. The main mechanisms leading to kidney injury that could provoke ESRD in cancer patients are exposure to infections and nephrotoxic agents. Cancer patients at risk of CKD need to be identified. The prevention of acute kidney injury and nephroprotection in cancer patients must be improved in order to prevent ESRD.

The present study has some limitations. The event observed was rare and the study population was relatively small; a larger study should be performed to strengthen the results. As this was a retrospective study based on data registries, the GFR was not available. We were not able to assess changes in kidney function. Moreover, the GFR would have been an interesting covariate to highlight the nephrologist's attitude concerning dialysis initiation in the event of ESRD and to demonstrate the possible existence of a selection bias in dialysis start in patients with malignancy. Our study shows that the length of time between cancer diagnosis and dialysis initiation is sometimes long. The mean time before dialysis initiation was 924 days. Therefore, the observation period may be too short to allow sufficient follow-up for all patients. Finally, a selection bias could have been induced by our definition of chronic dialysis, which was dialysis for > 2 months. Therefore patients who died within 2 months were not included, even if they had started dialysis due to ESRD. However, this definition of chronic dialysis is the one used in our kidney registries.

To our knowledge, this is the first study to focus on chronic dialysis initiation in cancer patients. The specific study design used is an example of the possibility to work on data from different registries, when access to nominative data is possible and authorized. We did not find an excessive risk of dialysis initiation in patients with cancer after age-adjustment, as the SIR 95 % CI was 0.98–1.57. This result may be surprising since exposure to kidney aggression is high and CKD is frequent in these patients. Further studies need to be performed to identify the possible barriers to starting renal replacement therapy in cancer patients and to investigate nephrology care for the population in question.

Table 3 SIR for each neoplasm site

Neoplasm	Observed cases of dialysis initiation	Person-years	Incidence rate	Expected cases of dialysis initiation ^a	SIR	Lower SIR	Upper SIR
Prostate gland	11	48,755	0.00022561	13.4	0.82	0.41	1.47
Digestive	8	30,024	0.000266454	10.8	0.74	0.32	1.46
Breast	5	51,341	9.73881E-05	9.85	0.51	0.16	1.18
Lung	2	8588	0.000232883	3.52	0.56	0.06	2.05
Other hemopathy	1	9888	0.000101133	2.99	0.67	0.07	2.41
FRO	2	11,441	0.00017481	2.78	0.72	0.08	2.6
OC/oropharynx	1	8276	0.000120831	2.04	0.49	0.01	2.73
Lymph nodes	5	10,666	0.000468779	2.5	2.00	0.65	4.67
Bladder	7	8645	0.000809717	1.59	1.59	0.51	3.72
Kidney	10	5391	0.00185494	1.25	8.00	3.83	14.71
Pancreas	1	19,347	5.16876E-05	0.94	1.06	0.01	5.92
Liver	2	2152	0.000929368	1.03	1.94	0.22	7.01
CNS	0	3824	0	0.97	na	na	na
Melanoma	0	6992	0	1.4	na	na	na
Unknown	1	1306	0.000765697	0.82	1.22	0.01	6.78
Myeloma	14	3097	0.00452050	1.04	13.46	7.35	22.59
Other	1	4022	0.000248633	1.04	0.96	0.01	5.35
Thyroid gland	1	5732	0.000174459	0.64	1.56	0.02	8.69
Larynx	0	2641	0	0.6	na	na	na
Gallbladder	0	651	0	0.36	na	na	na
Sarcoma	1	1596	0.000626566	0.36	2.78	0.03	15.45
Testicle	0	2015	0	0.08	na	na	na
Mesothelioma	0	422	0	0.13	na	na	na

FRO female reproductive organs, SNC central nervous system, OC oral cavity

^aAccording to national incidence by age group and structure of age group; data from the REIN registry

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors declare no conflict of interest.

Ethical approval Data were extracted from registries. As required by the CNIL (number n° 03-053), patients had information on cancer registries (data collection and the possibility to use this information for epidemiologic study) at the date of cancer diagnosis.

References

1. Rapport REIN (2014). <http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapportrein2014.pdf>. (19 May 2016. Date last accessed)
2. Rayner HC, Pisoni RL, Bommer J, Canaud B, Hecking E, Locatelli F, Piera L, Bragg-Gresham JL, Feldman H, Goodkin DA, Gillespie B, Wolfe RA, Held PJ, Port FK (2004) Mortality and hospitalization in haemodialysis patients in five European countries: results from the dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 19(1):108–120
3. Stokes MB, Erazo MC, D'Agati VD (2008) Glomerular disease related to anti-VEGF therapy. *Kidney Int* 74(11):1487–1491
4. Launay-Vacher V, Oudard S, Janus N, Gligorov J, Pourrat X, Rixe O, Morere JF, Beuzeboc P, Deray G; Renal Insufficiency and Cancer Medications (IRMA) Study Group (2007) On behalf of the. Prevalence of renal Insufficiency in cancer patients and implications for anticancer drug management: the renal insufficiency and anticancer medications (IRMA) study. *Cancer* 110(6):1376–1384
5. Janus N, Launay-vacher V, Byloos E, Machiels JP, Duck L, Kerger J, Wynendaele W, Canon JL, Lybaert W, Nortier J, Deray G, Wildiers H (2010) Cancer and renal insufficiency: results of the BIRMA study. *Br J Cancer* 103(12):1815–1821
6. Kessler M, Frimat L, Panescu V, Briançon S (2003) 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 Kid Dis* 42(3):474–485
7. Marchand JL (2010) Generating person-years and calculating SMR using SAS: a simple program for exact calculations. *Rev Epidemiol Sante Publique* 58(5):370–374
8. Breslow NE, Day NE. Statistical methods in cancer research. Volume II- The design and analysis of cohort studies. IARC Sci Pub. 1987; (82):1–406.
9. Winkelmayer WC, Glynn RJ, Levin R, Owen WF, Avorn J (2001) Determinants of delayed nephrologist referral in patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 38(6):1178–1184
10. Wauters JP, Bosson JL, Forneris G, Turc-Baron C, Golshayan D, Paternoster G, Martina G, Hurot JM, von Albertini B, Forêt M, Cordonnier D, Piccoli G; Diamant Alpin Collaborative Dialysis Study Group (2004) Patient referral is influenced by dialysis

- centre structure in the Diamant Alpin Dialysis cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 19(9):2341–2346
11. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pieranunzio D, Trama A, Visser O, Brenner H, Ardanaz E, Bielska-Lasota M, Engholm G, Nennecke A, Siesling S, Berrino F, Capocaccia R (2014) The EURO CARE-5 working group. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO CARE-5-a population-based study. *Lancet Oncol* 15(1):23–34
12. Thamer M, Kaufman JS, Zhang Y, Zhang Q, Cotter DJ, Bang H (2015) Predicting early death among elderly dialysis patients: development and validation of a risk score to assist shared decision making for dialysis initiation. *Am J Kidney Dis* 66(6):1024–1032
13. Floege J, Gillespie IA, Kronenberg F, Anker SD, Gioni I, Richards S, Pisoni RL, Robinson BM, Marcelli D, Froissart M, Eckardt KU; ARO Steering Committee (2015) Development and validation of a predictive mortality risk score from a European hemodialysis cohort. *Kidney Int* 87(5):996–1008
14. Van de Luijckgaarden MW, Noordzij M, van Biesen W, Couchoud C, Cancarini G, Bos WJ, Dekker FW, Gorriz JL, Iatrou C, Wanner C, Finne P, Stojceva-Taneva O, Cala S, Stel VS, Tomson C, Jager KJ (2013) Conservative care in Europe–nephrologists’ experience with the decision not to start renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 28(10):2604–2612
15. Navaneethan SD, Schold JD, Arrigain S, Jolly SE, Nally JV (2015) Cause-specific deaths in non-dialysis-dependent CKD. *J Am Soc Nephrol* 26(10):2512–2520

4) Survie en dialyse des patients atteints de cancer

A. Etat de la réflexion

Plusieurs données de la littérature montrent qu'il existe une augmentation de la prévalence de l'IRC chez les sujets atteints de cancer. Cependant, l'incidence de la mise en dialyse chronique chez les sujets atteints de cancer n'est, selon notre première étude, pas plus fréquente que dans la population générale. L'une des hypothèses est que le devenir en dialyse des patients entrant en dialyse après un antécédent de cancer est sombre et constitue un frein à l'initiation de la dialyse dans cette population de patient IRC. Nous avons donc voulu étudier la survie en dialyse et l'accès au programme de transplantation des patients incidents en dialyse après un antécédent de cancer.

B. Matériel et méthode

Population

Notre population était constituée des 74 patients incidents en dialyse entre 2001 et 2010 après un diagnostic de cancer réalisé entre 2001 et 2008 dans les départements de la Manche et du Calvados de la région Basse-Normandie. Nous avons exclu les sujets de moins de 18 ans, les patients ayant eu un autre cancer avant 2001. Les sujets ayant eu un cancer cutané autre que mélanome ont également été exclus en raison d'une non exhaustivité pour ces tumeurs au sein des registres. Les patients ayant une date de début de dialyse antérieure à la date de diagnostic de cancer ont été exclus, de même que ceux qui avaient déjà reçu un traitement de suppléance rénale avant la période d'étude.

Evénements d'intérêt et variables

Les événements d'intérêt étaient la survenue d'un décès, d'une inscription sur liste d'attente de transplantation rénale et d'une transplantation rénale. Nous avons donc recueilli les dates de diagnostic de cancer, de première dialyse et d'inscription sur liste d'attente de greffe, la date de transplantation et la date de décès. Les autres variables étudiées étaient le type de cancer, la néphropathie, le type de dialyse, le score de Charlson à la mise en dialyse.

Analyse statistique

Afin de comparer la survie en dialyse des patients atteints de cancer à celle des patients sans cancer, nous avons apparié chacun de nos 74 patients à deux patients dialysés sans antécédent de cancer enregistrés dans REIN, grâce à une macro SAS antérieurement décrite. Les variables d'appariement étaient l'âge et le sexe. Nous avons représenté les courbes de survie de ces deux groupes à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier. Les patients bénéficiant d'une transplantation n'ont pas été censurés. Nous avons utilisé un modèle de Cox stratifié sur les variables d'appariement afin d'étudier la relation entre l'antécédent de cancer et la survie en dialyse. L'hypothèse des risques proportionnels a été vérifiée via l'analyse des résidus de Schoenfeld. Les analyses ont été réalisées avec les logiciels R 2.13.1 (R Foundation for Statistical Computing) et SAS 9.3.

C. Résultats principaux

Population et temps de participation

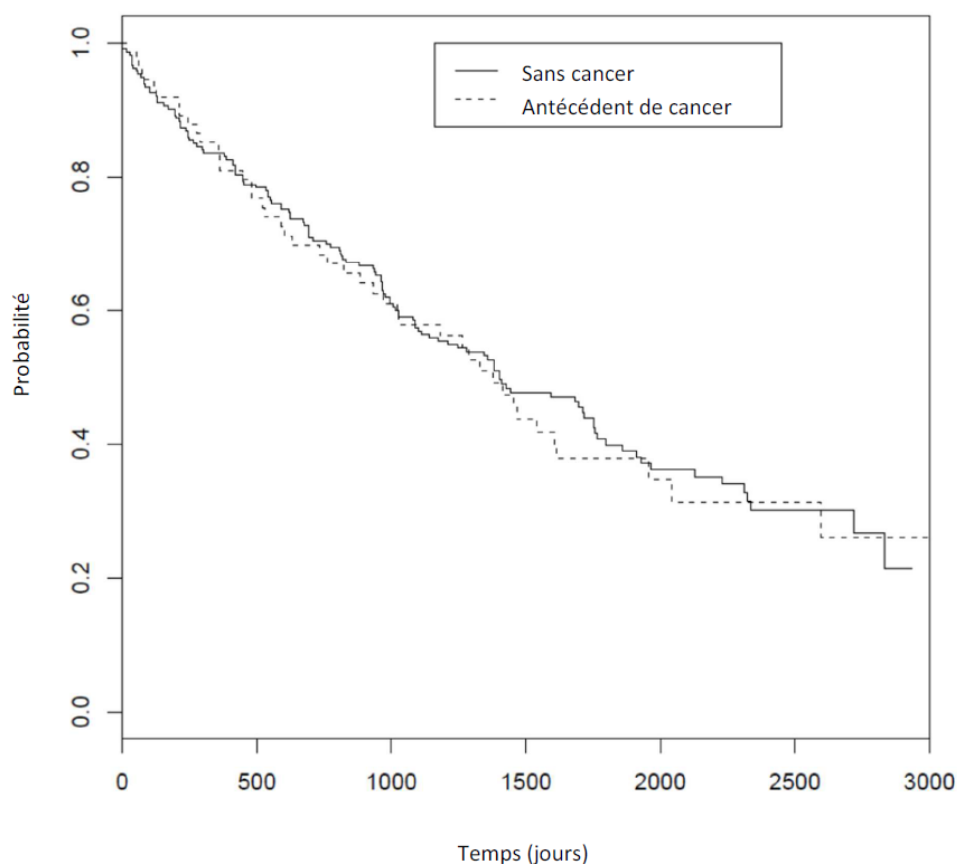
Le temps médian de participation à l'étude était de 2.8ans (1.3;4.4). Seul un quart de notre population d'incident en dialyse était porteur de diabète. L'âge moyen à la mise en dialyse était de 70.6 ans (+/-11.1). La néphropathie interstitielle était la première néphropathie responsable de l'initiation de la dialyse (21.6%). Le score de Charlson médian chez ces patients était de 8 (tableau 9).

