



HAL
open science

Prédiction de la perte du greffon chez les jeunes patients transplantés rénaux

Remi Kabore

► **To cite this version:**

Remi Kabore. Prédiction de la perte du greffon chez les jeunes patients transplantés rénaux. Médecine humaine et pathologie. Université de Bordeaux, 2017. Français. NNT: 2017BORD0702 . tel-01685558

HAL Id: tel-01685558

<https://theses.hal.science/tel-01685558>

Submitted on 16 Jan 2018

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.

THÈSE PRÉSENTÉE
POUR OBTENIR LE GRADE DE

**DOCTEUR DE
L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX**

Ecole Doctorale Sociétés, Politique et Santé Publique (ED SP2)

Mention : Sociétés, Politique, Santé Publique

Spécialité : Santé Publique - Option : Epidémiologie

Par Rémi KABORÉ

**Prédiction de la perte du greffon chez les jeunes
patients transplantés rénaux**

Sous la direction de : Mme. Karen LEFFONDRE

Co-directeur : M. Jérôme HARAMBAT

Présentée et soutenue publiquement

Le 17 Octobre 2017

Membres du jury :

M. Ahmadou ALIOUM	Professeur	Université de Bordeaux	Président
M. Yohann FOUCHER	Maître de conférences	Université de Nantes	Rapporteur
M. Olivier MORANNE	PU-PH	Université de Nîmes	Rapporteur
Mme. Cécile COUCHOUD	Docteur	Agence de la biomédecine (Paris)	Examineur
M. Lionel COUZI	PU-PH	Université de Bordeaux	Examineur
M. Jérôme HARAMBAT	PU-PH	Université de Bordeaux	Directeur de thèse
Mme. Karen LEFFONDRE	Maître de conférences	Université de Bordeaux	Directeur de thèse

Hommage à mon Père KABORÉ. M. Gérard

REMERCIEMENTS

A mes directeurs de thèse,

Je tiens à remercier en premier lieu mes directeurs de thèse. Merci de m'avoir fait confiance et donné la chance depuis mon Master 2. Vous avez su garder le sang-froid durant ces années d'encadrement. Malgré toutes les difficultés et les incertitudes quant à l'aboutissement de ce travail, vous avez su prendre du temps pour m'épauler et me guider à chaque étape. Vous n'avez jamais manqué de temps lorsqu'il s'agissait du travail. J'ai appris de vous une rigueur, une intégrité et une honnêteté scientifique. Je voudrais profiter de l'aboutissement de ce travail pour vous témoigner toute ma gratitude et toute ma reconnaissance pour tout ce que vous m'avez apporté scientifiquement et humainement. J'espère de tout cœur garder le cap, et vous rendre fiers de ma carrière future.

Aux membres du jury,

Tout d'abord je remercie Ahmadou Alioum pour avoir accepté de présider cette soutenance malgré ses multiples occupations. J'adresse mes très sincères remerciements à Yohann Foucher et Olivier Moranne qui ont accepté d'être rapporteurs de ce travail. Merci à également à Cécile Couchoud et à Lionel Couzi pour leur participation au jury comme examinateurs. La qualité des travaux que vous avez réalisés dans le domaine de la néphrologie, l'épidémiologie et les bio-statistiques forcent en nous l'admiration. L'expertise que vous apporterez à ce travail permettra d'améliorer notre document final et de dégager des axes de réflexions pour la suite.

A l'équipe biostatistique

Un grand merci à Pierre Joly pour ses apports et conseils dans le déroulement de mes analyses et aussi pour ses apports lors de mon comité de mi- thèse.

Merci à Loïc Ferrer avec qui j'ai eu l'occasion de discuter et d'apprendre beaucoup sur les modèles conjoints. L'aboutissement de ce travail est aussi lié à ton aide précieux Loïc. Je te souhaite une bonne carrière.

Je témoigne ma gratitude à l'équipe Biostatistique pour m'avoir accueilli et pour avoir accepté de consacrer du temps pour moi et mes collègues doctorants. Vos avis, conseils et encouragements depuis mon stage de master jusqu'à l'aboutissement de cette thèse m'ont permis d'améliorer mes connaissances en Biostatistique. Merci pour cet accompagnement tout au long de cette expérience enrichissante.

A l'équipe pédagogique de l'ISPED

De l'étudiant du Master au doctorant que je suis vous m'avez apporté beaucoup de connaissances et je vous remercie. Merci également pour la confiance que vous m'avez accordé en me permettant d'avoir des charges d'enseignements durant ces trois années de thèse.

A ma famille

Toute ma reconnaissance à ma mère; toutes ces longues années d'études n'auraient pas pu se faire sans ton soutien. A toi seule, tu as su jouer le rôle de père et de mère. Maman, merci pour m'avoir soutenu et encouragé dans mes choix. Merci pour toutes ces bénédictions que tu profères à tout moment à mon égard.

A ma grande sœur Marceline, je ne saurais trouver les mots qu'il faut pour te traduire toute ma reconnaissance. Au-delà de la grande sœur que tu es, tu as toujours été la seconde mère pour nous. Merci pour tout l'accompagner dans mes études.

A mes frères ; Dieudonné merci d'avoir été là à mon écoute et pour tes conseils. Je te souhaite une vie épanouie avec ta petite famille. Emmanuel, petit frère, saches que toutes mes remarques sont dans l'optique de te galvaniser et t'emmener à croire en tes projets. Je te soutiendrai toujours.

A mes amis et collègues

Olivia K. merci pour tout ton soutien que tu m'as apporté depuis le début de cette aventure en France. Je te souhaite plein succès dans ta vie. Nathanaël, plus qu'un ami tu as été depuis le début de cette aventure heureuse. Je ne cesserai d'être reconnaissant pour tous ce que tu m'as et continue de m'apporter. Je sais que tu feras encore de belles choses dans ta carrière. Manou, Aristide, Anselme, Zhens, Hermann, Adolphe, Lassina, Dimitri et tous les autres membres du groupe les frères merci pour votre soutien. Myriam Y « tmtc » rien à dire d'autre ; merci pour tout.

Tsaranazy Anjarasoa (Anji), je ne cesserai de te dire grand merci. Mes « gars » Oumar, Thierry, Jean Noel, Rachid, souleymane, Kader, Elvis, Saïdou et la communauté Burkinabè de Bordeaux merci pour tous les moments difficiles et aussi les moments de joie et d'échange qu'on a eu à passer ensemble. A chacun de vous, je souhaite une carrière bien remplie et pleine réussite.

A mes collègues du Bureau 40, Bachirou, Bernard, Corentin, Camille ; nous avons eu des moments de discussion très instructifs sur nos sujets et sur la vie sociale. Toutes ces discussions m'ont permis de comprendre beaucoup de choses et je vous remercie du fond du cœur.

Aux doctorants de l'ISPED je vous souhaite beaucoup de courage pour la poursuite de vos travaux et des carrières bien remplies.

Cette thèse a été réalisée au sein de l'équipe Biostatistique de l'INSERM U1219 et dans l'environnement de l'Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de développement (ISPED) à l'Université de Bordeaux.

Elle a été intégralement financée par une bourse du Ministère de l'enseignement supérieur de la recherche et de l'innovation de France après admission au concours doctoral 2014. Le tout premier travail de thèse a été partiellement financé par le Centre d'Investigation Clinique en Epidémiologie clinique de Bordeaux (CIC-1401-EC)

Valorisation scientifique de la thèse

Publications

1. **Kaboré R**, Couchoud C, Macher MA, Salomon R, Ranchin B, Lahoche A, Roussey-Kesler G, Garaix F, Decramer S, Pietrement C, Lassalle M, Baudouin V, Cochat P, Niaudet P, Joly P, Leffondré K, Harambat J. Age dependent risk of graft failure in young kidney transplant recipients. *Transplantation* 2017; 101:1327-1335
2. **Kaboré R**, Haller M, Harambat J, Heinze G, Leffondré K. Risk prediction models for graft failure in kidney transplantation: A systematic review. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2017; 32:ii68-ii76
3. **Kaboré R**, et al. Dynamic prediction models for graft failure in pediatric kidney transplantation (en préparation)

Communications orales

1. **Kaboré R**, Leffondré K, Macher MA, Salomon R, Ranchin B, Lahoche A, Roussey-Kesler G, Garaix F, Decramer S, Lassalle M, Couchoud C, Harambat J, et le Registre REIN. Association entre âge courant et risque de perte du greffon chez les jeunes transplantés rénaux en France. Congrès annuel de la Société de néphrologie pédiatrique, Rennes, France, November 27-29, 2014.
2. **Kaboré R**, Harambat J, Couchoud C, Leffondré K. Adolescence et perte du greffon chez les jeunes transplantés rénaux en France. 9^{ième} Conférence Francophone d'Épidémiologie Clinique (EPICLIN), Montpellier, France, May 20-22, 2015. *Revue d'épidémiologie et de santé publique* 2015; 63:S43-44
3. **Kaboré R**, Harambat J, Couchoud C, Leffondré K. Adolescence et perte du greffon chez les jeunes transplantés rénaux en France. 3rd International Seminar on Renal Epidemiology, Paris, 15-16 Septembre 2016

Communications affichées

1. **Kaboré R**, Leffondré K, Macher MA, Salomon R, Ranchi B, Lahoche A, Roussey-Kesler G, Garaix F, Decramer S, Lasalle M, Couchoud C, Harambat J. Age dependent risk of graft failure in young kidney transplant recipients. The 47th Annual Scientific Meeting of the European Society for Paediatric Nephrology, Porto, Portugal, September 18-20, 2014. *Pediatric Nephrology* 2014; 29:1781.
2. **Kaboré R**, Leffondré K, Macher MA, Salomon R, Ranchi B, Lahoche A, Roussey-Kesler G, Garaix F, Decramer S, Lasalle M, Couchoud C, Harambat J. Age dependent risk of graft failure in young kidney transplant recipients. The 52th ERA - EDTA Congress, London, United Kingdom, May 28-31, 2015. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2015; 30: iii351 (**Best Abstracts presented by Young Authors**)
3. **Kaboré R**, Haller MC, Harambat J, Heinze G, Leffondré K. Risk prediction models for graft failure in kidney transplantation: a systematic review. 3rd International Seminar on Renal Epidemiology, Paris, 15-16 Septembre 2016.

Autres travaux réalisés pendant la période de thèse

Publications

1. **Kaboré R**, Meda IB, Kouliadiati J-LE, Millogo T, Kouanda S. Factors associated with very early neonatal mortality in Burkina Faso: A matched case–control study. *Int J Gynecol Obstet.* 2016; 135

Communications

1. Queruel V, **Kaboré R**, Guillaume A, Moreau K, Leffondré K, Couzi L, Merville P, Quinart A, Rogier J, Tauzin-Fin P, Ferriere JM, Bernhard JC. Is patient's BMI a determinant of morbidity in renal transplantation? The 2015 Annual Meeting of the American Urological Association, Orlando, Florida, May 16-21, 2015. *The Journal of Urology* 2015; 193:e1073
2. Queruel V, **Kaboré R**, Guillaume A, Moreau K, Leffondre K, Couzi L, Quinart A, Rogier J, Tauzin-fin P, Merville P, Robert G, Pasticier G, Bensadoun H, Ferrière JM, Bernhard JC. Quelle valeur accorder à l'IMC dans l'évaluation de la morbidité périopératoire de la transplantation rénale ? 109^{ième} Congrès Français d'Urologie, Paris, France, November 18-21, 2015. *Progrès en Urologie* 2015; 25:764-765
3. Guillaume A, **Kaboré R**, Queruel V, Moreau K, Couzi L, Pasticier G, Capon G, Leffondré K, Mervielle P, Bensadoun H, Rober G, Ferrière JM, Bernhard JC. Evaluation des facteurs de risque de transplantectomie précoce en transplantation rénale. 110^{ième} Congrès Français d'Urologie, Paris, France, November 16-19, 2016. *Progrès en Urologie* 2016 ; 26:711.

Activités d'enseignements pendant la thèse (Université de Bordeaux)

Année	Durée	Composante	Niveau	Unités d'enseignement
2016 - 2017	64,5 HETD	ISPED	Master 2 Santé travail et environnement	UE Nuisance - Bases avancées en épidémiologie environnementale (12 HETD)
		ISPED	Master 1 Santé publique	EPI101 - Approche quantitative en santé publique (6 HETD) STA102 - Méthodes de régression (14 HETD) STG201 - Stage d'insertion professionnelle (6 HETD) STG101 - Projet tutoré en Santé Publique (2 HETD)
		ISPED UF Mathématiques et interactions	Master 2 Santé internationale Licence 2 MIASHS	STA115 - Gestion et analyse de données d'enquêtes (12 HETD) 4TMH405EX - Introduction à l'épidémiologie (12,5 HETD)
2015 - 2016	74 HETD	ISPED	Master 1 Santé publique	PSP101 - Connaissance du champ de la santé publique (3 HETD) INF105 - Principes en statistique et bases de données (3 HETD) EPI101 - Principes de l'épidémiologie (6 HETD) PSP103 - Techniques d'enquête en santé publique (3 HETD) STG201 - Stage d'insertion professionnelle (9 HETD) STG101 - Projet tutoré en Santé Publique (3 HETD)
		ISPED	Master 2 Epidémiologie	STA201 - Analyse de données épidémiologiques (6 HETD) PSP202 - Elaboration d'un projet de recherche (3,5 HETD) STG301 - Mise en œuvre d'un projet de recherche (1,5 HETD)
		ISPED ISPED UF Mathématiques et interactions	Master 2 Santé Internationale Master 2 Informatique médicale Licence 2 MIASHS	STA115 - Gestion et analyse de données en survie (12 HETD) EPI103 - Traitement des données épidémiologiques (9 HETD) 4TMH405EX - Introduction à l'épidémiologie (15 HETD)
2014 - 2015	64 HETD	ISPED	Master 1 Santé publique	EPI101 - Principes de l'épidémiologie (9 HETD) STG201 - Stage d'insertion professionnelle (30 HETD) STG101 - Projet tutoré en Santé Publique (12,5 HETD)
		UF Mathématiques et interactions	Licence 2 MIASHS	4TMH405EX - Introduction à l'épidémiologie (12,5 HETD)

HTED, nombre d'heures équivalent TD ; MIASHS, Mathématiques et informatique appliquées aux sciences humaines et sociales