Survie en dialyse

La survie des patients incidents en dialyse après un diagnostic de cancer était de 80.9% (intervalle de confiance à 95%: 69.9; 88.2) et 68.3% (intervalle de confiance à 95%: 56.3%;77.7%) à 1 et 2 ans respectivement. La courbe de survie des patients étudiés chevauchait celle des patients appariés pour l'âge et le sexe qui n'avaient pas d'antécédent néoplasique (figure 9).

Nous n'avons pas retrouvé d'association entre l'antécédent de cancer et le décès dans notre population après ajustement sur le diabète et stratification sur les variables d'appariement.

Figure 9. Survie en dialyse des patients atteints de cancer et du groupe de patients sans cancer appariés pour l'âge et le sexe.



Accès à la transplantation rénale

Au sein de notre population de patients dialysés avec antécédent de cancer, 12% des sujets ont été enregistrés sur la liste nationale d'attente de transplantation rénale. Onze patients dont l'antécédent de cancer datait de plus de 5 ans à l'entrée en dialyse sont restés non inscrits pendant la durée de l'étude. Quand les patients étaient inscrits, le taux de greffe était bon et le délai d'attente était court, puisque six parmi les 9 patients inscrits ont été transplantés dans un délai médian de 0.6 ans (tableau 12).

Tableau 12. Accès à la transplantation rénale

Variable	Effectif (%)
Inscription sur liste d'attente de transplantation	9(12.2)
Inscription préemptive	1(1.3)
Transplantation rénale	6(8.1)
	Médiane (1e-3e quartiles)
Temps entre le début de la dialyse et l'inscription (an)	2.1(1.4-3.1)
Temps entre le diagnostic de cancer et l'inscription (an)	4.0(2.3-5.4)
Temps entre l'inscription et la transplantation (an)	0.6(0.2-1.1)

D. Article (en cours de soumission)

Survival of patients with cancer starting chronic dialysis: data from kidney and cancer registries in Lower Normandy.

Survival of patients with cancer starting chronic dialysis.

Clémence Béchade^{1 2} MD, Olivier Dejardin^{1 2} PhD, Simona Bara^{3 4} MD, Véronique Bouvier^{1 2 5} MD, Anne-Valérie Guizard^{2 6} MD, Rémy De Mil^{1 2} MD, Xavier Troussard^{3 7} MD, Guy Launoy^{1 2} PhD and Thierry Lobbedez^{1 2} MD.

¹ University Hospital of Caen, avenue de la Côte de Nacre, 14033 Caen cedex, France

² Cancers & Preventions, U1086 INSERM-UCBN, Centre François Baclesse, Caen, France

³ Francim: Réseau Français des Registres des Cancers, Toulouse, France

⁴ Manche Cancer Registry, Cotentin Hospital, Cherbourg-Octeville, France

⁵ Calvados Digestive Cancer Registry, Cancers & Preventions, U 1086 Inserm, Centre François Baclesse, Caen, France

⁶ Calvados General Cancer Registry, Cancers & Preventions, U 1086 Inserm, Centre François Baclesse, Caen, France

⁷ Lower Normandy Haematological Malignancies Cancer Registry, University Hospital of Caen, avenue de la Côte de Nacre, 14033 Caen cedex, France

Address for correspondence

Clémence Béchade: bechade-c@chu-caen.fr

Phone +33231272575; fax +33231272475

Financial disclosures: none

Conflict of interest: none

Keywords: cancer, dialysis, survival analysis, transplantation

Word count: main body: 2715 words/ abstract: 248 words

Abstract

Background.

Cancer and chronic kidney disease are known to be associated. Comorbidities are usually associated with poor survival in dialysis, but the way in which a history of cancer can influence outcome in dialysis is not well described. This work aimed to evaluate survival of cancer patients starting chronic dialysis after their diagnosis of cancer.

Methods.

We merged data from cancer registries and a dialysis registry, and explored patients' charts.

Results.

Between January 2001 and December 2008, 74 patients with incident cancer in the two-counties-study-area (Calvados and Manche) started chronic dialysis after their diagnosis of cancer. Survival of these incident dialysis patients with a previous diagnosis of cancer was respectively 80.9% (confidence interval 69.9; 88.2) and 68.3% (confidence interval 56.3%; 77.7%) at one and two years. Only 29 of the 74 patients (39.2%) were still alive at the end of the observation period; median participation time was 2.8 years (1st and 3rd quartiles: 1.3-4.4). Survival of patients with cancer was not different to that of non-cancer dialysis patients matched for age and sex. In a multivariate stratified Cox model, the history of cancer before dialysis start was not associated with death, after adjustment on diabetes.

Conclusions.

In our study, survival in dialysis was not different among patients with a history of cancer compared to matched patients without malignancy. We can hypothesize that only some selected patients with cancer have access to dialysis. Studies in ESRD patients with cancer should be performed to evaluate access to dialysis in that population.

Introduction

The life expectancy of patients with cancer has dramatically improved in the recent era, consequently malignancy is now considered as a chronic disease (1). Patients with cancer may suffer from chronic organ dysfunction, partly caused by the treatment for the malignant disease. These dysfunctions may affect patients' quality of life and survival. It appears that studies are needed to provide information on the outcome of subjects who have been treated for malignancy and who subsequently present chronic organ dysfunction such as chronic kidney disease.

It has been established that patients who have been treated for malignant diseases have a higher risk of acute kidney injury from sepsis and shock that may occur with treatment (2). It has been also demonstrated that, even in patients having a complete recovery of renal function after the episode, acute kidney injury was associated with a risk of stage 3 chronic kidney disease (3). Furthermore, the nephrotoxicity of anti-cancer agents is believed to affect the renal function of patients treated for malignant diseases. Consequently, subjects with cancer are exposed to chronic kidney disease (4, 5). In France in 2014, out of the 10 000 patients starting renal replacement therapy for end-stage renal disease (ESRD), 11% had a previous medical history of cancer (6). Data from registries has emphasized the fact that cancer, occurring before or after dialysis initiation, was a prognosis factor in dialysis (7, 8). However these studies were based on dialysis registries only, where cancer is declarative data, raising the question of the completeness of the information and the lack of details on cancer characteristics. On the other hand, cancer registries do not contain information about end-stage renal disease. This means that studies based on merging of data from cancer registries and information from dialysis databases are necessary to provide reliable and detailed information on the outcome of patients treated for cancer and requiring renal replacement therapy.

This study was conducted to evaluate the survival of cancer patients who had end-stage renal disease after their diagnosis of cancer and who were treated with chronic dialysis, using complementary information from cancer and renal population-based registries to improve assessment of the outcome while on renal replacement therapy.

In addition, cancer is associated with restricted access to and/or longer time to registration on the waiting list for renal transplantation (9), since the risk of relapse is taken into account when patients are investigated for registration. The second objective of this study was to estimate access to renal transplantation for ESRD patients treated for a cancer before starting dialysis.

Materials and methods

Study design

In our study, a specific design was used, as we merged nominative data from both kidney and cancer registries, in order to collect exhaustive information on cancer status. Patients with incident cancer from 2001 to 2008 constituted a population-based retrospective cohort. To identify those who underwent renal replacement therapy after the diagnosis of cancer, we crossed nominative data from cancer registries with nominative data from renal replacement therapy registries and French Hospital Database. Data were merged on last name, first name and date of birth to create the final data set (figure 1). The observation period ended on 30 June 2013.

Study population

The study included 74 patients with an incident cancer occurring in two French counties in Lower Normandy, Manche and Calvados, between January 1st, 2001 and December 31st, 2008, recorded in cancer registries (Calvados cancer registry, digestive Calvados registry, Manche cancer registry, Malignant hematological Lower Normandy registry), who started chronic dialysis, defined as peritoneal dialysis or hemodialysis for more than 2 months, between January 1st, 2001 and December 31st, 2010. Patients younger than 18 years, starting dialysis prior to the diagnosis of cancer, or having had another cancer before 2001 were excluded. Patients with non-melanoma skin cancers were also excluded due to the non-exhaustive data from the registry for this malignancy.

Events of interest and covariates

The events of interest were death, registration on a waiting list for transplantation and kidney transplantation. Date of cancer diagnosis, date of death, previous cancer, tumor site, and morphology were recorded from cancer registries. The other covariates were recorded from the hospital patients' charts: underlying nephropathy, Charlson Comorbidity Index at dialysis initiation, dialysis start date and date of registration on waiting list for kidney transplantation, date of kidney transplantation.

Statistical analysis

Continuous variables were described as the median value, the first and third quartiles; categorical variables were described as frequencies and percentages. To compare survival in dialysis for the 74 incident patients previously treated for cancer to the one of incident dialysis patients without history of cancer, each of the 74 patients was matched for age and gender with 2 subjects from the population of patients experiencing chronic dialysis without any history of malignancy. Control patients were selected from data from the REIN (French Renal Epidemiological and Information Network) registry, which collects all patients treated by dialysis in the study area (10). Controls were matched on age and sex, according to a SAS macro previously described (11). To represent survival in dialysis, Kaplan-Meier curves were drawn for the two groups. Transplanted patients were not censored at the date of transplantation; date of death in transplantation was recorded and analyzed. We explored the relationship between covariates and the time to death using a bivariate Cox regression model. Proportional hazard assumptions were tested with Schoenfeld residual plots. Multivariate analysis was performed with a stratified Cox regression model. Statistical analyses were performed using R 2.13.1 (R Foundation for Statistical Computing), including the survival packages, and using SAS 9.3.

Results

Study population and participation time

Median participation time of the 74 patients who started chronic dialysis after diagnosis of cancer was 2.8 years (1st and 3rd quartiles: 1.3-4.4). Chronic interstitial nephritis was the leading cause of end-stage

renal disease (21.6%). 25.7% of the cancer patients were diabetics, and mean age at start of dialysis was 70.6 (+/-11.1) years. Median Charlson Comorbidity Index was 8 (table 1). Prostate gland, myeloma and kidney cancers were the main sites of neoplasm. There were no missing values.

Survival in dialysis

Survival of incident dialysis patients with a previous diagnosis of cancer was 80.9% (confidence interval 69.9; 88.2) and 68.3% (confidence interval 56.3%;77.7%) at one and two years respectively. Only 29 of the 74 patients (39.2%) were still alive at the end of the observation period.

After the matching process, 63% of the group without cancer were male and mean age at dialysis initiation was 69.8. Median Charlson Comorbidity Index was 6 (1st-3rd quartiles: 5-8) in that group. Kaplan-Meier curves of survivals in dialysis for patients with and without cancer were overlapping (figure 2).

In the bivariate Cox model, older age and female sex were associated with an increased risk of death, but cancer was not. In the multivariate Cox model stratified on matching covariates age and sex, history of cancer before dialysis start was not associated with death, after adjustment on diabetes.

Registration on the transplantation waiting list

Only 12% of the study population of chronic dialysis patients with a previous history of cancer was registered on the kidney transplantation waiting list. 11 patients diagnosed with cancer more than 5 years earlier at the start of dialysis were never registered; 2 patients diagnosed with cancer more than 5 years earlier at the start of dialysis were registered late, more than one year after dialysis started (Table 2).

Transplantation

Six of the nine patients registered on the waiting list were transplanted during the study period (table 2). Time between registration and transplantation was short, as about 75% of the kidney transplantations took place during the first year on the waiting list. One death in transplantation occurred two years after the date of transplantation.

Discussion

Chronic kidney disease patients are at higher risk of cancer (12). Recent history of malignancy is presumed to be associated with adverse outcomes in incident chronic dialysis patients. In our study, we observed the survival of patients with a history of malignancy that started chronic dialysis after their diagnosis of cancer. After adjustment on age and sex, long-term survival was similar to that of incident chronic dialysis patients without history of malignancy.

Our results seem to contradict data from literature. In the study by Floege et al. (8), cancer was a risk factor for 1 and 2-year mortality in incident dialysis patients. In this study, cancer was a declarative binary covariate, which could lead to classification bias. The strength of our study is due to the exhaustiveness and reliability of the diagnosis of cancer and the detailed information on cancer status. All the cancer registries that participated in the study belong to the French Network of Cancer Registries (FRANCIM), an organization known for the exhaustiveness of the data. Data are then regularly checked by the French Institute of Health and Medical Research (INSERM) and the International Agency for Research on Cancer (IARC). Moreover, chronic dialysis was defined in the study by Floege et al. as more than 10 contiguous HD sessions. It is obvious that this definition was associated with selection bias as a patient treated by PD could not be included. Furthermore it did not completely exclude acute dialysis needed more than 10 HD sessions. The study by Thamer et al. (7) focused on early death among elderly patients. The question concerning the history of malignancy was “had or has cancer”. According to our data, history of cancer in HD patients can refer to various situations, with large heterogeneity regarding the time from cancer diagnosis to start of dialysis, and also different types of cancer.

Cancer is nowadays considered to be a chronic disease, like heart failure or chronic respiratory disease, as the life expectancy of cancer patients has increased over the last few years (1). In support of this, it has been observed that an increasing number of patients with cancer have been admitted to intensive care units worldwide over the last years, with 9% to 32% of them requiring renal replacement therapy for acute renal failure (13, 14). Survival among these critically-ill cancer patients has also increased in the last decades (15, 16).

Patients' survival in our study can be explained by a general improvement in survival among patients' treated for a malignancy. Otherwise, we cannot rule out selection bias, since cancer could act as an obstacle to access to chronic dialysis; we can think that only cancer patients in good health are offered renal replacement therapy. However, Charlson Comorbid Index was high in our study population. We should also underline that this score was higher in the study population than in the control group without history of cancer. This may be due to the fact that malignancies have heavy weights when calculating Charlson Comorbid Index. It has been reported that cancer is an obstacle to access to self-care therapy (17). We recently showed that the incidence of chronic renal replacement therapy in cancer patients is not higher compared to the incidence of dialysis in the general population despite their higher risk of chronic renal disease (18). However to our knowledge, there is no study focusing on access to pre-dialysis programs and to chronic dialysis in cancer patients.

Our study has some limitations. Data from registries are limited; some other covariate would have been of interest, such as existence of metastases, or glomerular filtration rate. Patients had to survive 2 months after the start of dialysis to be included, as we defined chronic dialysis as dialysis treatment lasting at least two months. Therefore there was a survival bias, as the patients dying within the first weeks in dialysis were not studied. The population size is small; however death was a frequent event.

In conclusion, our study used exhaustive information about cancer and showed that survival in dialysis was not different among patients with a history of cancer compared to matched patients without malignancy. Selection bias at start of dialysis and the existence of some obstacles to access to renal replacement therapy for cancer patients cannot be ruled out. We also showed that it is difficult to resume the history of cancer for patients starting renal replacement therapy with only one binary covariate, as in our study it referred to various types of cancer and very different lengths of time from cancer to dialysis. Studies in ESRD patients with cancer using a specific design to collect exhaustive information are needed to evaluate access to dialysis in that population.

Transparency declarations

The authors declare no conflicts of interest.

The results presented in this paper have not been published previously.

Legal considerations

The study design, which was based on nominative data management, was approved (authorization number 912182) by the national consultative committee on data processing in biomedical research (CCTIRS, Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en Recherche Biomédicale, and CNIL, Commission Nationale Informatique et Libertés) and the French data protection committee (CNIL, Commission Nationale Informatique et Libertés).

Figure 1. Flow chart

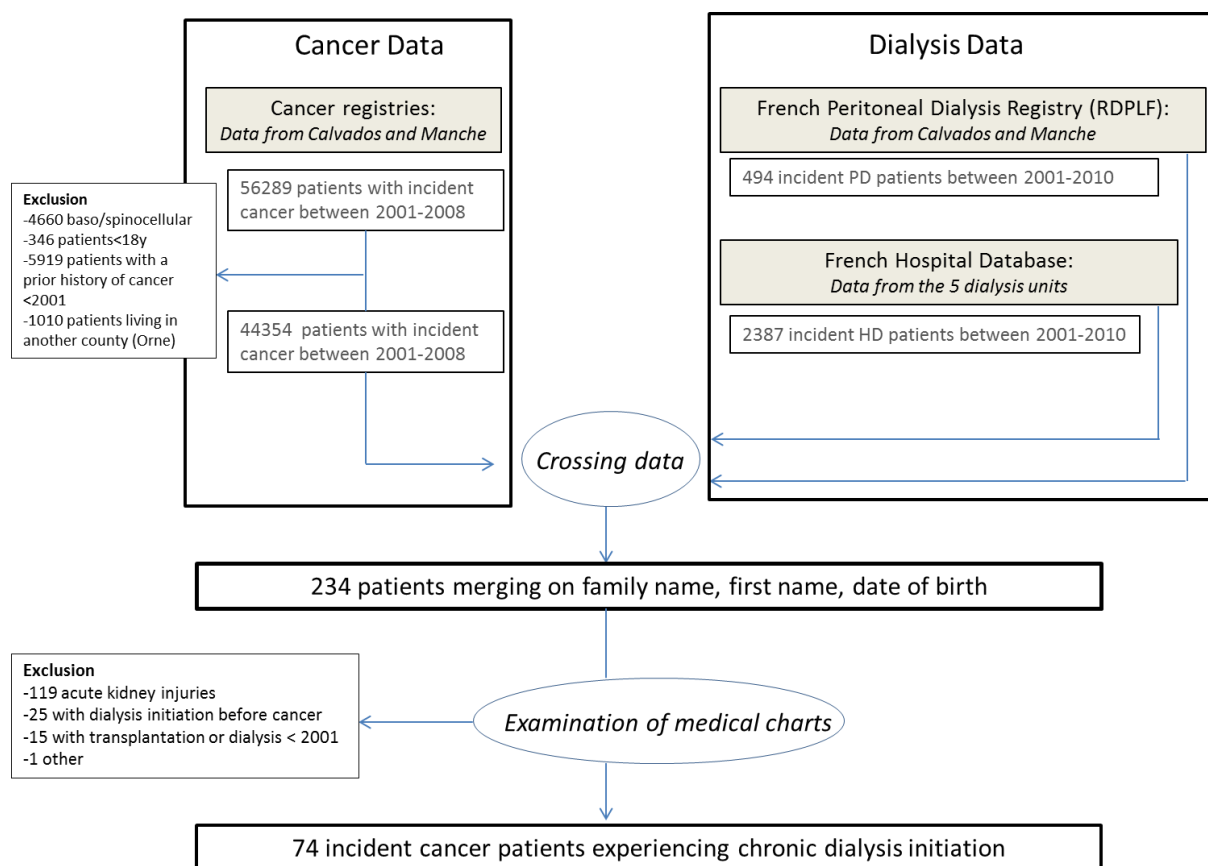
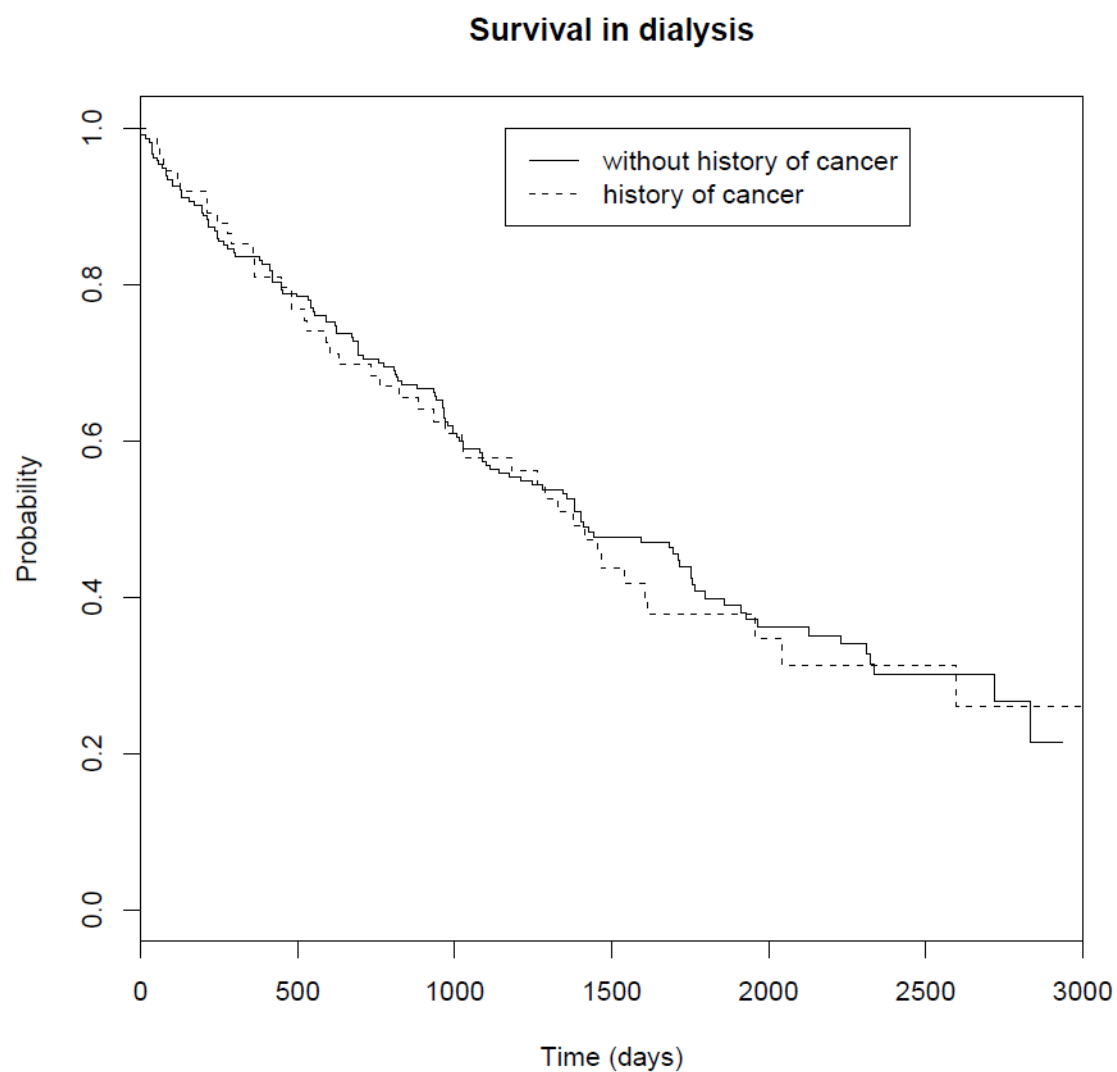


Figure 2. Survival in chronic dialysis



Kaplan–Meier survival curves of time to death of cancer patients treated with chronic dialysis (cases).

Controls are matched patients in chronic dialysis without any history of malignancy.

Table 1. Characteristics of cancer patients receiving chronic dialysis

Covariate	Mean (Standard deviation)
Sex(M)	47(63.5)
Age at cancer diagnosis	68.0(11.1)
	Number (%)
Nephropathy	
Diabetic nephropathy	10(13.5)
Miscellaneous	6(8.1)
Glomerulonephritis	8(10.8)
Unknown	13(17.6)
Chronic interstitial nephritis	16(21.6)
Polycystic kidney disease	3(4.1)
Systemic disease	0(0)
Uropathy	4(5.4)
Vascular	14(18.9)
Site of neoplasm	
Myeloma	14(18.9)
Prostate gland	11(14.9)
Kidney	10(13.5)
Bladder	8(10.8)
Digestive	8(10.8)
Breast	5(6.7)
Lymphoma	5(6.7)
Female reproductive organs	2(2.7)
Liver	2(2.7)
Lung	2(2.7)
Oral cavity and oropharynx	1(1.4)
Other	3(4.0)
Pancreas	1(1.4)
Sarcoma	1(1.4)
Thyroid gland	1(1.4)

Table 1.Continued

Covariate	Number (%)
Diabetes	19(25.7)
Type of dialysis (HD)	56(75.7)
	Median (1st-3rd quartiles)
Modified CCI at dialysis initiation	8(6-9)
	Mean (Standard deviation)
Age at dialysis initiation	70.6(11.1)
Time between cancer diagnosis and dialysis start (days)	924.8(857.8)
	Min;max
	9;3149
	Median (1st-3rd quartiles)
	770(206-1633)

M: male; HD: hemodialysis; CCI: Charlson Comorbidity Index

Table 2. Access to kidney transplantation

Covariate	Number (%)
registration on waiting list	9(12.2)
registration before dialysis start	1(1.3)
kidney transplantation	6(8.1)
	Median (1st-3rd quartiles)
time between dialysis start and registration (years)	2.1(1.4-3.1)
time between cancer and registration (years)	4.0(2.3-5.4)
time between registration and transplantation (years)	0.6(0.2-1.1)

References

- (1) De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al, Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCare-5-a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014;15(1):23-34.
- (2) Cohen EP, Krzesinski JM, Launay-Vacher V, Sprangers B. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(5):869-83. Onco-nephrology: Core Curriculum 2015.
- (3) Heung M, Steffick DE, Zivin K, Gillespie BW, Banerjee T, Hsu CY, Powe NR, Pavkov ME, Williams DE, Saran R, Shahinian VB; Centers for Disease Control and Prevention CKD Surveillance Team. Acute Kidney Injury Recovery Pattern and Subsequent Risk of CKD: An Analysis of Veterans Health Administration Data. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(5):742-52.
- (4) Launay-Vacher V, Oudard S, Janus N, Gligorov J, Pourrat X, Rixe O, et al. Renal Insufficiency and Cancer Medications (IRMA) Study Group. Prevalence of Renal Insufficiency in cancer patients and implications for anticancer drug management: the renal insufficiency and anticancer medications (IRMA) study. *Cancer.* 2007; 110(6):1376-84.
- (5) Janus N, Launay-vacher V, Byloos E, Machiels JP, Duck L, Kerger J, et al. Cancer and renal insufficiency: results of the BIRMA study. *Br J Cancer.* 2010; 103 (12): 1815-21.
- (6) Rapport REIN 2014. <http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapportrein2014.pdf> (24 September 2016, date late accessed)
- (7) Thamer M, Kaufman JS, Zhang Y, Zhang Q, Cotter DJ, Bang H. Predicting Early Death Among Elderly Dialysis Patients: Development and Validation of a Risk Score to Assist Shared Decision Making for Dialysis Initiation. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(6):1024-32.
- (8) Floege J, Gillespie IA, Kronenberg F, Anker SD, Gioni I, Richards S. Development and validation of a predictive mortality risk score from a European hemodialysis cohort. *Kidney Int.* 2015;87(5):996-1008.