Encadrement d'étudiant

Année	Nom de l'étudiant	Niveau	Projet de recherche	Encadrants
2016	Mérodie Clavreul	Master 1 Santé Publique ISPED	Comparaison de l'intervalle de confiance obtenu par bootstrap de l'estimation du risque de perte du greffon	Co-encadrement avec Karen Leffondré et Pierre Joly

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	ix
LISTE DES FIGURES	x
LISTE DES TABLEAUX	x
INTRODUCTION	1
Contexte	1
Problématique	2
Objectifs de la thèse	3
Plan de la thèse.....	3
CHAPITRE I	5
CONTEXTE EPIDEMIOLOGIQUE	5
I.1. Le Rein	6
I.1.1. Structure anatomique du rein	6
I.1.2. Fonction rénale	7
I.1.3. Evaluation de la filtration.....	7
I.2. Classification de la maladie rénale chronique	10
I.3. Prise en charge de l'IRT	12
I.4. Transplantation rénale	13
I.4.1. Épidémiologie	13
I.4.2. Le système de répartition des organes en France	13
I.4.3. Évolution de la fonction rénale chez les transplantés rénaux	14
I.4.4. L'échec de la transplantation.....	15
I.5. Particularité des jeunes patients transplantés rénaux	17
I.6. Données utilisées et population d'étude.....	18
CHAPITRE II	20
AGE ET PERTE DU GREFFON	20
II.1. Justification et objectifs de l'étude.....	20
II.2. Analyse des données de survie.....	22
II.2.1. La censure et la troncature	22
II.2.2. Fonctions usuelles.....	23
II.2.3. Modèles de régression.....	24
II.2.4. Gestion des risques compétitifs.....	26
II.3. Article 1 (publié dans Transplantation 2017)	27
II.4. Analyse complémentaire	37
II.4.1. Impact de l'ajustement sur l'âge à la transplantation et le délai depuis la transplantation	37
II.4.2. Méthode d'estimation de l'intervalle de confiance.....	39
II.5. Discussion complémentaire à celle de l'Article 1	41
II.6. Contribution personnelle et valorisation de ce travail	42
CHAPITRE III	44
LES MODELES PRONOSTIQUES DE LA PERTE DU GREFFON	44
III.1. Justification et objectifs.....	44
III.2. Article 2 (publié dans Nephrology Dialysis Transplantation 2017).....	45
III.3. Conclusion	55
III.4. Contribution personnelle et valorisation scientifique	55
CHAPITRE IV	56
MODELES DYNAMIQUES DE LA PERTE DU GREFFON	56
IV.1. Justification, objectifs, et définition de l'évènement à prédire	56
IV.2. Les modèles pronostiques	57
IV.2.1. Concept de prédiction, choix du temps d'origine et des temps landmark	57
IV.2.2. Modèle de prédiction dynamique en présence de marqueurs longitudinaux	59
IV.2.3. Modèle conjoint.....	61
IV.2.4. Évaluation des capacités prédictives des modèles de prédiction.....	66
IV.2.5. Validation interne et externe.....	68
IV.3. Article 3 (en préparation)	69

IV.4.	Discussion complémentaire à celle de l'Article 3	92
IV.5.	Contribution personnelle et valorisation de ce travail	92
CHAPITRE V	93
DISCUSSION	93
V.1.	Synthèse de nos résultats	93
V.2.	Forces et limites.....	95
V.2.1.	Sources de biais potentiels	95
V.2.2.	Evènement d'intérêt	98
V.2.3.	Notre modèle de prédiction	98
V.3.	Intérêt des outils prédictifs en néphrologie	99
V.3.1.	Opinion en faveur des outils de prédiction.....	100
V.3.2.	Opinion contre les outils de prédictions	100
V.4.	Perspectives.....	102
BIBLIOGRAPHIE	104
ANNEXES	111
	Matériel supplémentaire de l'article 2	111
	Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD) checklists	124

LISTE DES ABREVIATIONS

ABM : Agence de la Biomédecine

ANAES : Agence Nationale d'Évaluation en Santé

AUC : Area Under the Concentration Curve (aire sous la courbe)

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CKD-EPI : Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

CMV : Cytomegalovirus

DFG : Débit de filtration glomérulaire

DFGe : Débit de filtration glomérulaire estimé

DFGm : Débit de filtration glomérulaire mesuré

DGF: Delayed graft function

EBV: Epstein - Barr virus

EPOCE: Expected Prognostic Observed Cross-Entropy

HAS : Haute Autorité de Santé

HLA : Human Leukocyte Antigen

HTA : Hypertension artérielle

HR : Hazard Ratio (Rapport de risques).

IDI : Integrated Discrimination Improvement

IMC : Indice de masse corporelle

IPCW: Inverse Probability of Censoring Weighting

IRC : Insuffisance rénale chronique

IRCT : Insuffisance rénale chronique terminale

IRT : Insuffisance rénale terminale

IRTT : Insuffisance rénale terminale traitée

K/DOQI: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

MNAR: Missing Not At Random

NRI: Net Reclassification Index

PRA: Panel Reactive Antibody

REIN : Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie

ROC: Receiver Operating Characteristic

RRT: Renal replacement therapy (traitement de suppléance)

FIGURES ET TABLEAUX

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Anatomie descriptive du rein (Institut National Du Cancer 2017)	6
Figure 2 : Illustration de la colinéarité entre âge à la transplantation, délai depuis la transplantation, et âge courant.....	25
Figure 3 : Risque instantané d'échec de greffe en fonction de l'âge courant, brut (en rouge) et ajusté sur l'âge à la transplantation et le délai depuis la transplantation (en bleu), chez les jeunes transplantés rénaux en France. Données des registres REIN et CRISTAL 1993-2013.	38
Figure 4 : Nombre de transplantation rénale chez les jeunes en France selon l'âge à la transplantation entre le 01/01/1993 et le 31/12/2012. Données des registres REIN et CRISTAL.	38
Figure 5 : Risque instantané de la perte du greffon chez les jeunes transplantés rénaux en France en fonction de l'âge courant, ajusté sur l'âge à la transplantation et le délai depuis la transplantation. Intervalles de confiance estimés par bootstrap sur les sujets (en rouge) ou sur les paramètres (en bleu). Résultats avec 500 répétitions. Données des registres REIN et CRISTAL 1993-2013.	40
Figure 6 : Représentation graphique du concept de prédiction statique dans les 5 ans suivant le jour J90 après la transplantation, où seule l'information disponible à J90 est utilisée pour le modèle de prédiction. Les étoiles rouges représentant les temps de mesures d'un marqueur longitudinal tel que par exemple le DFG	58
Figure 7 : Représentation graphique du concept de prédiction dynamique avec plusieurs temps landmark (s_0 , s_1 , s_2 , s_3) et un seul temps d'horizon t . Les étoiles rouges représentent les mesures d'un marqueur longitudinal (ex : le DFGe) observées jusqu'au temps landmark.	58
Figure 8 : Illustration graphique de la prédiction dynamique pour un patient fictif. Sur la partie gauche est illustrée la trajectoire observée du DFG estimé jusqu'au temps de visite où la prédiction est réalisée (temps landmark $s = 3$ ans après la transplantation), et sur la partie droite est illustrée la probabilité de survivre avec un greffon fonctionnel après ce temps de visite. A sa visite à 3 ans post-transplantation, ce patient a donc une probabilité de survie avec un greffon fonctionnel de 80% à un temps d'horizon de 5 ans (soit à 8 ans après la transplantation), étant donné sa trajectoire de DFG observée jusqu'à cette visite à 3 ans.	60

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Classification de la maladie rénale chronique selon les recommandations 2002 de l'Agence Nationale d'Accréditation (ANAES).	11
Tableau 2 : Classification de la maladie rénale chronique selon les recommandations de la National Kidney Foundation (K/DOQI)	11
Tableau 3 : Classification de la maladie rénale chronique selon les recommandations Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO).....	12
Tableau 4 : Temps de calcul de l'intervalle de confiance du risque instantané de la perte du greffon	41

Contexte

La prévalence des maladies chroniques est en expansion dans le monde. Selon l'OMS, elles sont la première cause de mortalité dans le monde et leur part de mortalité avant 60 ans est estimée à environ 63% (World Health Organization 2011). La maladie rénale chronique (MRC) touche l'ensemble des pays du monde, développés et en voie de développement, et on estime qu'environ 10% des adultes de plus de 20 ans (soit 497 millions de personnes) dans le monde sont touchés par cette maladie (Mills et al. 2015). Les causes classiques de cette maladie chronique sont les affections inflammatoires des reins, les infections et les malformations urinaires, et les maladies génétiques comme la polykystose rénale. Dans tous les pays, le diabète et l'hypertension artérielle sont devenues les causes les plus fréquentes de MRC. Elle a une évolution longtemps silencieuse et la première conséquence est la perte progressive et irréversible de la fonction rénale jusqu'à un stade terminal. La qualité de la prise en charge nécessite une meilleure connaissance de cette évolution de la MRC, des facteurs explicatifs de son évolution et la possibilité de prédire précocement les événements graves. La dialyse ou la greffe rénale sont les deux traitements de suppléance rénale permettant de sauver la vie du malade au stade terminal. De nombreux progrès ont été observés au cours des dernières décennies dans la prise en charge des patients souffrant de la MRC au stade terminal, tant au niveau de la dialyse qu'au niveau de la transplantation rénale. La transplantation rénale reste le meilleur traitement de l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) à ce jour. Elle représente également la meilleure stratégie médicale en termes d'économie de la santé. La situation idéale serait donc de pouvoir transplanter tous les patients souffrants d'une IRCT. Cependant, face à la pénurie grandissante de greffon et aux disparités d'accès à l'inscription sur la liste d'attente de greffe (liées à l'âge, à la présence de comorbidités, ou encore à la région ou au pays de résidence), une utilisation rationnelle des greffons s'impose pour les patients transplantés. Cependant, la durée de vie des greffons des patients transplantés rénaux est limitée. Environ la moitié des patients transplantés du rein, perdent leur greffon dans les 13 années qui suivent la greffe. Ce constat est souvent plus alarmant chez les adolescents et les adultes jeunes qui sont les patients ayant le plus fort taux d'échec de greffe tous âges confondus. La qualité de la prise en charge passe par un suivi régulier des patients transplantés mais aussi par l'anticipation des gestes diagnostiques et thérapeutiques afin de préserver au mieux la durée de vie du greffon. Le suivi des patients transplantés peut comporter plusieurs examens plus ou moins invasifs. La biopsie rénale constitue à ce jour l'examen de choix pour évaluer l'état fonctionnel du greffon. Malheureusement, cet examen constitue une procédure relativement coûteuse, invasive et ne peut pas être réalisée de

façon très rapprochée. Par conséquent, la découverte d'éléments suggérant un risque de perte du greffon est parfois tardive, et ne permet pas toujours au médecin de réorienter à temps la prise en charge et de modifier le pronostic de la greffe. L'étude des marqueurs biologiques collectés de façon répétée au cours du suivi semble être la meilleure alternative pour pallier aux contraintes de la biopsie. Ces marqueurs sont non invasifs et reflètent de façon plus ou moins précise la fonction rénale.

La prédiction précoce des évènements est importante pour orienter la prise en charge du patient, et permet d'anticiper, de retarder ou au mieux d'éviter la survenue d'évènements graves. Cependant, il est souvent difficile pour le médecin de prendre une décision objective sur la base de son expérience et de ses connaissances d'où l'intérêt de proposer des outils statistiques d'aide à la décision clinique. Les outils pronostiques ont fait l'objet de nombreux développements dans le domaine de la MRC et de la transplantation au cours des dix dernières années. Les qualités prédictives de ces modèles sont les premiers critères d'appréciation de la qualité de ses outils justifiant ainsi leur utilisation dans la pratique clinique. La majeure partie des scores proposés est développée à partir de prédicteurs invariables dans le temps. Or l'évolution de la maladie est très souvent lente et nécessite un suivi à travers des données répétées comme par exemple la créatininémie ou le débit de filtration glomérulaire (DFG). L'utilisation de ce type d'information longitudinale dans le développement d'un modèle de prédiction permet de mettre à jour le pronostic à chaque visite avec le médecin clinicien. Le pronostic actualisé pourrait permettre au médecin d'adapter la prise en charge du patient de façon individualisée. En effet, le profil évolutif des patients diffère d'un patient à un autre. Ainsi un patient ayant une évolution stable ou un faible risque de présenter un évènement grave verra son suivi et sa prise en charge maintenue ou espacée, tandis qu'un patient ayant une augmentation du risque d'évènement grave au cours de l'évolution verra son suivi et son traitement renforcés. On parle ainsi de médecine personnalisée. La prise en charge de l'IRCT chez les jeunes bénéficie d'une attention particulière au sein des politiques françaises. En effet, depuis 2005, la France a adopté une politique de répartition des organes en faveur des enfants de moins de 18 ans basée sur la recherche d'un équilibre entre l'équité et l'efficacité (Anglicheau et al. 2006).

Problématique

L'impact de la MRC et en particulier de l'IRCT chez les patients pédiatriques est majeur en termes de développement physique, psychologique et social. La transplantation rénale est le traitement de choix chez les jeunes patients au stade terminal de la MRC. Des études réalisées chez ces patients ont montré outre une amélioration de la qualité de vie, une meilleure survie par rapport aux patients en attente de greffe, qui sont le plus souvent dialysés (Gillen et al. 2008). En France, ces patients bénéficient d'une politique d'attribution des greffons favorable. Devant l'intérêt de réaliser la transplantation en première intention, le coût onéreux de la prise en charge en dialyse et surtout à la difficulté

grandissante d'obtention de greffons, il est primordial de veiller à un usage optimal des greffons chez les enfants et jeunes adultes qui en bénéficient. Pour cela, il est nous est apparu important d'identifier la période la plus à risque de perte du greffon dans cette population, et de proposer un outil pronostique dynamique de la perte du greffon chez les jeunes patients transplantés du rein. Avant de construire le modèle dynamique, il est également important d'établir un état des lieux des outils pronostiques de la perte du greffon rénal déjà proposés dans la littérature, tout âge confondu, afin d'identifier les facteurs prédictifs potentiels, et évaluer l'intérêt de développer un tel modèle dynamique pour les jeunes transplantés rénaux.

Objectifs de la thèse

Les objectifs de cette thèse étaient donc de :

1. Identifier la période d'âge à plus haut risque de perte du greffon chez les jeunes transplantés rénaux (article 1 publié)
2. Réaliser une revue systématique des outils pronostiques existants pour prédire la perte du greffon rénal dans la population des transplantés rénaux de tous âges (article 2 publié)
3. Proposer un nouveau modèle de prédiction dynamique de perte du greffon pour les jeunes transplantés rénaux (article 3 en préparation).

Plan de la thèse

Dans le Chapitre 1, nous présentons le contexte épidémiologique et clinique de la maladie rénale chronique, dans la population générale et chez les jeunes en particulier. En fin de chapitre, nous présentons brièvement les registres français de traitement de suppléance rénale dont nous avons utilisés les données pour répondre aux Objectifs 1 et 3.

Dans le Chapitre 2, nous répondons à l'Objectif 1 concernant l'association entre l'âge courant et la perte du greffon rénal.

Dans le Chapitre 3, nous répondons à l'Objectif 2 concernant les modèles pronostiques proposés dans la littérature pour prédire la perte du greffon rénal.

Dans le Chapitre 4, nous répondons à l'Objectif 3 en proposant un modèle de prédiction dynamique pour les jeunes transplantés rénaux.

Pour les Chapitres 2 à 4, nous présentons d'abord brièvement le contexte et la justification de l'étude, un état de l'art succinct des méthodes utilisées, l'article publié ou en préparation, puis une brève discussion spécifique.

Nous terminerons ce document par une discussion générale des différents travaux réalisés et évoquerons quelques perspectives.

CONTEXTE EPIDEMIOLOGIQUE

Sommaire

I.1.	Le Rein.....	6
I.1.1.	Structure anatomique du rein	6
I.1.2.	Fonction rénale.....	7
I.1.3.	Evaluation de la filtration.....	7
I.2.	Classification de la maladie rénale chronique.....	10
I.3.	Prise en charge de l'IRT	12
I.4.	Transplantation rénale.....	13
I.4.1.	Épidémiologie.....	13
I.4.2.	Le système de répartition des organes en France	13
I.4.3.	Évolution de la fonction rénale chez les transplantés rénaux.....	14
I.4.4.	L'échec de la transplantation	15
I.5.	Particularité des jeunes patients transplantés.....	17
I.6.	Données utilisées et population d'étude	18

La maladie rénale chronique (MRC) est un syndrome marqué par une altération plus ou moins grave et irréversible de la fonction des reins. C'est une maladie à évolution lente classée en plusieurs stades de sévérité croissante (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé 2002; National Kidney Foundation 2002). Les pays industrialisés sont les plus touchés par la MRC du fait du mode de vie sédentaire, des habitudes alimentaires et du vieillissement de la population, qui ont considérablement influencé l'incidence de la MRC. On estime que 5 à 10% de la population générale des pays industrialisés est touchée (Brück et al. 2016). Très peu de données épidémiologiques sont disponibles pour en évaluer l'ampleur dans les pays en voie de développement, mais on estime que le nombre de personnes atteintes de MRC est rapidement croissant à cause de l'émergence des pathologies comme le diabète et l'hypertension artérielle et les maladies vasculaires, qui sont de loin les premières maladies rénales initiales chez les adultes en IRTT (22% et 26% respectivement en France). Aussi, les glomérulonéphrites (12%), les néphropathies héréditaires (5%), et les néphropathies interstitielles (4%) sont des causes classiques d'IRCT. Environ 16% des insuffisances rénales sont de cause indéterminée au moment du démarrage du traitement de suppléance rénale (Agence de la biomédecine 2015). Il s'agit principalement d'une maladie de l'adulte de plus de 60 ans, mais les sujets jeunes ne sont pas épargnés du fait des anomalies congénitales du rein et des voies urinaires (uropathies malformatives et hypodysplasies), des glomérulopathies acquises, et des maladies génétiques qui sont les principales causes de MRC dans cette tranche d'âge (Agence de la biomédecine 2015). En 2015, près de 600 millions de personnes adultes, soit 1 adulte sur 10, souffrait d'une affection rénale dans le monde (Journée Mondiale du rein 2015). La maladie rénale chronique fait partie des maladies chroniques non transmissibles. Celles-ci sont responsables de près de deux tiers des décès,

et constitue la première cause de mortalité précoce chez les moins de 60 ans. En France, deux à trois millions de personnes souffriraient de MRC. Le nombre de patients en IRCT est d'environ 82000 fin 2015 et cette prévalence tend à augmenter de 2-3% par an selon le rapport annuel de l'Agence de biomédecine (Agence de la biomédecine 2015). L'incidence de l'IRT traitée est globalement stable depuis plusieurs années, après une longue période de constante augmentation. On estime l'incidence globale standardisée en 2015 de l'IRT à 166 patients par million d'habitants en France (Agence de la biomédecine 2015).

I.1. Le Rein

I.1.1. Structure anatomique du rein

Le rein est un organe pair situé de chaque côté de la partie postérieure de l'abdomen. Il est composé d'un système permettant la production de l'urine et de conduits permettant de l'éliminer. On compte environ un million d'unités productrices d'urine, appelées les néphrons. Chaque néphron est constitué, d'un système de filtration assuré par le glomérule et un système de collecte assuré par les tubules.

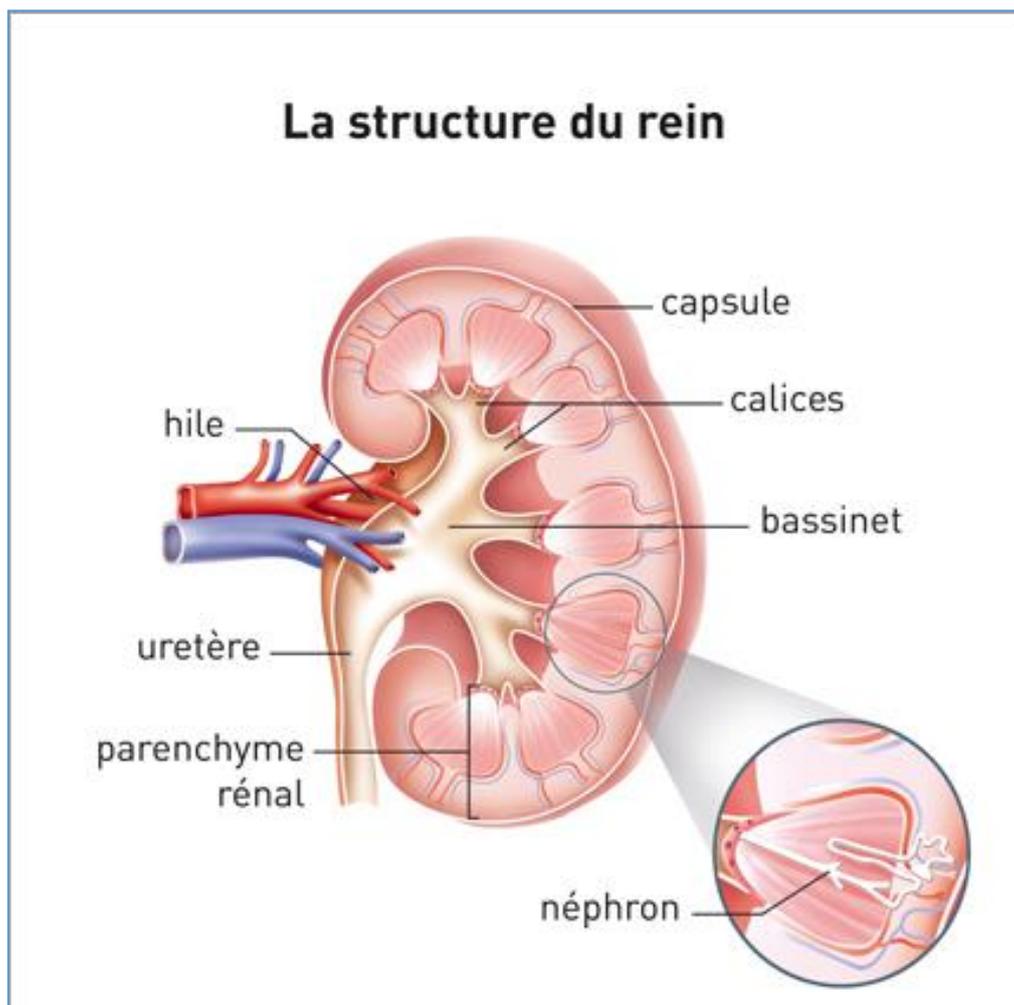


Figure 1 : Anatomie descriptive du rein (Institut National Du Cancer 2017)

I.1.2. Fonction rénale

Le rein assure plusieurs fonctions essentielles pour l'organisme. Trois grandes fonctions sont attribuables au rein. D'une part, il exerce une fonction d'épuration des déchets endogènes et exogènes de l'organisme à travers une filtration et une réabsorption. D'autre part il a un rôle de maintien de l'équilibre en eau et en électrolytes dans l'organisme. Et enfin le rein a un rôle endocrinien.

➤ *Fonction de filtration*

Cette fonction est assurée par le glomérule. Elle permet de filtrer le sang afin de former l'urine primitive. Cette action est passive et repose sur la différence de la pression entre les artérioles et le glomérule. Ainsi, les molécules de petits poids moléculaire telles que l'eau et les électrolytes passent librement tandis que les particules de plus de 70 kilo-daltons (kDa) ne peuvent pas traverser la barrière glomérulaire. Cette fonction permet d'empêcher le passage de l'albumine. Par conséquent l'albuminurie (présence d'albumine dans les urines) est un signe de dysfonctionnement rénal. La créatinine est aussi filtrée à ce niveau.

➤ *Fonction de réabsorption*

Il s'agit d'une fonction réalisée à la suite de la filtration. Elle est réalisée au niveau des tubules permettant de réguler la perte des certains constituants tels que l'eau, les électrolytes, le glucose et l'urée afin de maintenir l'homéostasie. L'urine définitive est ensuite produite après cette réabsorption.

➤ *Fonction de sécrétion*

Les reins produisent également des hormones qui contribuent à réguler la pression artérielle, à produire des globules rouges et à maîtriser le métabolisme phospho-calcique dans l'organisme. Les principales hormones produites sont : la rénine, indispensable à la régulation de la pression artérielle, l'érythropoïétine qui permet la production des globules rouges en intervenant sur la moelle osseuse, le calcitriol, qui permet l'absorption du calcium par l'intestin et sa fixation dans les os.

I.1.3. Evaluation de la filtration

Le fonctionnement du rein peut être évalué à travers les dosages dans les urines de la protéinurie (fonction de filtration), ou à travers des dosages dans le sang de la créatinémie (fonction de filtration), de l'anémie (fonction de sécrétion) et des électrolytes (fonction de réabsorption). Cependant, dans la pratique courante, le fonctionnement du rein est évalué à travers sa capacité à filtrer et éliminer les déchets de l'organisme, estimée par la mesure de la créatininémie (concentration plasmatique de créatinine). La créatinine est un déchet issu de la dégradation de la créatine, qui est stockée dans les muscles et joue un rôle dans la production d'énergie. Elle est un marqueur endogène exprimée en $\mu\text{mol/L}$ ou en mg/dL ($1 \mu\text{mol/L} = 0.0113 \text{ mg/dL}$). Son élimination est exclusivement rénale. Son

élévation anormale dans le sang traduit une diminution de la fonction rénale. La mesure de la créatininémie dépend de plusieurs facteurs tels que le poids, la masse musculaire, le sexe, l'âge, l'ethnie ou encore la prise de certains médicaments. Cela rend sa mesure imparfaite. (Hernández et al. 2008; Inker et al. 2013; Levey et al. 2014; Perrone et al. 1992). L'évaluation du débit de filtration glomérulaire (DFG) est un meilleur reflet de la fonction rénale. Cette évaluation peut se faire grâce à la mesure de la clairance de la créatinine ou à l'utilisation de marqueurs exogènes tels que l'inuline ou des traceurs radioactifs ($^{99m}\text{Tc-DTPA}$, ^{125}I -iothalamate (Naicker 2012; Stevens et al. 2006). La fonction rénale est proportionnelle à la taille du rein qui elle-même est proportionnelle à la surface corporelle de l'individu (Levey et al. 2014; National Kidney Disease Education Program (NKDEP) 2017). De ce fait, il est recommandé d'indexer sa mesure à la surface corporelle (Haute Autorité de Santé 2013). Ainsi le DFG s'exprime en ml/min ou en ml/min/1,73 m². Dans la pratique, l'évaluation du débit de filtration glomérulaire mesuré (DFGm) est coûteuse et nécessite une logistique importante. Elle ne peut être réalisée en routine (Hallan et al. 2013). Pour pallier à cette difficulté, de nombreux travaux ont proposé une estimation du DFG (DFGe) à partir de la créatininémie et des mesures anthropométriques de l'individu (Shaffi et al. 2014; White et al. 2010; Pottel et al. 2012; Hoste et al. 2014). La plupart des formules proposées sont implémentées sur des supports informatiques, facilitant leur utilisation. Jusqu'aux années 2000, la formule de Cockcroft-Gault (Cockcroft et al. 1976) était unanimement utilisée. Développée chez un faible nombre de patients non malades rénaux, cette formule a été largement critiquée. D'une part, la mesure de référence est la clairance de la créatinine qui est désormais bien connue comme étant biaisée pour estimer le DFGm (Levey et al. 2014). D'autre part, aucune femme n'a été incluse dans cette étude, le coefficient correspondant au sexe a été défini de manière arbitraire, considérant leur masse musculaire en moyenne plus faible de 15% par rapport aux hommes. Quelques formules de DFGe disponibles sont détaillées ci-dessous :

- **Cockcroft-Gault (1976)**

$$DFGe \text{ (ml/min)} = \frac{(140 - \text{âge}) * \text{poids}}{72 * (\text{créatininémie} * 0.0113)} * 0.85 \text{ pour les femmes}$$

- **Nankivell (1995) :**

$$DFGe \text{ (ml/min)} = \frac{6.7}{\text{créatininémie} * 0.0113 * 0.0884} + 0.25 * \text{poids} - 0.5 * \text{urée} * 2.8 - \frac{100}{\text{taille}^2} + 35 \text{ (ou +025 pour les femmes)}$$