- (9) Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, Craig JC, Ekberg H, Garvey CA, Green MD, Jha V, Josephson MA, Kiberd BA, Kreis HA, McDonald RA, Newmann JM, Obrador GT, Vincenti FG, Cheung M, Earley A, Raman G, Abariga S, Wagner M, Balk EM; Kidney Disease: Improving Global Outcomes. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney Int.* 2010;77(4):299-311.
- (10) Couchoud C, Stengel B, Landais P, Aldigier JC, de Cornelissen F, Dabot C, 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 in France. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(2):411-8.
- (11) Marchand JL. Generating person-years and calculating SMR using SAS: a simple program for exact calculations. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2010;58(5):370-4.
- (12) Lowrance WT, Ordoñez J, Udaltsova N, Russo P, Go AS. CKD and the risk of incident cancer. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(10):2327-34.
- (13) Lecuyer L, Chevret S, Thiery G, Darmon M, Schlemmer B, Azoulay E. The ICU trial: a new admission policy for cancer patients requiring mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2007; 35: 808–814.
- (14) Darmon M, Thiery G, Ciroidi M, Porcher R, Schlemmer B, Azoulay E. Should dialysis be offered to cancer patients with acute kidney injury?. *Intensive Care Med.* 2007; 33: 765–772
- (15) Maccariello E, Valente C, Nogueira L, Bonomo H, Ismael M, Machado JE et al. Outcomes of cancer and non-cancer patients with acute kidney injury and need of renal replacement therapy admitted to general intensive care units. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26: 537–543.
- (16) Darmon M, Ciroidi M, Thiery G, Schlemmer B, Azoulay E. Clinical review: specific aspects of acute renal failure in cancer patients. *Crit Care.* 2006; 10: 211.

(17) Oliver MJ, Garg AX, Blake PG, Johnson JF, Verrelli M, Zacharias JM, Pandeya S, Quinn RR. Impact of contraindications, barriers to self-care and support on incident peritoneal dialysis utilization. *Nephrol Dial Transplant* (2010) 25: 2737–2744

(18) Béchade C, Dejardin O, Bara S, Bouvier V, Guizard AV, De Mil R, Troussard X, Lobbedez T, Launoy G. Incidence and characteristics of chronic renal replacement therapy in patients with cancer: data from kidney and cancer registries in Basse-Normandie. *J Nephrol*. 2016. [Epub ahead of print]

5) Discussion

Grâce à une méthodologie basée sur un rapprochement de bases de données, nous avons pu apporter des informations nouvelles en France sur la transition entre IRC stade V et traitement de suppléance chez les sujets atteints de cancer.

En Australie, la concordance entre la donnée cancer renseignée dans le registre de dialyse et l'enregistrement d'une tumeur dans le registre de cancer a été étudiée. Après un rapprochement probabiliste entre les données du registre national de dialyse, ANZDATA, et du registre national de cancer, CCR, Webster *et al.* ont montré que sur une cohorte de 9453 patients en traitement de suppléance rénale, ANZDATA a enregistré 170 patients avec cancer que le CCR ne retrouvait pas. A l'inverse, le registre de cancer a enregistré 179 patients que le registre de dialyse ne considérait pas comme atteints de cancer (80). Aucune étude sur cette thématique n'a été réalisée en France. De plus, nous avons constaté que l'antécédent de cancer chez les sujets dialysés pouvait faire référence à une grande variabilité d'atteintes et à un événement de santé d'ancienneté très variable par rapport à la mise en dialyse. Il semble donc difficile, lorsque l'on s'intéresse à cette thématique particulière, de résumer l'antécédent de cancer à une variable « cancer » binaire, comme c'est souvent le cas dans les registres et études menées en dialyse. Le croisement de bases de données semble incontournable pour explorer cette problématique de façon rétrospective. Les travaux que nous avons réalisés reposaient sur des données de qualité, puisque que tous les registres de cancer sont regroupés au sein du Réseau français des registres de cancer FRANCIM, assurant un contrôle régulier et rigoureux des données par l'INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) et l'IARC (Centre International de Recherche sur le Cancer).

Notre analyse a montré que les patients atteints de cancer qui arrivent en dialyse chronique constituent bien un sous-groupe de patients particuliers, avec des caractéristiques différentes de celles des autres patients dialysés en France. Nous avons montré que le diabète est moins fréquent dans

cette population ; seulement 25% de notre sous-groupe étaient atteints. Dans la population générale, l'insuffisance chronique terminale est principalement due aux néphropathies diabétiques et vasculaires. Chez les patients atteints de cancer, ces néphropathies n'étaient en cause que pour 30% des patients, alors que la néphropathie interstitielle chronique était la principale néphropathie sous-jacente. Ceci témoigne probablement des mécanismes particuliers à l'origine de l'apparition de l'IRC chez les sujets traités par cancer.

Malgré différents travaux de la littérature retrouvant un lien de causalité entre cancer et insuffisance rénale chronique, la mise en dialyse chronique n'était pas plus fréquente chez les sujets avec un cancer que dans la population générale selon notre première étude. Le nombre de mise en dialyse était modeste dans notre étude et un manque de puissance pourrait être reproché à notre travail. Cependant, notre étude avait une puissance suffisante pour mettre en évidence une surincidence de la dialyse chez les sujets avec certains cancers, tels que le myélome et le cancer du rein. Nous proposons donc d'autres hypothèses pour expliquer ce résultat.

On peut tout d'abord penser que les sujets atteints de cancer sont peu adressés au néphrologue lorsqu'ils présentent une IRC, soit parce qu'ils décèdent avant de nécessiter la dialyse soit parce que les médecins les prenant en charge n'estiment pas nécessaire une prise en charge néphrologique. Les données de survie globale chez les sujets atteints de cancer ont considérablement changé au cours des dernières décennies, puisque le pronostic de ces patients s'est considérablement amélioré (81). Le cancer doit désormais être considéré comme une maladie chronique, et il paraît peu probable qu'une forte mortalité de cette population soit l'explication de notre incidence peu élevée de la dialyse. Concernant l'adressage au néphrologue, les données de la littérature sont contradictoires. Dans une étude américaine sur les déterminants de l'adressage tardif au néphrologue, le cancer était un facteur protecteur et était associé à une consultation spécialisée précoce (82). A l'inverse dans une étude européenne publiée en 2004, l'existence d'une néoplasie active était associée de façon significative à une arrivée tardive dans le circuit néphrologique (83). Dans notre étude, 50%

des patients atteints de cancer débutant l'épuration extra-rénale démarraient la dialyse en urgence sur un cathéter central. On peut penser que l'abord vasculaire représente une problématique particulière chez les patients ayant une néoplasie ; un mauvais capital veineux dû à leur prise en charge carcinologique pourrait être associé à une diminution des possibilités de création de FAV et donc à une augmentation du recours aux cathéters centraux pour hémodialyse. Cependant, la proportion de démarrage en urgence dans notre étude est semblable à ce qui est décrit dans la population générale. Les données de notre étude ne semblent pas en faveur d'une augmentation de l'arrivée en dialyse non programmée dans ce sous-groupe de patient comparativement à la population générale.

La deuxième hypothèse qui peut être formulée serait l'existence d'un frein à la mise en dialyse dans cette population. Dans une étude européenne sur la décision du néphrologue d'orienter un patient IRC stade V vers le traitement conservateur, les deux principaux déterminants rapportés étaient le choix du patient et l'altération de l'état général (84). On peut penser que l'existence d'un cancer récent influence le jugement médical sur la pertinence d'une mise en dialyse, ce d'autant que les signes associés au syndrome urémique, tels que la perte d'appétit et l'asthénie, sont difficiles à dissocier des plaintes rapportées par un patient traité pour cancer. De plus, un certain nombre de travaux laisse penser que le devenir en dialyse des patients atteints de cancer est moins bon que celui de patients porteurs d'autres affections chroniques. L'antécédent de cancer est par exemple intégré dans le calcul de scores de prédiction du décès en dialyse (85, 86). Dans notre étude sur la survie en dialyse de patients atteints de cancer, nous n'avons pas retrouvé de différence de survie en dialyse pour ces patients comparativement à un groupe de patients sans cancer appariés sur l'âge et le sexe. Ce résultat semble corroboré par les données de survie des patients atteints de cancer dialysés en unité de soins intensifs. Plusieurs études récentes ont en effet montré que la mortalité de ces patients avait considérablement diminué au cours des dernières années (87, 88). Cependant, nous ne pouvons écarter un biais de sélection dans notre étude, qui rejoint la notion de barrière à la mise en dialyse. On ne peut en effet pas exclure l'idée que seuls les patients en bon état général ont eu la possibilité de débuter un traitement par épuration extra-rénale.

La limitation principale de notre travail pour pouvoir avancer d'avantage dans nos conclusions, outre les petits effectifs, concerne le fait que nous n'avons pas pu étudier la transition entre insuffisance rénale chronique terminale chez les patients atteints de cancer et le traitement conservateur. Des études portant spécifiquement sur la prise en charge néphrologique des patients IRC atteints de cancer doivent être conduites pour apporter des éléments de réponse. D'autres travaux de grande ampleur apporteront sans doute également des données importantes sur le sujet, comme par exemple la cohorte CKD-REIN, portant sur plus de 3000 Français atteints d'IRC suivis pendant plus de 5 ans, pour lesquels les données de cancer, entre autres variables, seront analysées (89).

V. Discussion générale

1) Principaux résultats

Les résultats de nos travaux viennent compléter les données de la littérature concernant différentes phases de transition du parcours de soins intégrés du patient ayant une insuffisance rénale chronique terminale.

Nous avons montré que chez le patient qui débute la dialyse péritonéale, le temps passé au préalable dans un autre traitement de suppléance, que ce soit en hémodialyse ou en transplantation rénale, peut précocement impacter son devenir dans la technique. Cette importance du traitement antérieur renforce notre conviction qu'il faut avoir une vision globale et intégrée de la prise en charge du patient insuffisant rénal chronique terminal. De même, la survenue d'une péritonite dans les premiers mois en dialyse péritonéale est associée à l'arrêt précoce de la technique. Il est donc indispensable à la prise en charge initiale et au cours des premiers mois de traitement en DP de s'interroger sur le risque de transfert précoce en hémodialyse du patient et sur la nécessité de lui créer une fistule artério-veineuse. Il existe de plus des disparités entre les centres de traitement, en fonction de l'expérience du centre selon notre étude. Ce constat amène également à une réflexion plus globale sur l'organisation de la dialyse péritonéale en France et sur ses disparités d'utilisation, et souligne l'importance des études en cours sur l'évaluation de l'effet centre en dialyse péritonéale.

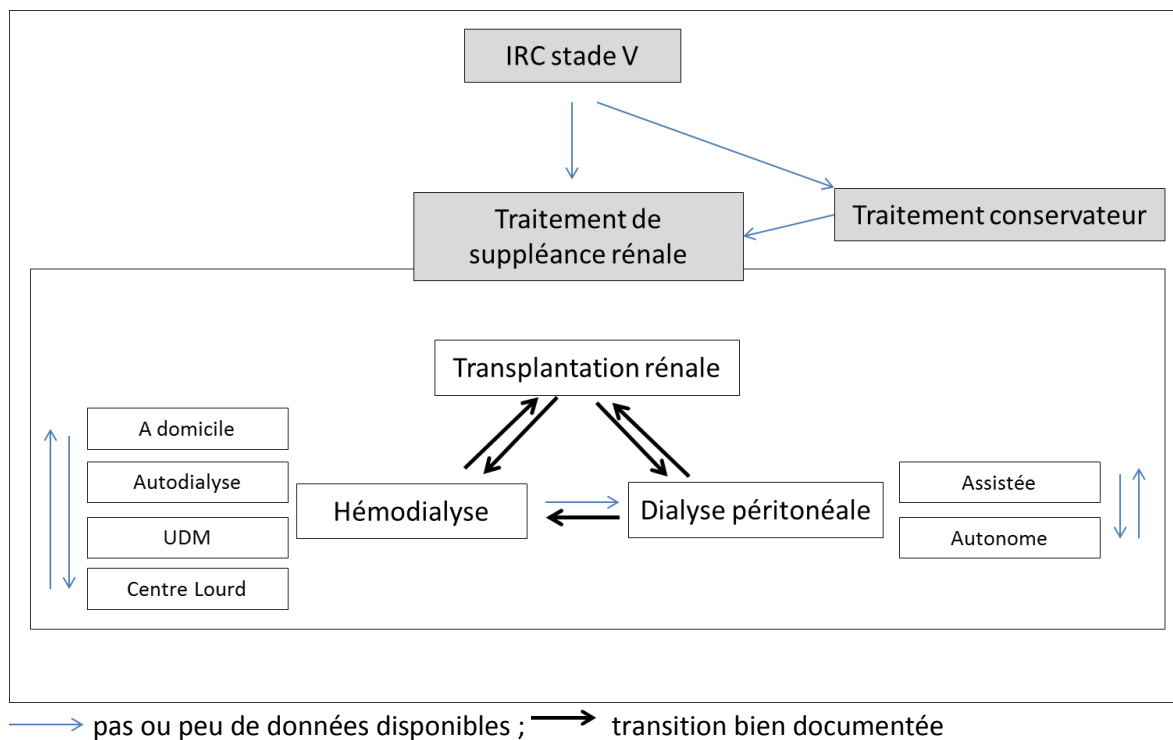
Nous avons également rapporté le fait que les infections liées à la fistule en dialyse hors centre sont des événements relativement peu fréquents. Cependant, une approche différente de ces infections, en distinguant le risque de première infection et le risque de récurrence infectieuse chez un patient, permettra probablement de diminuer la fréquence de ces événements responsables de transition non programmée entre les différentes structures de dialyse.

Enfin, nous avons choisi d'étudier la transition entre stade V de l'insuffisance rénale et le traitement par dialyse dans la population des patients atteints de cancer qui est une population à risque d'insuffisance rénale aiguë et chronique. Nous avons montré que l'incidence de la dialyse dans cette population n'est pas plus importante que dans la population générale. La survie en dialyse de ces sujets semble également comparable à celle des dialysés sans cancer diagnostiqué. Nos résultats suggèrent que seuls les patients avec un cancer en bonne condition générale ont la possibilité d'être traité par dialyse chronique.