- **MDRD7 (version complète, 1999) :**

$$DFGe \text{ (ml/min/173m}^2\text{)} = 170 * (\text{créatininémie} * 0.0113)^{-0.999} * \text{âge}^{-0.176} * \text{urée}^{-0.170} * \text{albumine}^{0.318} * 0.742 \text{ pour les femmes} * 1.18 \text{ pour les noirs}$$

- **MDRD4 (version abrégée, 2000) :**

$DFGe$ (ml/min/173m²) = 186 * (créatininémie * 0.0113)^{-1.154} * âge^{-0.203} * 0.742 pour les femmes * 1.212 pour les noirs

- **MDRD4 (réexprimé pour des valeurs standardisées de créatininémie, 2007) :**

$DFGe$ (ml/min/173m²) = 175 * (créatininémie * 0.0113)^{-1.154} * âge^{-0.203} * 0.742 pour les femmes * 1.212 pour les noirs

- **CKD-EPI (2009) :**

$DFGe$ (ml/min/173m²) = 141 * min($\frac{(créatininémie * 0.0113)}{k}$, 1)^α * max($\frac{(créatininémie * 0.0113)}{k}$, 1)^{-1.209} * 0.993^{age} * 1.018 pour les femmes * 1.159 pour les noirs
 $k = 0.7$ et $\alpha = -0.329$ pour les femmes ; $k = 0.9$ et $\alpha = -0.411$ pour les hommes

Unités : âge en années, poids en kg, créatininémie en μmol/L, urée en mg/dL, albumine en g/dL

Ces formules sont adaptées à l'estimation du DFG chez les adultes et ne sont donc pas applicables aux patients pédiatriques avec MRC. Parmi elles, seule la formule de Nankivell a été développée chez des patients transplantés. D'autres formules spécifiques à la population pédiatrique ont été proposées et évaluées. Il s'agit de la formule de :

- **La formule de Schwartz** (Schwartz et al. 1976)

k=	29 chez le nouveau – né prématuré
	40 chez le nouveau – né à terme et avant l'âge de 1 an
	49 pour les enfants de 2 à 12 ans
	49 pour les filles de 13 à 21 ans
	62 pour les garçons de 13 à 21 ans

$$DFGe = \frac{k * L}{Scr}$$
 Où
- **Schwartz–Lyon equation** (Selistre et al. 2012)

$$DFGe = \frac{k * L}{Scr}$$
 Où $k = 0.419$ si homme de plus de 13 ans (âge > 13 ans) ; $k = 0.373$ si autre
- **Updated Schwartz IDMS equation** (Schwartz et al. 2009)

$$DFGe = \frac{k * L}{Scr}$$
 Où $k = 0.413 * \ln(age) + 0.3018$
- **FM equation** (Pottel et al. 2010)

$$DFGe = \frac{k * L}{Scr}$$
 Où $k = 0.0414 * \ln(age) + 0.3018$
- **Q (height) equation** (Pottel et al. 2012)

$$DFGe = \frac{107,3}{(\frac{Scr}{Q})}$$
 Où $Q = 3.94 - 13.4 * L + 17.6 * L^2 - 9.84 * L^3 + 2.04 * L^4$

Unités : « L » correspond à la taille en cm (ou en m pour Q (height) equation); « Scr » correspond à la créatininémie en mg/dL.

D'autres formules ne prenant pas en compte la taille ont également été proposées (Hoste et al. 2014).

Il s'agit :

- **Simple height-independent equation** (Pottel et al. 2012)

$$DFGe = \frac{107,3}{\left(\frac{Scr}{Q}\right)} \text{ Où } Q = 0.0270*Age+0.232$$

- **Q(age) equation** (extension of the simple height-independent equation) (Pottel, Hoste, et Martens 2012)

$$DFGe = \frac{107,3}{\left(\frac{Scr}{Q}\right)} \text{ Où}$$

$$Q = 0.21+0.057*Age - 0.0075*Age^2 + 0.00064*Age^3 - 0.000016*Age^4 \text{ pour homme}$$

$$Q = 0.23+0.034*Age - 0.0018*Age^2 + 0.00017*Age^3 - 0.000051*Age^4 \text{ pour femme}$$

Toutes ces formules adaptées aux patients pédiatriques ont été développées dans une population générale ou chez des patients insuffisants rénaux. Aucune d'entre elles n'a été développée spécifiquement pour des patients transplantés rénaux, alors que des auteurs ont montré que ces équations avaient une mauvaise estimation du DFG chez ces patients (Gaspari et al. 2004; Mariat et al. 2004; White et al. 2007). Dans le paragraphe 1.4.3, nous abordons la particularité du DFG chez les patients transplantés afin de mieux comprendre la moins bonne estimation du DFG par de ces formules.

Malgré l'absence d'une équation optimale applicable chez les patients transplantés rénaux, les auteurs préconisent l'utilisation de la formule CKD-EPI dans la perspective de pratique générale chez les adultes (Earley et al. 2012). Cependant, chez les enfants, nous n'avons pas retrouvé de recommandation pour l'utilisation d'une équation particulière chez les jeunes transplantés rénaux. Dans la pratique clinique, c'est la formule de Schwartz qui est le plus fréquemment utilisée aussi bien chez les jeunes patients transplantés que chez les non transplantés.

1.2. Classification de la maladie rénale chronique

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est définie par la présence, pendant plus de 3 mois, de marqueur d'atteinte rénale ou d'une baisse du DFG en dessous de 60 ml/min/1,73 m² (Haute Autorité de Santé 2013), indépendamment de la cause de la maladie. Deux grandes classifications permettent de différencier son évolution vers le stade d'insuffisance rénale terminale (IRT). Ces classifications sont basées sur le DFG qui peut être mesuré ou calculé à partir de formules variables. Le stade le plus avancé de la maladie est l'IRT qui correspond au stade IV selon la classification de l'Agence Nationale d'Evaluation en Santé (ANAES) en France (Tableau 1) et au stade V selon la classification Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) de la National Kidney Foundation aux Etats-Unis qui est la

classification la plus utilisée dans la pratique médicale internationale (Tableau 2) (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé 2002; National Kidney Foundation 2002).

La classification de la MRC a été mise à jour en 2012 par le groupe Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) (KDIGO 2013) (Tableau 3).

Tableau 1 : Classification de la maladie rénale chronique selon les recommandations 2002 de l'Agence Nationale d'Accréditation (ANAES).

STADE	Définition	DFG (ml/min/1,73m ²)
I	Maladie rénale chronique* avec fonction rénale conservée	≥ 60
II	Insuffisance rénale modérée	30-59
III	Insuffisance rénale sévère	15-29
IV	Insuffisance rénale terminale	<15

* Maladie rénale chronique définie par la persistance pendant plus de 3 mois d'anomalies rénales biologiques ou histologiques ou morphologiques

Tableau 2 : Classification de la maladie rénale chronique selon les recommandations de la National Kidney Foundation (K/DOQI)

STADE	Définition	DFG (ml/min/1,73m ²)
I	Kidney damage† with normal or increased GFR	≥ 90
II	Kidney damage with mild or decreased GFR	60-89
III	Moderately decreased GFR	30-59
IV	Severely decreased GFR	15-29
V	Kidney failure	<15 or dialysis

†Kidney damage = atteinte rénale définie par la présence pendant plus de 3 mois d'anomalies histologiques ou biologiques sanguines ou urinaires ou morphologiques

Tableau 3 : Classification de la maladie rénale chronique selon les recommandations Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)

CKD Classification and Staging				Kidney damage stage Urine albumin/creatinine ratio Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mild increase <30mg/g	Moderate increase 30-300 mg/g	Severe increase >300mg/g
Kidney function stage GFR (ml/min/1.73m²) Description and range	G1	Normal or high	≥90	LR	MR	HR
	G2	Mild decrease	60-89	LR	MR	HR
	G3a	Mild to moderate decrease	45-59	MR	HR	VHR
	G3b	Moderate to severe decrease	30-44	HR	VHR	VHR
	G4	Severe decrease	15-29	VHR	VHR	VHR
	G5	Kidney failure	<15	VHR	VHR	VHR

I.3. Prise en charge de l'IRT

La prise en charge de l'IRT nécessite obligatoirement un traitement de suppléance rénale. On parle alors d'IRT traitée (IRTT) lorsqu'un traitement de suppléance est institué quelle que soit la modalité de traitement. On estimait à 1232 par million d'habitants en 2015 d'IRTT. Il existe principalement deux modalités de traitement de suppléance, à savoir l'épuration extra-rénale par dialyse, et la transplantation rénale dont les incidences étaient respectivement de 160 et 6 par million d'habitants en 2015 en France. Toutefois, la prévalence et l'incidence de l'IRTT restent variables selon les régions de France du fait d'une disparité d'accès aux soins (Agence de la biomédecine 2015). Les traitements de suppléance occupent une place importante des dépenses en santé en France avec un coût global qui s'élève à 4 milliards d'euros par an dont 3,2 milliards pour le traitement par dialyse. La prise en charge de l'IRT a connu des progrès considérables au cours des 30 dernières années, marquées par une amélioration de la survie et de la qualité de vie des patients, grâce aux avancées de la dialyse et de la transplantation rénale, y compris chez les enfants et les jeunes (McDonald et al. 2004). Dans le domaine pharmacologique également, des progrès ont été observés grâce à l'apparition de nouveaux médicaments immunosuppresseurs comportant moins d'effets secondaires et de prise plus simple permettant de limiter le phénomène de mauvaise observance du traitement. Cet aspect d'observance du traitement immunosuppresseur est l'un des éléments importants garantissant l'optimisation du résultat de la transplantation (De Geest et Dobbels 2010).

I.4. Transplantation rénale

I.4.1. Épidémiologie

Au 31 décembre 2015, 36 433 patients étaient porteur d'un greffe rénale fonctionnelle en France (Agence de la biomédecine 2015). La transplantation peut être réalisée de façon préemptive après traitement conservateur de l'insuffisance rénale, ou de façon non préemptive après une période variable de dialyse. Les résultats de nombreuses études s'accordent à définir la transplantation rénale comme étant le meilleur traitement de l'IRT. La survie médiane des greffons est actuellement de 14 ans, alors que 17% des greffons sont perdus au cours de la première année post greffe (Galichon et al. 2013). Comparativement à la dialyse, la transplantation rénale procure une meilleure qualité de vie, et de meilleurs résultats en termes de survie à long terme et de coûts (Heldal et al. 2010). Le coût de la transplantation représente un quart des dépenses liées à la maladie rénale et les dépenses onéreuses sont liées à la première année de la transplantation (Po et al. 2010). On estime qu'un sujet de 30 ans qui bénéficie d'une greffe rénale a une espérance de vie de 41 ans contre 23 ans pour un sujet qui resterait en dialyse (Joo et al. 2007; Davis 2010). Ces résultats confirment l'intérêt de réaliser la transplantation en première intention. La transplantation rénale présente donc un avantage médico-économique. Malheureusement, l'accès à la transplantation reste insuffisant du fait d'un manque croissant des greffons rénaux et également des disparités de prise en charge entre structures (publique ou privée) ou entre régions (Agence de la biomédecine 2010). On compte 30 à 35% de patients en IRCT toujours en attente d'une transplantation, soit plus de quatre candidats à la transplantation pour un greffon en 2014. Il existe également une disparité régionale d'accès à la liste d'attente en France qui s'explique par des différences en termes de disponibilité des équipes de transplantation, d'activité de prélèvement d'organes, et de sévérité des patients (Agence de la biomédecine 2010, 2011). En plus des différences régionales dans la prise en charge de l'IRT, il existe aussi des disparités encore plus marquées chez l'enfant au sein des pays européens d'une part, et entre la France et les Etats-Unis d'autre part (Harambat et al. 2013).

I.4.2. Le système de répartition des organes en France

La France a adopté une politique de répartition des organes, basée sur la recherche d'un équilibre entre l'équité et l'efficacité. Plusieurs règles régissent l'attribution des organes en tenant compte des contraintes techniques et logistiques liées aux prélèvements, aux possibilités de transports des greffons et au maintien de la qualité. Le but de ces règles est de réaliser une attribution équitable tout en préconisant le choix du meilleur receveur afin d'atteindre une utilisation optimale du greffon. Ainsi, les greffons sont proposés prioritairement aux receveurs dont la vie est menacée à très court terme,

aux enfants âgés de moins de 18 ans et aux receveurs dont la probabilité d'obtenir un greffon est très faible, c'est à dire les patients ayant des caractéristiques immunologiques peu rencontrées dans la population générale. C'est en l'absence de patients prioritaires selon ces critères que l'attribution se fait sur des critères basés sur la région, la qualité du greffon et un appariement acceptable entre donneur et receveur dans le système du Human Leukocyte Antigen (HLA) (Agence de la biomédecine 2012). Ce contexte d'attribution ne priorise pas l'appariement complet entre donneur et receveur sur les autres facteurs associés à la perte du greffon comme le préconise les études de Foster et al, réalisées chez des jeunes transplantés aux Etats-Unis qui ont montré que le risque de perte du greffon augmentait avec le nombre d'incompatibilité entre receveur et donneur dans le système HLA (Foster et al. 2011). Toutefois dans une autre étude, ces mêmes auteurs montrèrent qu'une transplantation effectuée à un jeune âge avec un greffon de sujet jeune pouvait compenser l'effet d'un moins bon appariement dans le système HLA (Foster et al. 2013).

1.4.3. Évolution de la fonction rénale chez les transplantés rénaux

Le DFG est également le marqueur utilisé pour l'évaluation de la fonction rénale chez les patients transplantés rénaux. Cette mesure est très importante pour le suivi des patients transplantés, car elle permet de juger de la perte progressive de fonction du greffon ou de l'efficacité ou de la tolérance du traitement en cours. Un DFG compris entre 40 et 50 ml/min/1,73 m² est considéré comme acceptable et le greffon est considéré perdu si le DFG est inférieur à 10 ml/min/1,73 m² avec un retentissement physique observé. En effet, il est très difficile de prendre une décision basée uniquement sur le DFG car il existe une grande variabilité clinique d'un sujet à un autre. Cette mesure a fait l'objet de plusieurs discussions quant à son appréciation chez les patients transplantés. En effet, les formules utilisées pour l'estimation du DFGe sont jugées moins performantes chez les patients transplantés rénaux par rapport aux autres populations de malades rénaux chroniques non greffés. Cette moindre performance pourrait s'expliquer par le métabolisme de la créatinine et la modification de la masse musculaire des patients liés aux traitements médicamenteux notamment aux corticoïdes, et le traitement prolongé en dialyse avant la greffe (White et al. 2010; Shaffi et al. 2014; Masson et al. 2013; Fauvel et al. 2013). De plus, le rein d'un transplanté n'étant initialement pas le sien, la normalisation de la créatininémie par rapport à la surface corporelle reste moins précise. Enfin, la mesure de la créatininémie en période post-transplantation précoce et lors des rejets aigus ou des infections est très imparfaite du fait de l'état instable du patient (National Kidney Foundation 2002). De nombreux auteurs considèrent qu'aucune équation du DFGe ne peut se substituer au DFGm chez les patients transplantés (Gaspari et al. 2004; Mariat et al. 2004) et suggèrent l'émission de recommandations spécifiques pour les transplantés rénaux du fait des caractéristiques particulières de ces patients (Bosma et al. 2005; Mariat et al. 2005; White et al. 2010). Seule la formule proposée par Nankivell

(Nankivell et al. 1995) a été développée exclusivement chez des patients transplantés rénaux. Toutefois, cette équation n'a jamais été validée ni utilisée en pratique clinique.

1.4.4. L'échec de la transplantation

Malgré les progrès réalisés dans la prise en charge des patients transplantés, on constate des taux d'arrêts fonctionnels du greffon encore élevés. Environ, 15% des greffons sont perdus avant le premier anniversaire de la transplantation et 50% avant 14 ans selon le rapport 2015 du registre national REIN (Agence de la biomédecine 2015). Deux évènements cliniques majeurs peuvent survenir pendant le suivi des patients transplantés : la perte de fonction du greffon correspondant au retour en dialyse ou à la ré-transplantation du patient, et le décès avec un greffon fonctionnel. La cause du décès peut être en lien de causalité avec la maladie rénale ou non (Meier-Kriesche et al. 2003). Il est parfois difficile de déterminer la cause du décès. Les rejets de greffons peuvent être regroupés en trois principaux types (Veroux et al. 2012; Anglicheau et al. 2006).

➤ **Le rejet hyper-aigu** : il survient très précocement dans les 24 premières heures après la transplantation. Il est lié essentiellement à la présence d'anticorps anti-HLA du donneur. Ce type de rejet est devenu exceptionnel depuis la pratique systématique de la réaction de cross-match. Le « cross-match » est une épreuve de compatibilité croisée qui est effectuée avant la greffe, afin de déterminer la présence d'anticorps anti-HLA du donneur dans le sang du receveur du greffon.

➤ **Le rejet aigu** : l'incidence du rejet aigu est en baisse dans la dernière décennie. On considère qu'environ 10 à 15 % des patients transplantés présenteront un rejet aigu. Deux catégories de rejet aigu sont connues :

Le rejet aigu cellulaire qui se produit généralement dans les premiers mois suivant la transplantation. Il constitue le type de rejet le plus fréquemment observé, soit environ 80% des épisodes de rejet aigu. Les cellules T CD4+ et CD8+ sont incriminées dans sa survenue.

Le rejet aigu humoral qui se produit typiquement précocement après la transplantation mais peut également survenir de façon plus tardive. Ce type de rejet est dû à l'apparition d'anticorps dirigés spécifiquement contre des déterminants antigéniques du donneur. On estime qu'il existe une participation de l'immunité humorale dans 20 à 30 % des cas de rejet.

➤ **Le rejet chronique** : il est maintenant appelé néphropathie chronique du greffon et constitue la principale cause de perte des greffons rénaux, en particulier à long terme. Deux grands groupes de facteurs sont à l'origine de la survenue du rejet chronique du greffon. Les facteurs immunologiques

qui sont identiques à ceux incriminés dans la survenue du rejet hyper-aigu et du rejet aigu et les facteurs non immunologiques.

Afin de mieux expliquer le phénomène de perte du greffon, de nombreuses études ont été menées à la recherche d'éventuels facteurs explicatifs, tant chez l'adulte que chez les enfants et adolescents. Ainsi, de nombreux facteurs associés à l'échec de greffe ont été mis en évidence et peuvent être regroupés selon trois groupes de déterminants (Rees et al. 2007) :

- Des déterminants liés au receveur, dont l'âge biologique, le sexe, la maladie initiale, la technique de dialyse avant la transplantation, le statut sérologique Cytomegalovirus (CMV), l'indice de masse corporelle (IMC), le nombre d'incompatibilités HLA avec le donneur, l'immunisation anti-HLA (Legendre et al. 2014; Akioka et al. 2005; Neipp et al. 2009).

- Des déterminants liés au donneur à savoir l'âge, le sexe, le type de donneur (vivant/décédé), la cause de décès, la dernière créatininémie, le type de donneur décédé (à cœur battant ou arrêté), le statut virologique CMV (Legendre et al. 2014; Akioka et al. 2005; Neipp et al. 2009; Bisignano et al. 2012).

- Des déterminants liés à la transplantation, qui sont essentiellement, la durée d'ischémie froide, et le type de traitement d'induction (Akioka et al. 2005; Neipp et al. 2009; Kennedy et al. 2006; Hwang et al. 2005; Arendonk et al. 2013).

La plupart de ces facteurs sont à l'origine des échecs à court et à moyen termes de la transplantation. De nos jours, les progrès de la prise en charge ont permis de tenir compte de la plupart de ces facteurs lors de la transplantation. En effet, le choix des greffons et notamment l'attribution de greffons de donneurs jeunes à des receveurs jeunes, la prise en compte des différences de gabarits entre donneur et receveur potentiel, des tests de compatibilité dans le système HLA réalisés avant la transplantation et l'adaptation des protocoles d'immunosuppression selon le risque immunologique, la prévention du risque de thrombose, ou encore la prévention de l'infection par le CMV ont contribué à l'amélioration de la survie du greffon à 1 an et à 5 ans. Malgré cette amélioration à court et moyen terme, les résultats de la survie à plus long terme, soit 10 ans et plus après la transplantation, restent encore globalement médiocres (Gjertson 1996). Malgré les progrès médicaux réalisés, la bonne observance du traitement anti-rejet reste un critère majeur pour une survie du greffon prolongée. Ces traitements nécessitent des prises régulières à vie. Les patients, et en particulier les adolescents et les adultes jeunes, rencontrent des difficultés face à la contrainte de l'observance stricte du traitement. Une grande part des rejets chroniques est encore attribuable à l'absence d'une observance adéquate. La persistance d'une survie du greffon limitée à long terme suscite de nos jours la recherche d'autres facteurs modifiables associés à ce phénomène.

I.5. Particularité des jeunes patients transplantés rénaux

Selon le rapport 2015 de l'ABM, l'incidence de l'IRCT était estimée à 8,7 par million d'habitants chez les moins de 20 ans en France, soit une prévalence de 54 malades par million d'enfants et adolescents traités pour l'année 2015 (Agence de la biomédecine 2015). La première transplantation du rein chez un enfant a été réalisée en France chez un sujet de 16 ans en 1961 (Deschênes et al. 2011), mais le développement de la transplantation rénale pédiatrique date des années 1970 et surtout 1980. Les études réalisées chez les sujets jeunes ont montré que la transplantation reste le traitement de choix dans cette population (Anglicheau et al. 2006; Deschênes et al. 2011). Gillen et al. aux Etats-Unis, dans une étude chez des receveurs de moins de 19 ans, ont montré que les enfants ayant bénéficié d'une transplantation avaient une meilleure survie par rapport à ceux restant sur liste d'attente (Gillen et al. 2008). Ces résultats sont encore meilleurs lorsque la transplantation est réalisée de façon préemptive. Kennedy et al. dans une étude conduite en Australie et en Nouvelle-Zélande ont montré que la transplantation réalisée de façon préemptive permet de réduire le risque de perte du greffon de 50% et suggèrent de ne pas différer la transplantation chez les patients de moins de 20 ans (Kennedy et al. 2006). La politique de priorité d'attribution des greffons aux receveurs de moins de 18 ans adoptée en France a permis d'augmenter le nombre de bénéficiaires à cet âge. Entre 2002 et 2015, 1029 enfants et adolescents ont bénéficié d'une greffe rénale en France (Agence de la biomédecine 2015). Les progrès réalisés en transplantation rénale pédiatrique ont permis de réduire significativement la mortalité liée à l'IRT dans cette tranche d'âge. Mais ces bons résultats sont surtout marqués à court et moyen terme et restent relativement moins observés à long terme. En effet, les progrès dans la prise en charge de l'IRT, notamment la prise en compte des facteurs incriminés lors du rejet hyper-aigu et aigu et des complications thrombotiques, ont permis de réduire les échecs de greffes précoces et la mortalité post-greffe chez les patients jeunes, leur conférant de nos jours une survie à court et moyen terme semblable à celle des adultes pendant que la survie à long terme est encore réduite (Rees et al. 2007; Legendre et al. 2014; Akioka et al. 2005). Ce constat a motivé la conduite d'études récentes vers l'amélioration du devenir à long terme de la transplantation (survie du patient et survie du greffon) dans cette population. Des auteurs ont montré que les adolescents et les adultes jeunes étaient plus exposés à une mauvaise observance aux traitements au long cours, ce qui expliquerait le taux de perte de greffon élevé dans cette tranche d'âge (Dobbels et al. 2010). D'autre part, les patients jeunes ont des organismes encore en construction ce qui leur confère des particularités biologiques et psychologiques qui ne sont pas en faveur d'une bonne gestion du suivi médical. Cette observation rend particulier la transplantation chez les jeunes (Gillen et al. 2008; Neu 2006). Les enfants et les adultes jeunes sont les patients ayant l'espérance de vie potentielle la plus élevée et donc le bénéfice attendu le plus important d'une transplantation rénale réussie. Enfin, le choix médical et sociétal qui est fait de

prioriser l'accès à la greffe et la qualité des greffons pour les patients jeunes dans un contexte de ressources rares justifie de tout faire pour optimiser la durée de vie des greffons dans cette population. Au vu de ces arguments, il est nécessaire d'appréhender d'une façon particulière la problématique de la transplantation rénale chez les jeunes.

1.6. Données utilisées et population d'étude

L'Agence de la Biomédecine est l'agence d'état chargée des problèmes de santé publique liés à la transplantation d'organes, de tissus et de cellules et à la procréation assistée par voie médicale, l'embryologie et la génétique humaine en France. Elle est responsable de l'enregistrement des patients et de la gestion de la liste nationale d'attente pour les transplantations d'organes, de l'attribution de tous les organes prélevés en France, et de l'évaluation de ces activités. (Strang et al. 2005). Pour la maladie rénale chronique, l'agence de la Biomédecine développe et contrôle la gestion de deux registres nationaux, un registre exhaustif de l'ensemble des patients transplantés du rein (CRISTAL) et un registre de suivi des patients ayant recours à un traitement de suppléance rénale (REIN). Ce dernier registre permet de consolider les données relatives à la dialyse issues de la base de données des patients transplantés.

- **Le registre CRISTAL**

Il a été développé par l'Agence de la Biomédecine (ABM) depuis 1994. Il s'agit d'un outil de recueil des informations sur les patients transplantés rénaux. Les équipes de greffes y renseignent de façon prospective, les informations relatives aux patients au moment de l'inscription sur la liste d'attente, au cours du suivi, avant et après greffe jusqu'au décès ou la perte du greffon. Les informations sur la perte du greffon ou le décès, à savoir la date précise et les causes sont renseignées par l'équipe en charge du suivi du patient. Cependant, les causes de décès ou d'échec de greffe ne sont pas toujours précisément renseignées. L'exhaustivité sur certaines variables des patients transplantés a été améliorée au fil des années. Cependant, la couverture territoriale et l'exhaustivité des cas de transplantation rénale dans CRISTAL en font un outil valide pour les études épidémiologiques menées dans cette thèse.

- **Le registre REIN**

Il collige de manière prospective les informations relatives aux traitements de suppléance de l'IRT par dialyse ou transplantation rénale. Il a été mis en place depuis 2002 et s'est progressivement étendu à l'ensemble du territoire Français. Le registre REIN couvrait à sa mise en place quatre régions que sont l'Auvergne, le Limousin, la Lorraine, et Rhône-Alpes en 2002, puis a couvert par la suite sept régions en 2003, neuf régions en 2004, 14 régions en 2005, 16 régions en 2006, 20 régions en 2007, 22 régions en 2008, 23 régions en 2009, 26 régions en 2010 et enfin toutes les régions métropolitaines et d'Outre-

mer en 2012. Sur le plan pratique, la saisie des données se fait grâce à l'application DIADEM par les équipes soignantes et les attachés de recherche clinique de REIN. Cette application est un outil de recueil des informations sur les patients traités par dialyse, qui fait le lien avec l'application CRISTAL, outil de recueil des informations sur les patients transplantés rénaux et permet ainsi de réunifier la filière dialyse-greffe rénale. Ce lien est possible grâce à l'utilisation d'un identifiant commun entre l'application CRISTAL et DIADEM. Toutefois, le développement progressif du registre REIN est tel que pour certains patients transplantés dans les années 1990 et 2000 avant le déploiement de REIN à tout le territoire, les variables dialyse avant greffe et retour en dialyse après échec de greffe présentes dans CRISTAL ne peuvent pas toujours être validées par croisement avec l'application DIADEM.

Un contrôle de qualité et d'exhaustivité est réalisé par les relais régionaux du réseau, à l'impulsion de leur coordonnateur et avec l'aide de leur cellule d'appui épidémiologique. Le contrôle d'exhaustivité est assuré tout au long de l'année et porte sur l'enregistrement des nouveaux malades et le suivi des malades prévalents. Une fois par an un contrôle qualité sur les données essentielles est fait afin de consolider les données de l'année précédente avant envoi à la coordination nationale pour agrégation. Des contrôles ad hoc sont également organisés régulièrement par la cellule d'appui épidémiologique. La coordination nationale intervient également dans le contrôle de qualité au moment de l'agrégation et de l'analyse des données.