2) Mise en perspective

A. Phases de transition du parcours de soins de l'insuffisant rénal chronique terminal explorées dans la littérature

Figure 10. Phases de transition bien documentées dans la littérature à ce jour



Place du traitement conservateur

La place du traitement conservateur et sa définition néphrologique font l'objet actuellement de nombreuses publications. La première fois que le terme « conservative care » a été utilisé concernant les patients IRC stade V date, selon une recherche via Pubmed, des années 2003-2004. Ce sont avant tout des revues infirmières qui ont utilisé cette terminologie (90, 91). Le premier article retrouvé détaillant un programme dit de « traitement conservateur maximal » date de 2007, paru dans *Journal of palliative medicine* (92). Il définit cette stratégie comme une offre de soin complète pour les patients qui choisissent de ne pas dialyser, en se concentrant sur la prise en charge des symptômes de l'IRC, le contrôle de l'anémie, et sur la mise à disposition de soins de support et d'une aide sociale pouvant être modulés dans le temps en fonction de la dégradation de l'état général du patient. Par la suite, différentes définitions et formulations ont été utilisées. Une conférence internationale a permis d'harmoniser le concept, et propose la définition suivante (93) : approche holistique centrée sur le patient IRC stade V, comprenant un ralentissement de la progression de la maladie rénale et de ses

complications, une décision partagée, une prise en charge symptomatique et un soutien psychologique, social et familial, sans recours à la dialyse.

Il n'existe pas de recommandation concernant le type de patients auxquels ce traitement doit être proposé. On peut cependant penser que les patients âgés et fragiles, tolérants mal la dialyse (16), sont en priorité concernés par ce type de prise en charge, qui doit de toute façon être longuement discuté avec un spécialiste. Aucune recommandation claire n'existe sur la stratégie à adopter chez les sujets avec de nombreuses comorbidités ou avec un état général altéré, comme par exemple les sujets atteints de cancer.

Il est difficile de comparer la survie des patients en traitement conservateur à celle des sujets traités par dialyse (94). En effet, aucune étude randomisée sur le sujet n'existe. Dans les études disponibles, la comparaison des groupes est rendue difficile par les différences de caractéristiques de patients, les plus malades étant en traitement conservateur. Il existe également une difficulté à choisir la date d'origine dans le calcul de la survie ; si la date d'entrée en dialyse est la date d'origine pour les sujets dialysés, il n'existe pas de parallèle évident pour les sujets non traités par dialyse. Il semble en tous cas que la survie des patients en traitement conservateur puisse aller de plusieurs mois à plusieurs années, avec une qualité de vie peu différente de celle observée en dialyse chez les sujets âgés comorbides (94).

Même si la définition du traitement conservateur exclut la dialyse, il existe également la possibilité pour le patient de changer d'avis au cours de sa prise en charge et d'accepter la dialyse, souvent en urgence. Il est alors possible d'observer une transition de l'état « traitement conservateur » vers l'état « suppléance rénale ».

Une problématique concernant la transition entre IRC stade V et traitement conservateur concerne les sujets non identifiés ou non adressés en néphrologie, qui ne peuvent pas intégrer ce parcours. Cette part de la population est très mal connue. Seul un rapport récent du gouvernement australien apporte de l'information sur ce sujet (95). Ils ont en effet choisi d'étudier l'incidence de

l'insuffisance rénale chronique terminale traitée par suppléance rénale et non traitée par suppléance rénale. Ils ont utilisé les données du registre national, ANZDATA, pour étudier les patients traités par dialyse ou transplantation. Afin d'estimer le nombre de sujets IRC terminaux non traités par dialyse ou transplantation, ils ont consulté les données des certificats de décès, et analysé ceux qui mentionnaient un décès en lien avec une insuffisance rénale terminale. Ils ont ainsi estimé l'incidence de l'insuffisance rénale chronique terminale non traitée par dialyse à 2429 cas pour 100 000 personnes sur l'année 2007. Cette année-là, l'incidence de l'IRC traitée par suppléance rénale était de 2311 cas pour 100 000 personnes. Le rapport conclut qu'il existe possiblement une personne IRC terminale non traitée par suppléance rénale pour toute personne arrivant en suppléance rénale.

Au sein de ces patients sont comptabilisés les sujets suivis en traitement conservateur et les patients n'ayant pas intégré un tel parcours, qui sont bien souvent exclusivement suivis par le médecin traitant. Les difficultés rencontrées par les médecins généralistes pour prendre en charge seuls ces patients IRC terminaux doivent également être intégrées à la réflexion. Certaines barrières ont pu être identifiées via des interviews de médecins confrontés à cette situation (17). La complexité de la prise en charge médicale, les difficultés d'accompagnement du patient et de sa famille et de coordination avec des équipes médicales spécialisées ont été rapportées comme autant d'obstacle à la bonne prise en charge de ces patients par le médecin de soins primaires.

Transitions avec l'état « transplantation rénale »

La transplantation rénale est le traitement de suppléance rénale de choix, car il est associé à une meilleure qualité de vie (96) et une moindre mortalité à long terme (97, 98). La transplantation rénale préemptive, c'est-à-dire avant tout autre traitement de suppléance rénale, semble associée à une meilleure survie du greffon et du patient (99 - 101). Cependant, il est fréquent que les patients

nécessitent d'être dialysés avant ou après la transplantation. Les transitions entre les états « dialyse » et « transplantation rénale » ont été largement explorées dans la littérature, que ce soit de la dialyse vers la greffe ou de la greffe vers la dialyse en cas d'échec de greffe.

Il existe différents travaux sur le transfert de la dialyse vers la transplantation rénale. Nous savons par exemple que le temps passé en dialyse avant la transplantation rénale impacte le devenir du patient et du greffon (102, 103). Dans une large étude (6) sur les données du registre américain par exemple, le fait d'avoir passé entre 6 et 12 mois et entre 12 et 24 mois en dialyse était associé respectivement à une augmentation du risque de décès en transplantation rénale de 21 et 28%, avec un effet dose confirmé pour des temps encore plus longs en dialyse.

Les études portant sur l'impact de la technique de dialyse, hémodialyse ou dialyse péritonéale, n'ont pas retrouvé de résultats francs en faveur de l'une des techniques (104, 105). La dialyse péritonéale est désormais reconnue comme une bonne technique d'attente de la transplantation rénale (106, 107).

Différents travaux ont également porté sur la dialyse après transplantation rénale. Le recours à l'épuration extra-rénale peut avoir lieu immédiatement après la greffe en cas de reprise retardée de la fonction du greffon, ou après plusieurs mois ou années passés en transplantation rénale en cas d'échec de greffe nécessitant une prise en charge en dialyse. Les critères de mise en dialyse en cas de dysfonction chronique du greffon sont les mêmes que ceux décrits pour l'IRC stade V non dialysée : syndrome urémique, troubles hydro-électrolytiques,... Cette transition de la transplantation rénale vers la dialyse est grevée d'une importante mortalité (108) et est fréquemment mal anticipée malgré le fait que le patient soit suivi par un néphrologue. Deux tiers des patients arrivant en hémodialyse suite à un échec de greffe ont un cathéter central pour abord vasculaire (109). Selon des données canadiennes, seuls 16% de ces patients ont eu une création de fistule artério-veineuse dans l'année qui précède leur arrivée en dialyse (110). La dialyse péritonéale est une méthode adaptée pour le retour en dialyse de ce patient. Il n'existe pas d'augmentation du risque de péritonite chez ces sujets

comparativement aux patients en DP sans antécédent de transplantation rénale (111). Les études les plus récentes confirment que cette phase de transition doit être mieux explorée pour être anticipée et pour améliorer le devenir de ces patients en dialyse.

B. Perspectives de travail sur la thématique

A l'issue de ce travail de thèse, différentes phases de transition restent peu documentées et nécessitent de mener de nouveaux travaux explorant le parcours de soins du patient insuffisant rénal chronique stade V.

Patients ayant une IRC stade V non traitée par suppléance rénale

Concernant les patients ayant une IRC stade V non traitée par suppléance rénale, deux grandes problématiques se dégagent : comment améliorer la prise en charge des patients âgés comorbides non adressés en néphrologie et comment formaliser le parcours du patient suivi en néphrologie choisissant le traitement conservateur ?

Il nous semble en effet important d'intégrer dans la réflexion les patients non étudiés dans les registres de dialyse et non connus des services spécialisés. En France, la démographie des néphrologues a été évaluée pour la dernière fois en 2002 ; la répartition était de 22 néphrologues par million d'habitants, avec des écarts par région allant de 14 à 29. La moyenne d'âge des néphrologues était de 46 ans (112). L'accessibilité de la consultation néphrologique est variable selon les régions ; en Bretagne, le délai avant une première consultation était de 3.5 à 4.5 mois en 2016 (113). Il est évident que certains patients IRC stade V ne sont pas adressés en néphrologie. Il conviendrait tout d'abord de faire un état des lieux, en quantifiant le nombre de patients non adressés en néphrologie ainsi que

leurs caractéristiques, et de connaître les spécialistes confrontés à cette situation (médecins généralistes, gériatres, oncologues,...). Afin d'améliorer la prise en charge de ces patients âgés comorbides, une coordination entre différentes spécialités médicales et paramédicales pourrait être proposée. En particulier, les outils de télémédecine pourraient être utiles pour limiter les déplacements de ces sujets fragiles et favoriser l'interaction entre les différents intervenants.

Concernant le traitement conservateur, de nombreuses équipes de néphrologie travaillent actuellement à l'élaboration d'un parcours du patient. Au sein du service de néphrologie du CHU de Caen, un groupe de travail composé d'une infirmière coordinatrice pour l'insuffisance rénale chronique, d'une infirmière formée en soins palliatifs, d'une cadre infirmière et de différents néphrologues s'est mis en contact avec le service de soins palliatifs afin de mieux définir la prise en charge de ces patients.

Transition de l'hémodialyse vers la dialyse péritonéale

Si l'échec de la technique dialyse péritonéale est bien connue, la notion d'échec d'hémodialyse n'existe pas ou peu. Pourtant, certains patients sont dans l'incapacité de poursuivre cette technique, principalement lorsqu'il n'existe plus de possibilité d'un abord vasculaire adapté à l'hémodialyse ou que les variations volémiques inhérentes à l'hémodialyse ne sont plus tolérées par le patient. Seules des petites séries de moins de 30 patients (114, 115) ou des expériences de cas ont été rapportées (116). Même si la fréquence de cette transition est rare, elle concerne des patients fragiles et nécessite d'être documentée. Le registre national REIN répertorie tous ces événements et nous permettrait de décrire ce transfert sur une large population.

Transition avec l'HD domicile

L'hémodialyse connaît un renouveau actuellement, grâce à la volonté des pouvoirs publics de favoriser les traitements à domicile et grâce aux évolutions technologiques qui facilitent l'installation de la technique au domicile du patient. Cette technique est associée à une meilleure qualité de vie du patient dialysé (117), qui peut avoir une réelle autonomie dans la gestion de son traitement. Elle devrait donc pouvoir être proposée à tous les patients IRC stade V, au même titre que les autres modalités de traitement et en l'absence bien sûr de contre-indication médicale à la technique. Différents patients peuvent être transférés vers cette technique de dialyse : les incidents en suppléance rénale, les patients en échec de greffe, les patients hémodialysés dans d'autres structures et les patients antérieurement traités par dialyse péritonéale, dans une volonté de transition « home to home ».

Concernant les patients traités par hémodialyse dans une autre structure, leur installation à domicile peut être freinée par le fait de devoir apprendre à ponctionner sa fistule. Pour cette raison, nous pensons qu'il est possible de proposer une assistance par une infirmière libérale à domicile, comme c'est le cas en dialyse péritonéale (118), pour réaliser la ponction de fistule. Une étude pilote est indispensable pour étudier la faisabilité de cette assistance. Nous travaillons actuellement à la rédaction du protocole et à la recherche de financements pour mener cette étude.

Les transitions entre dialyse péritonéale et hémodialyse à domicile sont actuellement étudiées au Canada (119 - 121). Le RDPLF, qui compte également un module d'hémodialyse à domicile, nous permettra de rapporter cette expérience en France et Belgique.

3) Conclusion

Il existe un réel rationnel scientifique à considérer le parcours de soins du patient insuffisant rénal chronique stade V comme un parcours intégré, comprenant plusieurs états et de nombreuses phases de transition, qui doivent être explorées finement tout en tenant compte de l'ensemble de la trajectoire du patient. De nombreux enjeux découlent de ces analyses. A l'échelle du patient, l'amélioration de la qualité de vie, la diminution de la morbidité et de la mortalité lors des phases de transitions sont des enjeux majeurs. Une amélioration de la connaissance du parcours permettra également, à l'échelle des structures de soins, une optimisation de l'organisation des soins. Enfin à une plus large échelle, il est important de rappeler que le coût du traitement des patients insuffisants rénaux chroniques représente 2% des dépenses de soins en France, avec 4 milliards d'euros par an dépensés pour l'insuffisance rénale terminale (122). L'impact médico-économique est donc également un argument fort pour promouvoir l'optimisation des phases de transition chez ces patients.