- **Population d'étude**

Dans notre travail basé sur ces sources de données (Objectifs 1 et 3), nous nous sommes intéressés à la population des jeunes transplantés rénaux. Pour l'Objectif 1 (impact de l'âge courant sur l'échec de greffe), la population d'étude était constituée des jeunes transplantés avant l'âge de 30 ans entre le 1^{er} Janvier 1993 et le 31 Décembre 2012. Dans ce travail, nous avons inclus les patients greffés avant l'âge de 30 ans, car après cet âge les patients sont habituellement suivis depuis plusieurs années dans les services de transplantation adultes. Des événements après cet âge ne peuvent pas être directement attribuables à des actes ou des comportements durant la période pédiatrique ou de jeune adulte. Pour l'Objectif 3 (modèles de prédiction d'échec de greffe), la population d'étude était constituée de patients inscrits avant l'âge de 18 ans et transplantés avant l'âge de 21 ans entre le 1^{er} janvier 2002 et le 31 Décembre 2015. Chacune de ces populations est décrite dans les articles respectifs (Articles 1 et 3).

AGE ET PERTE DU GREFFON

Sommaire

II.1.	Justification et objectifs de l'étude	20
II.2.	Analyse des données de survie	22
II.2.1.	La censure et la troncature	22
II.2.2.	Fonctions usuelles.....	23
II.2.3.	Modèle de régression.....	24
II.2.4.	Gestion des risques compétitifs.....	26
II.3.	Article 1 (publié dans Transplantation 2017).....	27
II.4.	Analyse complémentaire	37
II.4.1.	Impact de l'ajustement sur l'âge à la transplantation et le délai depuis la transplantation.....	37
II.4.2.	Méthode d'estimation de l'intervalle de confiance.....	39
II.5.	Discussion complémentaire à celle de l'Article 1.....	41
II.6.	Contribution personnelle et valorisation de ce travail.....	42

La transplantation constitue le meilleur traitement de l'insuffisance rénale terminale du fait de ses avantages médico-économique. Cependant, le succès de cette modalité de traitement exige un suivi rigoureux et une prise des traitements immunosuppresseurs à vie (Chisholm-Burns et al. 2009). En effet, la transplantation rénale appartient à la catégorie des traitements de maladies chroniques et son résultat dépend d'une gestion médicale adéquate à long terme. L'optimisation de la durée de vie des greffons est par conséquent d'un intérêt majeur pour le patient et pour la société.

II.1. Justification et objectifs de l'étude

De nombreuses études ont identifié l'âge du receveur comme un facteur associé à la survenue de la perte du greffon (Foster et al. 2013; Arendonk et al. 2013; Veroux et al. 2012; Moreso et al. 2004; Andreoni et al. 2013; Milliner 2004; Tullius et al. 2010) mais pour la plupart d'entre elles il s'agit de l'âge du receveur à la transplantation. Le développement humain est marqué par des variations physiologiques et d'attitudes à l'adolescence qui peuvent être des obstacles aux traitements au long cours. Nous avons donc pensé que la période d'âge comprenant en partie ou toute la période d'adolescence serait une période à haut risque de perte du greffon chez les jeunes transplantés du rein du fait de ces obstacles. Malheureusement, l'impact de l'âge courant sur la survie du greffon en tant que variable dépendante du temps reste très peu étudié. Dans le contexte de la prise en charge de l'IRT pédiatrique en France, il n'existe pas d'étude ayant traité cet aspect. Toutefois, quelques études récentes Nord-Américaines ont utilisé cette approche afin de déterminer la période d'âge à haut risque. Parmi elles on note les études réalisées par Arendonk et al et par Foster et al aux Etats-Unis qui ont montré respectivement une période à haut risque de perdre le greffon comprise entre 17 et 24 ans et une période à haut risque après 12 ans atteignant son pic entre 17 et 24 ans (Foster et al. 2011;

Arendonk et al. 2013). Ces études comportent cependant certaines limites. En effet, l'étude réalisée par Arendonk et al s'est intéressée à la perte du greffon en général, qu'il s'agisse de la première transplantation ou d'une transplantation ultérieure. Or nous nous intéressons de notre côté à la perte du premier greffon et les patients qui perdent leur premier greffon à l'adolescence ne sont peu ou pas comparables aux patients qui perdent leur second greffon à l'adolescence. De plus, le choix de la période à risque entre 17 et 24 ans a été effectué de façon empirique, or la période d'adolescence marquée par des changements physiologiques et hormonaux débute à un âge plus jeune et les sujets confrontés aux difficultés d'observance du traitement comprennent aussi les adolescents de moins de 17 ans. Quant à l'étude réalisée par Foster et al, bien que la méthodologie adoptée pour sa réalisation soit adéquate, elle reste comme celle réalisée par Arendonk et al propre à la population Nord-Américaine où le système de santé diffère de celui de la France du fait des inégalités d'accès aux soins et d'une politique de priorité de prise en charge des enfants moins développée. Arendonk et al ainsi que Foster et al ont montré que les enfants qui ne bénéficient pas d'une couverture d'assurance maladie privée et ceux issus d'un milieu socio-économique faible avaient un risque plus élevé de perte de leurs greffons aux Etats-Unis alors qu'en France la couverture sociale pourrait permettre de limiter cette différence. Devant l'intérêt de réaliser la transplantation en première intention, au coût onéreux de la prise en charge en dialyse et surtout à la difficulté grandissante d'obtention de greffons, il est urgent de veiller à un usage prolongé et optimal des greffons chez les enfants et jeunes adultes bénéficiaires. Pour cela, il est important d'identifier la période d'âge à haut risque en France et d'identifier si cette période à risque diffère selon les caractéristiques des patients.

Les objectifs de cette étude étaient de :

Objectif 1 : Estimer le risque instantané de perte du greffon chez les jeunes transplantés rénaux en France, en fonction de l'âge courant, ajusté sur le délai depuis la transplantation et l'âge à la transplantation, pour l'ensemble des patients et pour différentes strates définies par certaines caractéristiques du receveur et du donneur associées à la perte du greffon.

Objectif 2 : Estimer le rapport des risques instantanés de perte du greffon rénal entre i) la période d'adolescence et d'adulte jeune et ii) les périodes de pré adolescence et de post adulte jeune, ajusté sur les facteurs de confusions potentiels.

Pour répondre à ces objectifs, nous avons utilisés des données extraites des registres nationaux français (CRISTAL et REIN). Il s'agit de patients transplantés avant l'âge de 30 ans entre le 1er Janvier 1993 et le 31 Décembre 2012 au sein des centres de transplantation en France.

II.2. Analyse des données de survie

L'analyse des données de survie est indiquée pour étudier la survenue d'évènements (rechute, complication, décès...) en tenant compte de leur délai d'apparition. Ces analyses peuvent être utilisées pour estimer les risques d'évènement et/ou identifier les facteurs associés à la survenue de l'évènement. Les données de survie ont la particularité d'être incomplètes pour certains patients, tel que décrit ci-dessous.

II.2.1. La censure et la troncature

II.2.1.1. La censure

Trois types de censures sont à distinguer. Un individu est dit **censuré à droite** s'il n'a pas encore présenté l'évènement à la fin de son suivi (notamment à la date de point). On sait seulement que sa durée de survie est supérieure à sa durée de suivi. Un individu est dit **censuré à gauche** s'il a présenté l'évènement d'intérêt avant l'entrée dans l'étude sans que l'on connaisse le temps d'évènement. Ce cas de figure intervient lorsqu'on étudie les cas prévalents. La **censure par intervalle** correspond à la combinaison des deux censures sus décrites. Elle intervient lorsque l'évènement d'intérêt est observé à des temps discrets, correspondant en général à des temps de visites dans les études longitudinales. Dans ce cas, la date exacte de survenue de l'évènement n'est pas connue de façon exacte et l'on sait seulement qu'elle se situe entre deux visites cliniques.

Dans notre travail, l'évènement d'intérêt principal est la perte du greffon définit par le retour en dialyse, la ré-transplantation, ou le décès, le 1^{er} des trois évènements se présentant. Si ces évènements surviennent au cours du suivi, nous connaissons leur date avec précision car elle est renseignée au jour près dans la base de données. Il n'y a donc pas de censure par intervalle dans notre travail. La date d'origine correspond à la 1^{ière} transplantation rénale, aucun sujet n'a donc perdu son greffon avant l'entrée dans l'étude. Il n'y a donc pas de censure à gauche non plus dans notre travail. Par contre, comme tous les patients ne perdent pas leur greffon avant la fin du suivi, nous avons de la censure à droite.

II.2.1.2. La troncature

Une autre particularité des données de survie est qu'elles peuvent être tronquées. On parle de troncature lorsque l'évènement d'intérêt n'est observable que si le temps de survenue est supérieur (**troncature à gauche**), ou inférieur (**troncature à droite**) à une certaine valeur. La troncature à gauche est fréquente en épidémiologie car elle se produit dès que l'on utilise l'âge comme axe du temps dans l'analyse et que les sujets entrent dans l'étude à des âges décalés (comme par exemple en

transplantation). Dans ce cas, on force en effet les patients à avoir survécu sans l'évènement d'intérêt jusqu'à leur âge d'entrée dans l'étude. Ces patients ne sont donc pas représentatifs de tous les patients aux âges précédant leur entrée dans l'étude. Ils ne doivent donc pas contribuer à l'analyse aux âges précédant leur entrée dans l'étude.

Dans notre travail, nous avons utilisés pour tous les modèles de survie le délai depuis la transplantation comme axe du temps. Nous n'avons réalisé aucune troncature, sauf pour l'étape 2 de la procédure d'estimation du risque instantané de perte du greffon par âge courant (voir Section II.3.3 - Modèle de Weibull)

II.2.2. Fonctions usuelles

On définit la durée de survie, notée T , par le délai écoulé entre la date d'origine et celle de l'évènement. On suppose ici que l'on s'intéresse au délai entre la transplantation et la perte du greffon défini par le retour en dialyse/ré-transplantation/décès. La distribution de T peut être caractérisée par plusieurs fonctions définies comme suit en l'absence de risques compétitifs et de troncature à gauche.

La fonction de risque instantané $h(t)$ est la probabilité que l'évènement se produise au temps t (ou plus précisément dans le petit intervalle de temps entre t et $(t+dt)$, puisque T est mesurée en temps continu) sachant que le sujet est à risque juste avant t (à risque, c'est-à-dire n'ayant pas subi l'évènement d'intérêt avant t et n'ayant pas non plus été censuré avant t) :

$$h(t) = \lim_{dt \rightarrow 0^+} \frac{P(t \leq T < t+dt | T \geq t)}{dt}.$$

En épidémiologie, cette fonction correspond au taux d'incidence de l'évènement.

La fonction de risque instantané cumulé $H(t)$:

$$H(t) = \int_0^t h(u) du.$$

La fonction de survie $S(t)$ est la probabilité de survivre au-delà de t sans avoir subi l'évènement d'intérêt :

$$S(t) = P(T > t) = \exp(-H(t)).$$

C'est une fonction décroissante telle que $S(0)=1$ et $S(\infty)=0$.

La fonction de densité $f(t)$ correspond à la probabilité que l'évènement se produise au temps t :

$$f(t) = \lim_{dt \rightarrow 0^+} \frac{P(t \leq T < t+dt)}{dt} = h(t)S(t).$$

La fonction de répartition $F(t)$ est égale à la probabilité que l'évènement se produise en t ou avant t :

$$F(t) = P(T \leq t) = \int_0^t f(u) du = 1 - S(t).$$

En épidémiologie, cette fonction correspond au risque d'évènement.

En l'absence de risque compétitif, toutes ces fonctions peuvent s'exprimer facilement les unes en fonction des autres :

$$S(t) = \exp\left(-\int_0^t h(u)du\right) = \exp(-F(t)).$$

II.2.3. Modèles de régression

Les modèles de régression sont utilisés pour étudier l'association entre différents facteurs et la survenue de l'évènement.

➤ **Modèle de Cox** : Il s'agit d'un modèle à risques instantanés proportionnels semi-paramétrique. Développé par Cox en 1972 (Cox 1972), il est beaucoup utilisé en épidémiologie pour l'analyse des données de survie. L'association entre le risque instantané et la survenue de l'évènement peut s'écrire sous la forme :

$$h(t, X, \beta) = h_0(t) \cdot \exp(\beta^T X),$$

où $\beta = (\beta_1, \dots, \beta_p)^T$ est le vecteur des coefficients de régression associés au vecteur des p variables explicatives $X = (X_1, \dots, X_p)^T$ qui peuvent éventuellement dépendre du temps, h_0 est la fonction de risque instantané de base c'est-à-dire la fonction de risque instantané des sujets pour lesquels toutes les variables explicatives sont nulles.

Dans ce modèle, le rapport des fonctions de risque instantané entre deux sujets ayant des caractéristiques X différentes est indépendant du temps. C'est l'hypothèse de proportionnalité des risques instantanés. Le vecteur des paramètres β est estimé par maximum de vraisemblance partielle. L'intérêt de cette vraisemblance partielle est qu'elle ne dépend pas de la fonction de risque instantané de base $h_0(t)$, contrairement aux modèles paramétriques où l'on formule des hypothèses sur cette fonction de risque instantané de base. Cette spécification du risque instantané n'est pas nécessaire lorsque le but de l'analyse est de quantifier l'association entre les facteurs X et la survenue de l'évènement étudié.

Dans notre travail, nous avons utilisé le modèle de Cox pour comparer les risques instantanés entre les différentes périodes d'âge courant après la transplantation, ajustés sur les facteurs de confusion (voir liste des facteurs dans l'article 1). Plus précisément, pour cette analyse, nous avons considéré le délai depuis la transplantation comme axe du temps, et la période d'âge courant (< 13 ans, 13-23 ans, >23 ans) comme une variable dépendante du temps (voir article 1), en réalisant des analyses de sensibilité sur les limites de classes des différentes périodes d'âge courant. Nous n'avons pas ajusté cette analyse sur l'âge à la transplantation pour éviter des problèmes de colinéarité puisque cette variable âge à la transplantation peut se déduire directement de l'âge courant et du délai depuis la transplantation, comme illustré à la Figure 2.

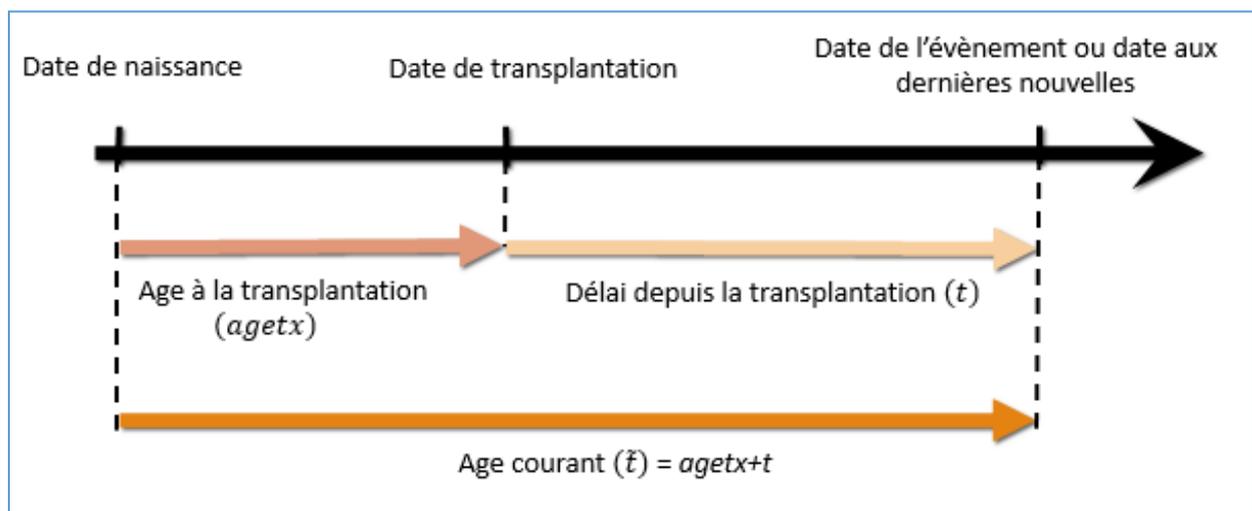


Figure 2 : Illustration de la colinéarité entre âge à la transplantation, délai depuis la transplantation, et âge courant

➤ **Modèle de Weibull** : Comme le modèle de Cox, le modèle de Weibull est un modèle à risques instantanés proportionnels. Cependant ce modèle est défini de manière totalement paramétrique en formulant une hypothèse sur la fonction de risque instantané de base à l'aide de deux paramètres. On suppose ainsi que la distribution des temps d'évènement suit une distribution de Weibull. La fonction de risque instantané correspondante s'écrit :

$$\alpha(t, a, b, \beta) = \alpha_0(t) \exp(\beta^T X) = a \cdot b^a \cdot t^{a-1} \exp(\beta^T X),$$

où a et b sont respectivement des paramètres de forme et d'échelle. L'estimation des paramètres du modèle se fait par maximisation de la vraisemblance complète.

D'autres types de modèles paramétriques basés sur la loi exponentielle, la loi log-normal ou encore la loi log-logistique peuvent également être utilisés.

Dans notre travail, pour répondre à l'Objectif 1, nous avons utilisé le modèle de Weibull pour estimer le risque instantané de perte du greffon à chaque âge courant après la greffe, en tenant compte à la fois de l'âge à la transplantation et du délai depuis la transplantation. En effet, il a déjà été suggéré que le risque instantané de perte du greffon dépend à la fois de l'âge à la transplantation (Veroux et al. 2012; Tullius et al. 2010; Moreso, Ortega, et Mendiluce 2004) et du délai depuis la transplantation (Foster et al. 2011; Arendonk et al. 2013). Comme ces deux variables et l'âge courant sont colinéaires (Figure 2), il a fallu procéder en deux étapes. Plus précisément, pour chaque patient, nous avons d'abord estimé son risque instantané individuel de perte du greffon à chaque temps (délai) depuis sa transplantation, à partir d'un modèle de Weibull en utilisant comme axe du temps le délai depuis la transplantation et comme seule covariable l'âge à la transplantation en années (**étape 1**). L'âge à la transplantation ayant un effet non linéaire sur le ln du risque instantané de perte du greffon, nous avons en fait utilisé trois modèles de Weibull séparés pour chaque strate de patients définie par leur âge à la transplantation (moins de 10 ans, 10-20 ans, plus de 20 ans). Nous avons ensuite estimé le risque instantané de perte du greffon à chaque âge courant, en calculant la moyenne des risques instantanés estimés à l'étape 1 pour les patients à risque (donc déjà transplantés et encore suivis avec un greffon fonctionnel) à cet âge courant (**étape 2**). Cette procédure nous a ainsi permis d'obtenir une estimation du risque instantané de perte du greffon à chaque âge après la transplantation, ajustée à la fois sur l'âge à la transplantation et sur le délai depuis la transplantation. L'intervalle de confiance de cette fonction de risque instantanée par âge courant a ensuite été obtenu par la technique du bootstrap (voir Section II.5).

II.2.4. Gestion des risques compétitifs

Dans de nombreuses circonstances, plusieurs événements mutuellement exclusifs peuvent survenir lors du suivi des patients. Si la survenue de l'un des événements empêche l'observation de l'autre, on parle alors de risques compétitifs. Cette situation est présente en transplantation rénale car le retour en dialyse et le décès des patients avec greffon fonctionnel sont des événements compétitifs. L'analyse des données dans ces conditions nécessite une prise en compte des risques compétitifs à travers des outils particuliers. Pour estimer de manière non paramétrique les probabilités d'événements, l'estimateur de Aalen-Johansen (Aalen et Johansen 1978) peut être utilisé à la place de l'estimateur classique de Kaplan-Meier qui produit dans ce cas des estimations biaisées des risques d'événement (Noordzij et al. 2013). Pour l'analyse multivariable, des modèles de régression adaptés aux risques compétitifs doivent également être utilisés :

➤ **Les modèles cause spécifiques** : ils sont recommandés pour les études étiologiques car ils modélisent directement l'effet des co-variables sur le risque instantané spécifique à chaque évènement. Le modèle cause-spécifique à risques instantanés proportionnels consiste simplement à utiliser un modèle de Cox pour chaque évènement en censurant à l'évènement compétitif, et il peut donc être estimé à partir de n'importe quel logiciel standard de survie. Le grand avantage de ce modèle est que ses coefficients de régression ont une interprétation directe de rapports de taux d'incidence (Andersen et al. 2012; Noordzij et al. 2013; Wolbers et al. 2014)

➤ **Le modèle de Fine et Gray [1999]** : il est adapté aux études pronostiques car il modélise directement l'effet des co-variables sur la probabilité de subir chaque évènement avant un certain temps donné (« cumulative incidence function »). Il est implémenté dans des logiciels spécifiques (Kohl et al. 2014). Cependant, ses coefficients de régression ne peuvent s'interpréter comme des rapports de taux d'incidence contrairement aux modèles cause spécifique, ce qui rend son utilisation inappropriée pour les études épidémiologiques étiologiques (Andersen et al. 2012).

Dans notre travail, l'évènement d'intérêt principal est la perte du greffon défini par le retour en dialyse, la ré-transplantation, ou le décès, le premier des trois évènements se présentant. Pour cet évènement d'intérêt principal, nous n'avons considéré aucun évènement compétitif. Par contre, pour l'Objectif 1 (étude étiologique), nous avons réalisé quelques analyses de sensibilité en séparant le décès avec greffon fonctionnel du retour en dialyse/ré-transplantation. Dans ces analyses, ces deux évènements entrant en compétition, nous avons utilisé des modèles cause-spécifiques.

II.3. Article 1 (publié dans Transplantation 2017)



Age-Dependent Risk of Graft Failure in Young Kidney Transplant Recipients

Rémi Kaboré, MPH,^{1,2} Cécile Couchoud, MD, PhD,³ Marie-Alice Macher, MD,^{3,4} Rémi Salomon, MD, PhD,⁵ Bruno Ranchin, MD,⁶ Annie Lahoche, MD,⁷ Gwenaëlle Roussey-Kesler, MD,⁸ Florentine Garaix, MD,⁹ Stéphane Decramer, MD, PhD,¹⁰ Christine Pietrement, MD, PhD,¹¹ Mathilde Lassalle,³ Véronique Baudouin, MD,⁴ Pierre Cochat, MD, PhD,⁶ Patrick Niaudet, MD, PhD,⁵ Pierre Joly, PhD,^{1,2} Karen Leffondré, PhD,^{1,2,12} and Jérôme Harambat, MD, PhD^{1,2,12,13}

Background. The risk of graft failure in young kidney transplant recipients has been found to increase during adolescence and early adulthood. However, this question has not been addressed outside the United States so far. Our objective was to investigate whether the hazard of graft failure also increases during this age period in France irrespective of age at transplantation. **Methods.** Data of all first kidney transplantation performed before 30 years of age between 1993 and 2012 were extracted from the French kidney transplant database. The hazard of graft failure was estimated at each current age using a 2-stage modelling approach that accounted for both age at transplantation and time since transplantation. Hazard ratios comparing the risk of graft failure during adolescence or early adulthood to other periods were estimated from time-dependent Cox models. **Results.** A total of 5983 renal transplant recipients were included. The risk of graft failure was found to increase around the age of 13 years until the age of 21 years, and decrease thereafter. Results from the Cox model indicated that the hazard of graft failure during the age period 13 to 23 years was almost twice as high as than during the age period 0 to 12 years, and 25% higher than after 23 years. **Conclusions.** Among first kidney transplant recipients younger than 30 years in France, those currently in adolescence or early adulthood have the highest risk of graft failure.

(*Transplantation* 2017;101: 1327–1335)

Several studies have shown that patients receiving a kidney transplant during adolescence were at higher risk of graft loss than those receiving a transplant at other ages.^{1,2} It has been postulated that the period of adolescence and early adulthood is associated with poor adherence to treatment, which could explain the high rates of graft failure during this period.^{3,4} If nonadherence is one of the main causes

of graft loss, one can speculate that the risk of graft loss remains high during adolescence and early adulthood irrespective of age at transplantation. However, only few studies have estimated the rates of graft failure during this age period. Using data from the United States Renal Data System and from the Scientific Registry of Transplant Recipients, Foster et al and van Arendonk et al^{5,6} have found that the crude graft failure rates began to increase from 11 years of age until around 20 years of age, after which the decrease

Received 29 January 2016. Revision received 8 May 2016.

Accepted 28 May 2016.

¹ University of Bordeaux, ISPED, Centre INSERM U1219-Bordeaux Population Health Research, Bordeaux, France.

² INSERM, ISPED, Centre INSERM U1219-Bordeaux Population Health Research, Bordeaux, France.

³ Agence de la Biomédecine, La Plaine-Saint Denis, France.

⁴ Pediatric Nephrology Unit, Robert Debré University Hospital, Paris, France.

⁵ Pediatric Nephrology Unit, Necker Enfants-Malades University Hospital, Paris, France.

⁶ Pediatric Nephrology Unit, Femme-Mère-Enfant Hospital, Lyon University Hospital, Lyon, France.

⁷ Pediatric Nephrology Unit, Jeanne de Flandre Hospital, Lille University Hospital, Lille, France.

⁸ Pediatric Nephrology Unit, Femme-Enfant-Adolescent Hospital, Nantes University Hospital, Nantes, France.

⁹ Pediatric Nephrology Unit, La Timone Hospital, Marseille University Hospital, Marseille, France.

¹⁰ Pediatric Nephrology Unit, Children's Hospital, Toulouse University Hospital, Toulouse, France.

¹¹ Pediatric Nephrology Unit, American Memorial Hospital, Reims University Hospital, Reims, France.

¹² INSERM, Clinical Investigation Center, Clinical Epidemiology, Bordeaux, France.

¹³ Pediatric Nephrology Unit, Pellegrin-Enfants Hospital, Bordeaux University Hospital, Bordeaux, France.

K.L. and J.H. contributed equally to this work.

R.K. was supported by an MSc fellowship from the Clinical Investigation Center-Clinical Epidemiology-CIC-1401 and a PhD fellowship from the French ministry of Higher Education and Research.

The authors declare no conflict of interest.

J.H. and K.L. participated in the study design, data generation, data analysis and writing of the article. R.K. participated in the performance of the study, data analysis and writing of the article. C.C., M-A.M., R.S., B.R., A.L., G.R-K., F.G., S.D., C.P., M.L., V.B., P.C., and P.N. participated in data generation and writing of the article. P.J. participated in data analysis. All authors reviewed the article, believe it represents valid work, and approved it for submission.

Corresponding author: Jérôme Harambat, MD, PhD, Department of Pediatrics, Pellegrin-Enfants Hospital and University of Bordeaux, Place Amélie Raba-Léon, 33076 Bordeaux, France. jerome.harambat@chu-bordeaux.fr.

Copyright © 2017 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

ISSN: 0041-1337/17/10106-1327

DOI: 10.1097/TP.0000000000001372

in risk was more or less pronounced depending on the subgroup of patients. However, this question has not been addressed outside the United States and the extent to which these results apply to other populations of young kidney transplant recipients with important differences in care policies and access to care is unknown. Indeed, in adult kidney transplant recipients, some important differences in long-term graft survival have been found between American recipients and European recipients. This may partly be explained by country-specific populations as well as disparities in practice patterns.⁷ In France, for example, the kidney transplantation allocation policy prioritizes young recipients since 1995⁸ and the lifelong cost of immunosuppressive drugs is covered for all patients. By contrast, the US healthcare system coverage provides 80% of the cost of immunosuppressive medications for 36 months after transplantation and no coverage thereafter.⁹

The objective of this study was to investigate the hazard of graft failure across current age in French young kidney transplant recipients, while carefully accounting for both time since transplantation and age at transplantation.

MATERIALS AND METHODS

Data Source

We used data from 2 renal replacement therapy (RRT) registries of the French *Agence de la Biomédecine*. The French Renal Epidemiology and Information Network registry was founded in 2001 and is intended to include all end-stage renal disease patients on RRT (dialysis or transplantation) living in France.¹⁰ It contains follow-up information (including changes in treatment modality and death) since initiation of RRT and currently covers all French territory. The CRISTAL registry has been founded in 1994 and records follow-up information about all organ recipients since their registration on the waiting list for organ transplantation, as well as information on donors and transplant procedure.¹¹

Study Population

We used the data of all pediatric and young adult renal recipients (recipients under the age of 30 years at transplant) recorded in the French RRT registries who received their first kidney transplant between January 1, 1993, and December 31, 2012. Patients were excluded if they received a multiorgan transplantation.

Event of Interest

The time to graft failure was the time elapsed between the first kidney transplantation and either (re)dialysis, retransplant, or death, whichever occurred first. Patients were censored if they were alive without dialysis or retransplant at the end of their follow-up. The date of administrative censoring was December 31, 2013. Information on causes of death and graft failure as reported by physicians in the registry has also been collected.