Bibliographie

- (1) Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey A. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(1):1-12.
- (2) Brück K, Stel VS, Gambaro G, Hallan S, Völzke H, Ärnlöv J, Katarinen M, Guessous I, Vinhas J, Stengel B, Brenner H, Chudek J, Romundstad S, Tomson C, Gonzalez AO, Bello AK, Ferrieres J, Palmieri L, Browne G, Capuano V, Van Biesen W, Zoccali C, Gansevoort R, Navis G, Rothenbacher D, Ferraro PM, Nitsch D, Wanner C, Jager K; European CKD Burden Consortium. CKD Prevalence Varies across the European General Population. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(7):2135-47.
- (3) Hallan SI, Øvrehus MA, Romundstad S, Rifkin D, Langhammer A, Stevens PE, Ix JH. Long-term trends in the prevalence of chronic kidney disease and the influence of cardiovascular risk factors in Norway. *Kidney Int.* 2016;90(3):665-73.
- (4) Aitken GR, Roderick PJ, Fraser S, Mindell JS, O'Donoghue D, Day J, Moon G. Change in prevalence of chronic kidney disease in England over time: comparison of nationally representative cross-sectional surveys from 2003 to 2010. *BMJ Open.* 2014;4(9):e005480.
- (5) Juutilainen A, Katarinen H, Antikainen R, Peltonen M, Salomaa V, Tuomilehto J, Jousilahti P, Sundvall J, Laatikainen T, Katarinen M. Trends in estimated kidney function: the FINRISK surveys. *Eur J Epidemiol.* 2012;27(4):305-13.
- (6) Nagata M, Ninomiya T, Doi Y, Yonemoto K, Kubo M, Hata J, Tsuruya K, Iida M, Kiyohara Y. Trends in the prevalence of chronic kidney disease and its risk factors in a general Japanese population: The Hisayama Study. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(8):2557-64.

- (7) Loos-Ayav C1, Briançon S, Frimat L, André JL, Kessler M; pour le comité de pilotage EPIRAN. Incidence of chronic kidney disease in general population, EPIRAN study. *Nephrol Ther.* 2009;5 Suppl 4:S250-5.
- (8) Drey N, Roderick P, Mullee M, Rogerson M. A population-based study of the incidence and outcomes of diagnosed chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(4):677-84.
- (9) Ravel V, Ahmadi SF, Streja E, Sosnov JA, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K, Chen J. Pain and Kidney Function Decline and Mortality: A Cohort Study of US Veterans. *Am J Kidney Dis.* 2016;68(2):240-6.
- (10) Maple-Brown LJ, Hughes JT, Ritte R, Barzi F, Hoy WE, Lawton PD, Jones GR, Death E, Simmonds A, Sinha AK, Cherian S, Thomas MA, McDermott R, Brown AD, O'Dea K, Jerums G, Cass A, MacIsaac RJ. Progression of Kidney Disease in Indigenous Australians: The eGFR Follow-up Study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(6):993-1004.
- (11) Xie Y, Bowe B1, Xian H, Balasubramanian S, Al-Aly Z. Estimated GFR Trajectories of People Entering CKD Stage 4 and Subsequent Kidney Disease Outcomes and Mortality. *Am J Kidney Dis.* 2016;68(2):219-28.
- (12) http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcours_de_soins_mrc_web.pdf (date du dernier accès: 27/02/2017)
- (13) <https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapportrein2014.pdf> (date du dernier accès: 27/02/2017)
- (14) http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/2016-01-11_lexique_vf.pdf
- (15) Murtagh FE, Burns A, Moranne O, Morton RL, Naicker S. Supportive Care: Comprehensive Conservative Care in End-Stage Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016.
- (16) Brown EA, Finkelstein FO, Iyasere OU, Kliger AS. Peritoneal or hemodialysis for the frail elderly patient, the choice of 2 evils? *Kidney Int.* 2017;91(2):294-303.

- (17) Tam-Tham H, Hemmelgarn BR, Campbell DJ, Thomas CM, Fruetel K, Quinn RR, King-Shier KM. Primary care physicians' perceived barriers, facilitators and strategies to enhance conservative care for older adults with chronic kidney disease: a qualitative descriptive study. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(11):1864-1870.
- (18) Morton RL, Webster AC, McGeechan K, Howard K, Murtagh FE, Gray NA, Kerr PG, Germain MJ, Snelling P. Conservative Management and End-of-Life Care in an Australian Cohort with ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(12):2195-2203.
- (19) Kilshaw L, Sammut H, Asher R, Williams P, Saxena R, Howse M. A study to describe the health trajectory of patients with advanced renal disease who choose not to receive dialysis. *Clin Kidney J*. 2016;9(3):470-5.
- (20) Durand PY, Verger C. The state of peritoneal dialysis in France. *Perit Dial Int*. 2006;26(6):654-7.
- (21) Hayslip DM, Suttle CD. Pre-ESRD patient education: a review of the literature. *Adv Ren Replace Ther*. 1995;2(3):217-26.
- (22) Gómez CG, Valido P, Celadilla O, Bernaldo de Quirós AG, Mojón M. Validity of a standard information protocol provided to end-stage renal disease patients and its effect on treatment selection. *Perit Dial Int*. 1999;19(5):471-7.
- (23) Rasgon SA, Chemleski BL, Ho S, Widrow L, Yeoh HH, Schwankovsky L, Idroos M, Reddy CR, Agudelo-Dee L, James-Rogers A, Butts E. Benefits of a multidisciplinary predialysis program in maintaining employment among patients on home dialysis. *Adv Perit Dial*. 1996;12:132-5.
- (24) Daugirdas JT, Depner TA, Inrig J, Mehrotra R, Rocco MV, Suri RS, Weiner DE, Greer N, Ishani A, MacDonald R, Olson C, Rutks I, Slinin Y, Wilt TJ, Rocco M, Kramer H, Choi MJ, Samaniego-Picota M, Scheel PJ, Willis K, Joseph J, Brereton L. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(5):884-930.

- (25) Van Biesen W, van der Veer SN, Murphey M, Loblova O, Davies S. Patients' perceptions of information and education for renal replacement therapy: an independent survey by the European Kidney Patients' Federation on information and support on renal replacement therapy. *PLoS One*. 2014;9(7):e103914.
- (26) 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*. 2000;11(1):116-25.
- (27) Jansen MA, Hart AA, Korevaar JC, Dekker FW, Boeschoten EW, Krediet RT; NECOSAD Study Group. Predictors of the rate of decline of residual renal function in incident dialysis patients. *Kidney Int* 2002;62(3):1046-53.
- (28) Bargman JM, Thorpe KE, Churchill DN et al. Relative contribution of residual renal function and peritoneal clearance to adequacy of dialysis: a reanalysis of the CANUSA study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(10):2158-62.
- (29) Verger C, Ryckelynck JP, Duman M, Veniez G, Lobbedez T, Boulanger E, Moranne O. French peritoneal dialysis registry (RDPLF): outline and main results. *Kidney Int Suppl*. 2006;(103):S12-20.
- (30) Polkinghorne KR, McDonald SP, Atkins RC, Kerr PG. Vascular access and all-cause mortality: a propensity score analysis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(2):477-86.
- (31) Astor BC, Eustace JA, Powe NR, Klag MJ, Fink NE, Coresh J. CHOICE Study. Type of vascular access and survival among incident hemodialysis patients: the Choices for Healthy Outcomes in Caring for ESRD (CHOICE) Study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(5):1449-55.
- (32) Allon M, Daugirdas J, Depner TA, Greene T, Ornt D, Schwab SJ. HEMO study group. Effect of change in vascular access on patient mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2006;47(3):469-77.

- (33) Moist LM, Trpeski L, Na Y, Lok CE. Increased hemodialysis catheter use in Canada and associated mortality risk: data from the Canadian Organ Replacement Registry 2001-2004. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(6):1726-32.
- (34) Lacson E Jr, Wang W, Lazarus JM, Hakim RM. Change in vascular access and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2009;54(5):912-21.
- (35) Ocak G, Halbesma N, le Cessie S, Hoogeveen EK, van Dijk S, Kooman J, Dekker FW, Krediet RT, Boeschoten EW, Verduijn M. Haemodialysis catheters increase mortality as compared to arteriovenous accesses especially in elderly patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(8):2611-7.
- (36) Beckingham IJ, O'Rourke JS, Bishop MC, Blamey RW. Are backup arteriovenous fistulae necessary for patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis? *Lancet*. 1993;341(8857):1384-6.
- (37) Prakash S, Austin PC, Oliver MJ, Garg AX, Blake PG, Hux JE. Regional effects of satellite haemodialysis units on renal replacement therapy in non-urban Ontario, Canada. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(8):2297-303.
- (38) Soroka SD, Kiberd BA, Jacobs P. The marginal cost of satellite versus in-center hemodialysis. *Hemodial Int*. 2005;9(2):196-201.
- (39) Barthelemy A, Lobbedez T, Bechade C, Henri P, Batho JM, Cardineau E, Jeanson A, Landru I, Lefort F, Potier J, Zagdoun E, Thibon P. Hemodialysis in satellite dialysis units: incidence of patient fallback to the in-center dialysis unit. *J Nephrol*. 2015;28(4):485-93.
- (40) Lindsay RM, Hux J, Holland D, Nadler S, Richardson R, Lok C, Moist L, Churchill D. An investigation of satellite hemodialysis fallbacks in the province of Ontario. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(3):603-8.
- (41) Rioux JP, Cheema H, Bargman JM, Watson D, Chan CT. Effect of an in-hospital chronic kidney disease education program among patients with unplanned urgent-start dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(4):799-804.

- (42) Gasparini A, Evans M1, Coresh J, Grams ME, Norin O, Qureshi AR, Runesson B, Barany P, Ärnlöv J, Jernberg T, Wettermark B, Elinder CG, Carrero JJ Prevalence and recognition of chronic kidney disease in Stockholm healthcare. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(12):2086-2094.
- (43) Donald M, McBrien K, Jackson W, Manns BJ, Tonelli M, King-Shier K, Jindal K, Lewanczuk RZ, Scott-Douglas N, Braun T, Straus SE, Naugler C, Elliott MJ, Jun M, Hemmelgarn BR. Development and implementation of an online clinical pathway for adult chronic kidney disease in primary care: a mixed methods study. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2016;16:109.
- (44) Fenton SS, Schaubel DE, Desmeules M, Morrison HI, Mao Y, Copleston P, Jeffery JR, Kjellstrand CM. Hemodialysis versus peritoneal dialysis: a comparison of adjusted mortality rates. *Am. J. Kidney Dis*. 1997;30(3):334-42.
- (45) Heaf JG, Løkkegaard H, Madsen M. Initial survival advantage of peritoneal dialysis relative to haemodialysis. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2002;17(1):112-7.
- (46) Kolesnyk I, Dekker FW, Boeschoten EW, Krediet RT. Time-dependent reasons for peritoneal dialysis technique failure and mortality. *Perit Dial Int*. 2010;30(2):170-7.
- (47) Boissinot L, Landru I, Cardineau E, Zagdoun E, Ryckelycnk JP, Lobbedez T. Is transition between peritoneal dialysis and haemodialysis really a gradual process? *Perit Dial Int*. 2013;33(4):391-7.
- (48) Lau B, Cole SR, Gange SJ. Competing risk regression models for epidemiologic data. *Am. J. Epidemiol*. 2009;170(2):244–56.
- (49) Beuscart J-B, Pagniez D, Boulanger E et al. Overestimation of the probability of death on peritoneal dialysis by the Kaplan-Meier method: advantages of a competing risks approach. *BMC nephrology*. 2012;13:31.
- (50) Fine JP, Gray RJ. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *Journal of the American Statistical Association*. 1999;94(446):496-509.

- (51) 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.* 2003;42(3):474-85.
- (52) Liberek T, Renke M, Skonieczny B, Kotewicz K, Kowalewska J, Chmielewski M, Kot J, Lichodziejewska-Niemierko M, Rutkowski B. Therapy outcome in peritoneal dialysis patients transferred from haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2889–2894.
- (53) Piraino B, Bernardini J, Brown E, Figueiredo A, Johnson DW, Lye WC, Price V, Ramalakshmi S, Szeto CC. ISPD position statement on reducing the risks of peritoneal dialysis-related infections. *Perit Dial Int.* 2011;31(6):614-30.
- (54) Li PK, Szeto CC, Piraino B, de Arteaga J, Fan S, Figueiredo AE, Fish DN, Goffin E, Kim YL, Salzer W, Struijk DG, Teitelbaum I, Johnson DW. ISPD Peritonitis Recommendations: 2016 Update on Prevention and Treatment. *Perit Dial Int.* 2016 9-10;36(5):481-508.
- (55) Schaubel DE, Blake PG, Fenton SS. Effect of renal center characteristics on mortality and technique failure on peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2001;60(4):1517-24.
- (56) Plantinga LC, Fink NE, Finkelstein FO et al. Association of peritoneal dialysis clinic size with clinical outcomes. *Perit Dial Int* 2009; 29(3):285-91.
- (57) Afolalu B, Troidle L, Osayimwen O, Bhargava J, Kitsen J, Finkelstein FO. Technique failure and center size in a large cohort of peritoneal dialysis patients in a defined geographic area. *Perit Dial Int* 2009; 29(3):292-6.
- (58) Guillouët S, Veniez G, Verger C, Béchade C, Ficheux M, Uteza J, Lobbedez T. Estimation of the Center Effect on Early Peritoneal Dialysis Failure: A Multilevel Modelling Approach. *Perit Dial Int.* 2016;36(5):519-25

- (59) MacRae JM, Ahmed SB, Atkar R, Hemmelgarn BR. A randomized trial comparing buttonhole with rope ladder needling in conventional hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012; 7(10):1632–8.
- (60) Vaux E, King J, Lloyd S, Moore J, Bailey L, Reading I, Naik R. Effect of buttonhole cannulation with a polycarbonate PEG on in-center hemodialysis fistula outcomes: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*. 2013; 62(1):81–8.
- (61) Van Loon MM, Goovaerts T, Kessels AG, van der Sande FM, Tordoir JH. Buttonhole needling of haemodialysis arteriovenous fistulae results in less complications and interventions compared to the ropeladder technique. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25(1):225–30.
- (62) Wong B, Muneer M, Wiebe N, Storie D, Shurraw S, Pannu N, Klarenbach S, Grudzinski A, Nesrallah G, Pauly RP. Buttonhole versus rope-ladder cannulation of arteriovenous fistulas for hemodialysis: a systematic review. *Am J Kidney Dis*. 2014; 64 (6):918–36.
- (63) Macrae J, Ahmed S, Hemmelgarn B. Arteriovenous fistula survival and needling technique: long-term results from a randomized buttonhole trial. *Am J Kidney Dis*. 2014; 63(4):636–42.
- (64) Weaver CG, Ravani P, Oliver MJ, Austin PC, Quinn RR. Analyzing hospitalization data: potential limitations of Poisson regression. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(8):1244-9.
- (65) Hu MC, Pavlicova M, Nunes EV. Zero-inflated and Hurdle Models of Count Data with Extra Zeros: Examples from an HIV-Risk Reduction Intervention Trial. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2011;37(5):367-75.
- (66) <https://cran.r-project.org/web/packages/pscl/vignettes/countreg.pdf> (date du dernier accès: 27/02/2017)
- (67) Buu A, Li R, Tan X, Zucker RA. Statistical models for longitudinal zero-inflated count data with applications to the substance abuse field. *Stat Med*. 2012;31(29):4074-86.

- (68) Labriola L, Crott R, Desmet C, André G, Jadoul M. Infectious complications following conversion to buttonhole cannulation of native arteriovenous fistulas: a quality improvement report. *Am J Kidney Dis.* 2011; 57(3):442–8.
- (69) Muir CA, Kotwal SS, Hawley CM, Polkinghorne K, Gallagher MP, Snelling P, Jardine MJ. Buttonhole cannulation and clinical outcomes in a home hemodialysis cohort and systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014; 9(1):110–9.
- (70) Moreo A, Vallerio P, Ricotta R, Stucchi M, Pozzi M, Musca F, Meani P, Maloberti A, Facchetti R, Di Bella S, Giganti MO, Sartore-Bianchi A, Siena S, Mancina G, Giannattasio C. Effects of Cancer Therapy Targeting Vascular Endothelial Growth Factor Receptor on Central Blood Pressure and Cardiovascular System. *Am J Hypertens.* 2016;29(2):158-62.
- (71) Launay-Vacher V, Oudard S, Janus N, Gligorov J, Pourrat X, Rixe O, Morere JF, Beuzeboc P, Deray G; Renal Insufficiency and Cancer Medications (IRMA) Study Group. Prevalence of Renal Insufficiency in cancer patients and implications for anticancer drug management: the renal insufficiency and anticancer medications (IRMA) study. *Cancer.* 2007;110(6):1376-84.
- (72) Janus N, Launay-Vacher V, Byloos E, Machiels JP, Duck L, Kerger J, Wynendaele W, Canon JL, Lybaert W, Nortier J, Deray G, Wildiers H. Cancer and renal insufficiency results of the BIRMA study. *Br J Cancer.* 2010;103(12):1815-21.
- (73) Kleber M, Cybulla M, Bauchmüller K, Ihorst G, Koch B, Engelhardt M. Monitoring of renal function in cancer patients: an ongoing challenge for clinical practice. *Ann Oncol.* 2007;18(5):950-8.
- (74) Barraclough LH, Field C, Wieringa G, Swindell R, Livsey JE, Davidson SE. Estimation of renal function -- what is appropriate in cancer patients? *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2008;20(10):721-6.
- (75) Pereira J, Hanson J, Bruera E. The frequency and clinical course of cognitive impairment in patients with terminal cancer. *Cancer.* 1997;79(4):835-42.

- (76) <http://www.bristol.ac.uk/media-library/sites/cmm/migrated/documents/problinkage.pdf> (date du dernier accès: 27/02/2017)
- (77) Luo Q, Yu XQ, Smith DP, Goldsbury DE, Cooke-Yarborough C, Patel MI, O'Connell DL. Cancer-related hospitalisations and 'unknown' stage prostate cancer: a population-based record linkage study. *BMJ Open*. 2017;7(1):e014259
- (78) Marchand JL. Generating person-years and calculating SMR using SAS: a simple program for exact calculations. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2010; 58(5):370-4.
- (79) Breslow NE, Day NE. Statistical methods in cancer research. Volume II- The design and analysis of cohort studies. IARC Sci Pub. 1987; (82):1-406.
- (80) Webster AC, Supramaniam R, O'Connell DL, Chapman JR, Craig JC. Validity of registry data: agreement between cancer records in an end-stage kidney disease registry (voluntary reporting) and a cancer register (statutory reporting). *Nephrology (Carlton)*. 2010;15(4):491-501.
- (81) De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, Trama A, Visser O, Brenner H, Ardanaz E, Bielska-Lasota M, Engholm G, Nennecke A, Siesling S, Berrino F, Capocaccia R (2014) The EUROCare-5 working group. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EUROCare–5-a population-based study. *Lancet Oncol* 2014;15(1):23-34
- (82) Winkelmayer WC, Glynn RJ, Levin R, Owen WF, Avorn J. Determinants of delayed nephrologist referral in patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2001;38(6):1178-84.
- (83) Wauters JP, Bosson JL, Forneris G, Turc-Baron C, Golshayan D, Paternoster G, Martina G, Hurot JM, von Albertini B, Forêt M, Cordonnier D, Piccoli G; Diamant Alpin Collaborative Dialysis Study Group. Patient referral is influenced by dialysis centre structure in the Diamant Alpin Dialysis cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(9):2341-6.

- (84) van de Luijckgaarden MW, Noordzij M, van Biesen W, Couchoud C, Cancarini G, Bos WJ, Dekker FW, Gorriz JL, Iatrou C, Wanner C, Finne P, Stojceva-Taneva O, Cala S, Stel VS, Tomson C, Jager KJ. Conservative care in Europe--nephrologists' experience with the decision not to start renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(10):2604-12.
- (85) Thamer M, Kaufman JS, Zhang Y, Zhang Q, Cotter DJ, Bang H. Predicting early death among elderly dialysis patients: development and validation of a risk score to assist shared decision making for dialysis initiation. *Am J Kidney Dis* 2015;66(6):1024-32.
- (86) Floege J, Gillespie IA, Kronenberg F, Anker SD, Gioni I, Richards S, Pisoni RL, Robinson BM, Marcelli D, Froissart M, Eckardt KU; ARO Steering Committee (2015). Development and validation of a predictive mortality risk score from a European hemodialysis cohort. *Kidney Int* 2015;87(5):996-1008
- (87) Maccariello E, Valente C, Nogueira L, Bonomo H Jr, Ismael M, Machado JE, Baldotto F, Godinho M, Rocha E, Soares M. Outcomes of cancer and non-cancer patients with acute kidney injury and need of renal replacement therapy admitted to general intensive care units. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26(2):537-43.
- (88) Darmon M, Ciroidi M, Thiery G, Schlemmer B, Azoulay E. Clinical review: specific aspects of acute renal failure in cancer patients. *Crit Care*. 2006; 10(2):211.
- (89) Stengel B, Combe C, Jacquelinet C, Briançon S, Fouque D, Laville M, Frimat L, Pascal C, Herpe YÉ, Morel P, Deleuze JF, Schanstra JP, Pisoni RL, Robinson BM, Massy ZA. The French Chronic Kidney Disease-Renal Epidemiology and Information Network (CKD-REIN) cohort study: To better understand chronic kidney disease. *Nephrol Ther*. 2016;12 Suppl 1:S49-56
- (90) Burns A. Conservative management of end-stage renal failure: masterly inactivity or benign neglect? *Nephron Clin Pract*. 2003;95(2):c37-9

- (91) Murtagh FE, Murphy E, Shepherd KA, Donohoe P, Edmonds PM. End-of-life care in end-stage renal disease: renal and palliative care. *Br J Nurs*. 2006;15(1):8-11.
- (92) Burns A, Carson R. Maximum conservative management: a worthwhile treatment for elderly patients with renal failure who choose not to undergo dialysis. *J Palliat Med*. 2007;10(6):1245-7
- (93) Davison SN, Levin A, Moss AH, Jha V, Brown EA, Brennan F, Murtagh FE, Naicker S, Germain MJ, O'Donoghue DJ, Morton RL, Obrador GT; Kidney Disease: Improving Global Outcomes. Executive summary of the KDIGO Controversies Conference on Supportive Care in Chronic Kidney Disease: developing a roadmap to improving quality care. *Kidney Int*. 2015;88(3):447-59.
- (94) O'Connor NR, Kumar P. Conservative management of end-stage renal disease without dialysis: a systematic review. *J Palliat Med*. 2012;15(2):228-35.
- (95) <http://www.aihw.gov.au/WorkArea/DownloadAsset.aspx?id=10737419266&libID=10737419265>
(date du dernier accès: 27/02/2017)
- (96) Ozcan H, Yucel A, Avşar UZ, Cankaya E, Yucel N, Gözübüyük H, Eren F, Keles M, Aydınli B. Kidney Transplantation Is Superior to Hemodialysis and Peritoneal Dialysis in Terms of Cognitive Function, Anxiety, and Depression Symptoms in Chronic Kidney Disease. *Transplant Proc*. 2015;47(5):1348-51
- (97) Port FK, Wolfe RA, Mauger EA, Berling DP, Jiang K. Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients. *JAMA*. 1993;270(11):1339.
- (98) Schnuelle P, Lorenz D, Trede M, Van Der Woude FJ. Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9(11):2135
- (99) Kasiske BL, Snyder JJ, Matas AJ, Ellison MD, Gill JS, Kausz AT. Preemptive kidney transplantation: the advantage and the disadvantaged. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:1358.
- (100) Mange KC, Joffe MM, Feldman HI. Effect of the use or nonuse of long-term dialysis on the

subsequent survival of renal transplants from living donors. *N Engl J Med* 2001; 344:726.

(101) Gill JS, Tonelli M, Johnson N, Pereira BJ. Why do preemptive kidney transplant recipients have an allograft survival advantage? *Transplantation* 2004; 78(6):873-9.

(102) Meier-Kriesche HU, Port FK, Ojo AO, Rudich SM, Hanson JA, Cibrik DM, Leichtman AB, Kaplan B. Effect of waiting time on renal transplant outcome. *Kidney Int* 2000; 58(3):1311-7.

(103) Goldfarb-Rumyantzev A, Hurdle JF, Scandling J, Wang Z, Baird B, Barenbaum L, Cheung AK. Duration of end-stage renal disease and kidney transplant outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(1):167-75.

(104) Chalem Y, Ryckelynck JP, Tuppin P, Verger C, Chauvé S, Glotz D; French Collaborative Group. Access to, and outcome of, renal transplantation according to treatment modality of end-stage renal disease in France. *Kidney Int.* 2005;67(6):2448-53.

(105) Molnar MZ, Mehrotra R, Duong U, Bunnapradist S, Lukowsky LR, Krishnan M, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Dialysis modality and outcomes in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7(2):332-41

(106) Vanholder R, Heering P, Loo AV, Biesen WV, Lambert MC, Hesse U, Vennet MV, Grabensee B, Lameire N. Reduced incidence of acute renal graft failure in patients treated with peritoneal dialysis compared with hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 1999;33(5):934-40.

(107) Lobbedez T, Lecouf A, Abbadie O, Ficheux M, Hurault de Ligny B, Ryckelynck JP. Peritoneal dialysis and renal transplantation. *Contrib Nephrol.* 2009;163:250-6.

(108) Rao PS, Schaubel DE, Jia X, Li S, Port FK, Saran R. Survival on dialysis post-kidney transplant failure: results from the Scientific Registry of Transplant Recipients. *Am J Kidney Dis.* 2007;49(2):294-300.

- (109) Chan MR, Oza-Gajera B, Chapla K, Djamali AX, Muth BL, Turk J, Wakeen M, Yevzlin AS, Astor BC. Initial vascular access type in patients with a failed renal transplant. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(7):1225-31.
- (110) Zhang JC, Al-Jaishi A, Perl J, Garg AX, Moist LM. Hemodialysis Arteriovenous Vascular Access Creation After Kidney Transplant Failure. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(4):646-54.
- (111) Badve SV, Hawley CM, McDonald SP, Mudge DW, Rosman JB, Brown FG, Johnson DW; ANZDATA Registry PD Working Committee. Effect of previously failed kidney transplantation on peritoneal dialysis outcomes in the Australian and New Zealand patient populations. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(3):776-83.
- (112) http://www.sfndt.org/sn/PDF/esociete/journal/2003/8/A3_demonephro.pdf (date du dernier accès: 27/02/2017)
- (113) Prévot J, Bayat-Makoei S, Vigneau C. Reasons for first-consultation in nephrology in the health area 5 of Brittany during the year 2014. *Nephrol Ther*. 2017 (in press)
- (114) Zhang X, Han F, He Q, Huang H, Yin X, Ge J, Chen J. Outcomes and risk factors for mortality after transfer from hemodialysis to peritoneal dialysis in uremic patients. *Perit Dial Int*. 2008;28(3):313-4.
- (115) Lobbedez T, Crand A, Le Roy F, Landru I, Quéré C, Ryckelynck JP. Transfer from chronic haemodialysis to peritoneal dialysis. *Nephrol Ther*. 2005;1(1):38-43.
- (116) Onime A, Tzamaloukas AH, Servilla KS, Hartshorne MF. Peritoneal dialysis as salvage renal replacement therapy after complete failure of hemodialysis access in an elderly patient with multiple comorbidities. *Adv Perit Dial*. 2007;23:118-21.
- (117) Watanabe Y, Ohno Y, Inoue T, Takane H, Okada H, Suzuki H. Home hemodialysis and conventional in-center hemodialysis in Japan: a comparison of health-related quality of life. *Hemodial Int*. 2014;18 Suppl 1:S32-8.

- (118) Béchade C, Lobbedez T, Ivarsen P, Povlsen JV. Assisted Peritoneal Dialysis for Older People with End-Stage Renal Disease: The French and Danish Experience. *Perit Dial Int.* 2015;35(6):663-6.
- (119) Nadeau-Fredette AC, Hawley C, Pascoe E, Chan CT, Leblanc M, Clayton PA, Polkinghorne KR, Boudville N, Johnson DW. Predictors of Transfer to Home Hemodialysis after Peritoneal Dialysis Completion. *Perit Dial Int.* 2016;36(5):547-54
- (120) Nadeau-Fredette AC, Hawley CM, Pascoe EM, Chan CT, Clayton PA, Polkinghorne KR, Boudville N, Leblanc M, Johnson DW. An Incident Cohort Study Comparing Survival on Home Hemodialysis and Peritoneal Dialysis (Australia and New Zealand Dialysis and Transplantation Registry). *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(8):1397-407
- (121) Nadeau-Fredette AC, Chan CT, Cho Y, Hawley CM, Pascoe EM, Clayton PA, Polkinghorne KR, Boudville N, Leblanc M, Johnson DW. Outcomes of integrated home dialysis care: a multi-centre, multi-national registry study. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(11):1897-904
- (122)http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-11/synthese_irct_vf.pdf
(date du dernier accès: 27/02/2017)

Annexes

Annexe 1. Accord CCTIRS

	
ministère enseignement supérieur recherche	
DIRECTION GENERALE DE LA RECHERCHE ET DE L'INNOVATION	
Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé	
Dossier n° 12.036bis	
Intitulé de la demande :	Incidence de l'insuffisance rénale chronique terminale traitée par dialyse chez les patients atteints d'un cancer.
Demandeur :	INSERM Laboratoire « Cancers et Préventions » Faculté de Médecine Avenue de la Côte de Nacre 14032 CAEN Cedex
Responsable :	Guy LAUNOY
Dossier reçu le :	26 janvier 2012
Dossier examiné le :	8 mars 2012
Avis du Comité consultatif : Avis favorable	

Fait à Paris, le 14 mars 2012

Le Président du Comité consultatif
Jean-Louis SERRE





Le Vice-Président délégué

Monsieur Guy LAUNOY
DIRECTEUR SCIENTIFIQUE
CANCERS & PRÉVENTIONS - U 1086 INSERM
CHU FACULTÉ DE MÉDECINE
AVENUE COTE DE NACRE
14032 - CAEN CEDEX

Paris, le 31 AOUT 2012

N/Réf. : EGY/FLR/AR126387

Objet : NOTIFICATION D'AUTORISATION

Décision DR-2012-415 autorisant le LABORATOIRE CANCERS & PRÉVENTIONS - U 1086 INSERM à mettre en œuvre un traitement de données ayant pour finalité une étude épidémiologique visant à évaluer l'incidence de l'insuffisance rénale terminale traitée par dialyse chez les patients atteints d'un cancer (Demande d'autorisation n° 912182)

Monsieur le Directeur,

Vous avez saisi notre Commission d'une demande d'autorisation relative à un traitement de données à caractère personnel ayant pour finalité :

ÉTUDE ÉPIDÉMIOLOGIQUE VISANT À ÉVALUER L'INCIDENCE DE L'INSUFFISANCE RÉNALE TERMINALE TRAITÉE PAR DIALYSE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER

Ce traitement relève de la procédure des articles 54 et suivants de la loi du 6 janvier 1978 modifiée.

Les services de notre Commission ont étudié les conditions définies dans le dossier de formalités préalables déposé à l'appui de cette demande et notamment celles relatives à l'exercice effectif des droits des participants à l'étude.

J'ai bien pris acte de votre demande de dérogation à l'obligation d'information des personnes incluses dans le registre compte tenu des circonstances particulières de l'étude qui ne permettent pas de connaître leurs coordonnées ou celle des médecins qui les prennent en charge aujourd'hui. En revanche, une information sera assurée auprès des patients du Réseau Épidémiologie et Information en Néphrologie, par l'intermédiaire des médecins en charge de leur dialyse.

En outre, le caractère particulièrement sensible des données traitées justifie les mesures de sécurité suivantes :

- dans le cas d'une authentification des utilisateurs fondée sur des mots de passe, leur mise en œuvre respectera les préconisations de la CNIL (8 caractères minimum, de types différents, changés régulièrement) ;
- des mesures de chiffrement seront effectivement mises en œuvre pour les espaces de stockage des matériels informatiques mobiles (ordinateur portable, clés USB) et lors des transmissions de données par messagerie électronique.
- Le code d'accès au fichier transporté par clé USB sera transmis de façon séparée.

Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

rue Vivienne CS 30223 75083 PARIS Cedex 02 - Tél: 01 53 73 22 22 - Fax: 01 53 73 22 00 - www.cnil.fr

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

données nécessaires au traitement des courriers et des dossiers de formalités reçus par la CNIL sont enregistrées dans un fichier informatisé réservé à son usage exclusif pour l'accomplissement ses missions. Vous pouvez exercer votre droit d'accès aux données vous concernant et les faire rectifier en vous adressant au correspondant informatique et libertés (CIL) de la CNIL.

Enfin, les données directement identifiantes nécessaires pour effectuer l'appariement des données seront conservées le temps strictement nécessaire pour effectuer cet appariement, dans des conditions de nature à garantir leur confidentialité, puis détruites une fois l'appariement réalisé.

Après avoir examiné les catégories de données traitées et les destinataires, je vous rappelle que conformément au 3^{ème} alinéa de l'article 55, la présentation des résultats du traitement de données ne peut, en aucun cas, permettre l'identification directe ou indirecte des personnes concernées.

En application des articles 15 et 69 de la loi précitée et de la délibération n° 2009-674 du 26 novembre 2009 portant délégation d'attributions de la Commission nationale de l'informatique et des libertés à son président et à son vice-président délégué, j'autorise la mise en œuvre de ce traitement.

Je vous prie, Monsieur le Directeur, d'agréer l'expression de mes salutations distinguées.



Emmanuel de GIVRY

Communications orales dans le cadre de la thèse

« Buttonhole cannulation in a satellite dialysis unit »

Béchade C., Goovaerts T, Jadoul M, Goffin E

Prix Cloës 2016 – Octobre 2016, Bruxelles

« Buttonhole cannulation in a satellite dialysis unit »

Béchade C., Goovaerts T, Jadoul M, Goffin E

Self-care dialysis symposium – Mai 2014, Bruxelles

« Echec précoce chez les patients incidents en dialyse péritonéale »

Béchade C., Launoy G, Lobbedez T.

XIIe symposium RDPLF – Avril 2013, Montvillargenne

Collaborations hors thèse en lien avec la thématique de recherche

1) Dialyse péritonéale assistée

La population de patients ayant une insuffisance rénale chronique terminale ne cesse d'augmenter, principalement via une augmentation des sujets âgés arrivant au stade V de l'IRC. Ces sujets fragiles et comorbides peuvent plus difficilement bénéficier d'un traitement par dialyse à domicile en raison de leur faible autonomie. Certaines barrières au traitement à domicile sont non modifiables. Cependant, un certain nombre d'obstacles peuvent être levés grâce à la mise en place d'une assistance à domicile pour réaliser la dialyse péritonéale. Cette stratégie permet de proposer aux patients âgés une alternative au traitement conservateur ou à l'hémodialyse en centre, souvent mal tolérée au niveau hémodynamique et associée à de longs transports pluri-hebdomadaires, qui sont les deux stratégies accessibles pour les plus fragiles.

En France, des infirmières libérales formées à la dialyse péritonéale peuvent intervenir au domicile du patient pour l'aider à réaliser la dialyse péritonéale continue ambulatoire ou automatisée. Ces prestations sont entièrement remboursées par la Sécurité Sociale. Cette organisation est spécifique à la France. Nous avons rapporté l'expérience française ainsi que les résultats de ce programme sur la survenue d'événement en dialyse péritonéale, comme la péritonite.

- Effect of assistance on peritonitis risk in diabetic patients treated by peritoneal dialysis. Report from the RDPLF. Benabed A, Béchade C, Lobbedez T. Nephrol Dial Transplant. Nephrol Dial Transplant. 2016;31(4):656-62.

- Assisted Peritoneal Dialysis for older people with end stage renal disease: the French and Danish experience. Béchade C, Lobbedez T, Ivarsen P and Povlsen J. Perit Dial Int. 2015;35(6):663-6

2) Effet centre en dialyse péritonéale

Indépendamment des caractéristiques des patients traités, il existe en dialyse péritonéale des particularités du centre de dialyse qui peuvent impacter le devenir du patient dans la technique. Si quelques caractéristiques des centres, telles que la taille et l'expérience du centre, sont connues pour être associées au devenir du patient, il existe une méthodologie de référence pour étudier ce phénomène de l'effet centre. Cette méthodologie est basée sur la distinction de variables définies à l'échelle du patient, comme les caractéristiques du patient, et de variables définies à un niveau supérieur, par exemple celui du centre de traitement. Nous avons exploité cette méthodologie dite de modèle multiniveaux pour essayer de définir les caractéristiques des centres de dialyse péritonéale qui sont associées à une diminution des infections et du transfert précoce en hémodialyse.

- Center characteristics associated with the risk of peritonitis in peritoneal dialysis: a hierarchical modelling approach based on the data of the French Language Peritoneal Dialysis Registry (RDPLF). Béchade C, Guillouët S, Verger C, Ficheux F, Lanot A, Lobbedez T. Nephrol Dial Transplant (in press)

- Estimation of the center effect on early peritoneal dialysis failure: a multilevel modeling approach. Guillouët S, Veniez G, Verger C, Béchade C, Ficheux M, Uteza J, Lobbedez T. Perit Dial Int. 2016;36(5):519-25

Autres publications hors thèse

- Low flux dialysate daily home hemodialysis: A result for the 62 first French and Belgian patients. Benabed A, Henri P, Lobbedez T, Goffin E, Baluta S, Benziane A, Rachi A, van der Pijl JW, Béchade C, Ficheux M. Nephrol Ther. 2017;13(1):18-25
- Efficacy of prophylactic antibiotics at peritoneal catheter insertion when centre effect is taken into account. Data from the catheter section of the RDPLF. Lanot A, Lobbedez T, Béchade C, Verger C, Fabre E, Vernier I. Am J Nephrol. 2016;44(6):419-425.
- Bile salt nephropathy/cholemic nephrosis. Leclerc M, Lanot A, Béchade C, Le Naoures C, Comoz F, Lobbedez T. Nephrol Ther. 2016;12(6):460-462
- French patients on daily hemodialysis: clinical characteristics and treatment trajectories. Pladys A, Bayat S, Kolko A, Béchade C, Couchoud C, Vigneau C; REIN registry. BMC Nephrol. 2016;17(1):107
- Severe cryptococcal-associated neurological immune reconstitution inflammatory syndrome in a renal transplant recipient treated with adalimumab. Deshayes S, Bouvier N, Chatelet V, Hurault de Ligny B, Dargère S, Bonhomme J, Béchade C. Transpl Infect Dis. 2016;18(3):461-465.
- BK virus infections in kidney transplantation. Lanot A, Bouvier N, Chatelet V, Dina J, Béchade C, Ficheux M, Henri P, Lobbedez T, Hurault de Ligny B. Nephrol Ther. 2016;12(2):76-85
- Hemodiafiltration Versus Hemodialysis and Survival in Patients With ESRD: The French Renal Epidemiology and Information Network (REIN) Registry. Mercadal L, Franck JE, Metzger M, Urena Torres P, de Cornelissen F, Edet S, Béchade C, Vigneau C, Drüeke T, Jacquelinet C, Stengel B; REIN Registry. Am J Kidney Dis. 2015;68(2):247-55
- Is peritonitis risk increased in the elderly patients on peritoneal dialysis? Report from the French Language Peritoneal Dialysis Registry (RDPLF). Duquennoy S, Béchade C, Verger C, Ficheux M, Ryckelynck JP, Lobbedez T. Perit Dial Int. 2016 5-6;36(3):291-296.

- PRETAGREF study: Prevalence of tobacco use and factors associated with smoking cessation in kidney transplant recipients. Béchade C, Le Maître B, Lobbedez T, Bouvier N, Hurault de Ligny B, Châtelet V. Nephrol Ther. 2016;12(1):48-55.

- Peritoneal dialysis catheter insertion under TAP block procedure: A pilot study. Hecquet E, Bonamy C, Levesque C, Béchade C, Ficheux M, Lobbedez T. Nephrol Ther. 2015 ;11(3):164-8.

- Hemodialysis in satellite dialysis units: incidence of patient fallback to the in-center dialysis unit. Barthelemy A, Lobbedez T, Béchade C, Henri P, Batho JM, Cardineau E, Jeanson A, Landru I, Lefort F, Potier J, Zagdoun E, Thibon P. J Nephrol. 2015;28(4):485-93

- Who is the physician in charge with the primary care of the dialysis patients? Béchade C, Daireaux G, Henri P, Landru I, Batho JM, Hurault de Ligny B, Lobbedez T. Nephrol Ther. 2014;10(2):106-11