Statistical Analyses

Hazard of Graft Failure Across Current Age

To provide a dynamic description of how the instantaneous risk of graft failure (ie, rate) varies over current age, whereas adjusting for both age at transplantation and time since transplantation, we estimated the hazard function using

a 2-stage approach. In the first stage, we used a Weibull model to estimate for each patient his/her individual hazard of graft failure at each time after transplantation. The time axis used in the model represented the time elapsed since transplantation and the only covariate was age at transplantation (in years). To account for nonlinearity of the effect of age at transplantation on the log hazard of graft failure, we estimated 3 separate Weibull models in patients transplanted before the age of 10 years, between 10 and 20 years, and after 20 years. We then derived individual estimated hazards of graft failure at each age (1-year interval) after transplantation from the Weibull models. In a second stage, the mean estimated hazard of graft failure at each age after transplantation was estimated by the mean of all individual patients' estimated hazards at that age among patients at risk of graft failure. Bootstrap percentiles, based on 500 random samples of all patients, were used to compute the 95% confidence interval (95% CI) of the hazard function. This 2-stage approach was first applied to the whole population and then to different stratum defined by specific clinical characteristics of recipients, donors, and transplants. This 2-stage procedure ensures that the estimated hazards of graft failure at each current age (ie, age at follow-up) were carefully adjusted for both time since transplantation and age at transplantation.

Hazard Ratios for Graft Failure

To estimate the hazard ratio of graft failure in the age period of 13 to 23 years compared with age younger than 13 years or age older than 23 years, adjusted for potential confounders, we used a Cox model with a time-dependent variable for current age. These age windows were chosen because the results of our 2-stage approach described above indicated that ages from 13 to 23 years were likely to be associated with the highest hazard of graft failure (as shown in results section). The time axis used for Cox model was the time t since transplantation, and current age was a time-dependent qualitative exposure variable with 3 categories (younger than 13 years at time t , aged between 13 and 23 years at time t , and older than age 23 years at time t). The adjustment variables were recipient sex, primary renal disease (congenital anomalies of the kidney and urinary tract, glomerulonephritis or vascular diseases, hereditary nephropathies, and other or missing), donor type (living or deceased donor), donor age (0-19, 20-40, older than 40 years), transplantation period (1993-1997, 1998-2002, 2003-2007, 2008-2012), HLA-A-B-DR matching (0, 1-2, 3-4, 5-6 mismatches), cold ischemia time (0-11, 12-24, more than 24 hours), and donor/recipient cytomegalovirus serological status (D-/R-, D+/R-, R+). The selection of these adjustment variables was based on literature data. Note that age at transplantation was not included as a covariate because of multicollinearity with time since transplantation (the time axis) and current age (the main exposure variable). Interactions between age period and adjustment variables were tested when considered clinically relevant.

Sensitivity Analyses

Sensitivity analyses were performed to assess the robustness of the Cox model findings with respect to the following definitions: (1) the threshold values for the high-risk age period was modified by replacing the period 13-23 years by

13-17 and 15-25 years) and (2) the composite event of interest defined by (re)dialysis, retransplant, or death whichever occurred first, was replaced by a composite event defined by (re)dialysis and retransplant only, accounting for death as a competing event in a cause-specific Cox model.¹² Further adjustment for pretransplant dialysis duration was performed in a sensitivity analysis within patients receiving a first transplant between 2002 and 2012, because reliable information on dialysis duration was not available before 2002. We also further adjusted for the difference between donor age and recipient age at transplantation, rather than for donor age (negative difference, positive but less than 10, 10-19, 20-29, and 30 years or more).

The proportional hazard assumption in Cox models was checked using Schoenfeld residuals for all covariates. Data analysis was performed using the SAS 9.3 software (SAS Institute, Cary, NC).

RESULTS

Recipient, Donor, and Transplantation Characteristics

During the study period (January 1, 1993 to December 31, 2012), 6203 children and young adults who received a first kidney transplantation before the age of 30 years were recorded in the *Agence de la Biomédecine* RRT registries. Follow-up data were available for 5983 patients who were included in the analysis. The population's characteristics and follow-up data are described in Table 1. Male patients represented 60% of the study population. The median age at transplantation was 20.9 years. The transplant came from a deceased donor in 85.6% of patients, and the transplantation was performed preemptively in 15% of patients (Table 1).

Graft Survival

The median follow-up time was 7.0 years (interquartile range, 3.1-12.0 years). The median kidney graft survival was 16.6 years (95% CI, 16.1-17.5) with graft failure defined as death, (re)dialysis, or retransplantation whichever occurred first, whereas the median death-censored graft survival was 18.1 years. The causes of graft failure and patient death are given in Table 2.

Hazard of Graft Failure by Current Age

Three distinct age periods emerged from the graph of the overall estimated hazard of graft failure (Figure 1). The first period was characterized by a decrease of the hazard from a maximum below the age of 3 to a minimum around the age of 12 years, followed by a second period of increase until a peak at the age of 21 years. This second period was finally followed by a third period of gradual decrease in hazard (Figure 1).

The hazard of graft failure in each subgroup of patients showed a similar pattern: the risk started to increase between 11 and 13 years and reached its peak between 21 and 24 years of age (Figures 2A-F). However, the magnitude of hazard tended to vary from 1 subgroup to another. The most important differences in hazard levels were between patients who received a graft from a deceased donor and those with a living donor transplant (Figure 2B), as well as between those with a preemptive transplantation and those who received a transplant after dialysis (Figure 2E).

Risk Factors of Graft Failure in Multivariable Analyses

Results of multivariable Cox model were consistent with plots of graft failure hazards. More specifically, at any time after transplantation, recipients attaining an age between 13 and 23 years during follow-up had a significantly higher risk of graft failure compared with those younger than 13 years (adjusted hazard ratio [aHR], 1.85; 95% CI, 1.37-2.50) and those older than 23 years (aHR, 1.25; 95% CI, 1.09-1.45), after adjustment for potential confounders (Table 3). Female patients were more likely than male patients to lose their graft at any time (aHR, 1.13; 95% CI, 1.01-1.27). Patients transplanted after a period of dialysis also had an increased hazard of graft failure compared to those transplanted preemptively (aHR, 1.73; 95% CI, 1.37-2.18). The hazard of graft failure was also higher in patients with a graft from a deceased donor than from a living donor (aHR, 1.76; 95% CI, 1.18-2.60). Similarly, the hazard of graft failure was higher in patients with a donor older than 40 years (aHR, 1.31; 95% CI, 1.10-1.56) than in those with a donor younger than 20 years. Note that moving the cutoff for the oldest donors group from 40 to 50 years did not change any aHR. Patients with glomerular or vascular primary diseases also had an increased hazard of graft failure at any time after transplantation when compared with patients with hereditary nephropathies (aHR, 1.34; 95% CI, 1.10-1.64) (Table 3).

Sensitivity Analyses

Ages from 13 to 17 years, or from 15 to 25 years, were also significantly associated with a higher hazard of graft failure than younger ages. Only the age window 13 to 17 years did not have a higher hazard of graft failure than older ages, which is consistent with results of Figure 1, suggesting that the risk continued to increase after the age of 17 years. After excluding death from the definition of graft failure, ages from 13 to 23 years still conferred a higher risk of graft failure compared with younger (aHR, 2.08; 95% CI, 1.52-2.86) and older (aHR, 1.20; 95% CI, 1.05-1.39) ages (Table 4). After further adjustment for pretransplant dialysis duration, the hazard of graft failure remained higher between 13 and 23 years than before the age of 13 years (aHR, 1.79; 95% CI, 1.30-2.44) and after the age 23 years (aHR, 1.18; 95% CI, 1.01-1.37). Finally, adjusting for the difference between recipient and donor ages rather than for donor age did not change the estimated effect of current age (Table 4).

DISCUSSION

Using data from the French kidney transplant recipients younger than 30 years of age at transplantation, we found that current age had a significant impact on the risk of graft failure defined by death, return to dialysis, or receiving of a second transplant preemptively. Our results suggest a downward trend of the hazard of graft failure until the age of 12 years, followed by an increase until a peak reached at around 21 years, before a steady decline. This pattern of risk was consistent across all strata of patients, donor and transplant characteristics. However, the group of patients with preemptive transplant seems to exhibit a lower increase in risk during emerging adulthood. This finding was confirmed by the multivariable analysis where the age period between 13 and 23 years at follow-up was associated with an

TABLE 1.
Characteristics of the population at transplantation and follow-up information (n = 5983)

Variables	Modalities/units	N (%)	Median (IQR)
Factors Related to the Recipient			
Age at transplantation	(years)	5983	20.9 [16.5-26.8]
Recipient sex			
	Female	2396 (40.0)	
	Male	3587 (60.0)	
Primary renal disease			
	Glomerulonephritis/vascular diseases	2 413 (40.3)	
	CAKUT	1 346 (22.5)	
	Hereditary nephropathy	751 (12.6)	
	Other/missing	1 473 (24.6)	
Factors related to the donor			
Donor age, y			
	0-19	1 628 (27.7)	
	20-39	2 626 (44.7)	
	40-49	956 (16.3)	
	≥50	661 (11.3)	
Donor-recipient age difference, y			
	<0	1899 (32.4)	
	0-9	1562 (26.6)	
	10-19	1018 (17.4)	
	20-29	1009 (17.2)	
	>30	377 (6.4)	
Donor sex			
	Female	2 067 (35.2)	
	Male	3 804 (64.8)	
Donor type			
	Deceased	5 017 (85.6)	
	Living	854 (14.4)	
Factors related to the transplantation			
Type of transplantation			
	Preemptive	895 (15.0)	
	After dialysis	5 047 (85.0)	
Year of transplantation			
	1993-1997	1 530 (25.6)	
	1998-2002	1 480 (24.7)	
	2003-2007	1 522 (25.4)	
	2008-2012	1 451 (24.2)	
Cold ischemia time, h			
	0-11	2 424 (42.1)	
	12-23	2 032 (35.3)	
	≥24	1 299 (22.6)	
No. HLA mismatches			
	0	139 (2.4)	
	1-2	1 306 (22.4)	
	3-4	3 527 (60.6)	
	5-6	850 (14.6)	
Donor/recipient CMV serology			
	D+/R-	804 (19.9)	
	D-/R-	1 179 (29.1)	
	R+	2 061 (51.0)	
Follow-up data			
Follow-up time	(years)	5983	7.0 [3.1-12.0]
Outcome			
	Censored	4 194 (70.1)	
	(Re)dialysis first	1 584 (26.5)	
	Preemptive retransplantation first	81 (1.3)	
	Death with functioning graft	124 (2.1)	

CAKUT, Congenital anomalies of the kidneys and urinary tract; CMV, cytomegalovirus; D, donor; R, recipient; IQR, interquartile range.

TABLE 2.
Causes of death and graft loss after kidney transplantation

Causes of death (n = 208)	n	%
Cardiovascular disease, hemorrhage	56	26.9
Malignancy	40	19.2
Infection	37	17.8
Accident, suicide, treatment discontinuation	12	5.8
Miscellaneous	36	17.3
Unknown or missing	27	13.0
Causes of graft loss (n = 1789)	n	%
Chronic allograft nephropathy	863	48.2
Acute rejection	198	11.1
Vascular thrombosis or other vascular complication	130	7.3
Recurrent disease	123	6.9
Immunosuppression discontinued	73	4.1
Primary non function	34	1.9
Urological or other surgical complication	18	1.0
Infectious complication	18	1.0
Miscellaneous	72	4.0
Unknown or missing	136	7.6

increased risk of graft failure of 85% and 25% compared with the previous and following age periods, respectively, independent of age at transplantation. The results were robust in several sensitivity analyses. The period from adolescence to early adulthood thus represents an age window at particularly high risk of kidney transplant failure.

Our results are consistent with those obtained by Foster et al⁵ in the United States showing that irrespective of age at transplant, young kidney transplant recipients have an excess risk of losing their graft between 17 and 24 years of age. Van Arendonk et al⁶ also showed that the risk was significantly different for patients aged 17 to 24 years compared with younger and older ones. From multivariable analysis, we found that several covariates, such as recipient sex, primary renal disease, donor age and type, preemptive transplantation, and HLA matching, were also associated with the risk of graft failure. These associations have been widely reported in other studies on both pediatric and adult kidney transplantation.¹³⁻¹⁶

There may be different reasons that explain the increased risk of graft failure during adolescence and early adulthood. First, nonadherence to immunosuppressive treatments might be one of the leading causes. Several studies have reported that adherence to long-term treatment is poor in adolescents and young adult transplant recipients.^{3,4,17,18} The concern of nonadherence to treatment reaches alarming proportions in young patients. The estimated prevalence of nonadherence in kidney transplant recipients aged 21 years or less is 32% according to a systematic review by Dobbels et al.³ The risk of nonadherence appears to be higher in adolescents than in preteenagers.³ Currently, nonadherence to immunosuppressive therapy may be responsible for over 40% of the total number of graft losses.³ It was not possible to evaluate treatment adherence in our study, which is a registry report based on the collection of a limited number of routine clinical data. We did not have access to immunosuppressive drugs dosing and trough levels, which could have provided information to assess adherence. Moreover, an American study showed that

the increase in the hazard of graft failure during adolescence and emerging adulthood was much less pronounced in liver transplant recipients than in renal transplant recipients.¹⁹ This may partly be explained by the lower number of immunosuppressive drugs taken by liver transplant recipients, which could imply a better adherence in this age group as compared with kidney transplant recipients. The occurrence of acute rejections due to poor adherence in liver transplant recipients might also have less long-term adverse effects than in kidney transplant recipients.

Adolescence and early adulthood is a period in which the individual develops a distinct identity from their parents and tries to get rid of their authority. This need for independence and the feeling of invulnerability along with incomplete neurocognitive maturity may sometimes be responsible for illogical thinking leading to risky behaviors and nonadherence.²⁰ Of note, a similar relationship between age and graft failure has recently been observed in young heart transplant recipients.²¹

A second potential cause of increased risk of graft failure during adolescence and emerging adulthood may be related to the fact that this age corresponds to the transition period from pediatric nephrology units to adult transplant units.²² The timing and modality of the transition process vary from center to center but transfer usually occurs at 18 to 19 years of age in France, which may differ from the United States where the median age at transfer is almost 21 years.²³ This age window corresponds to the period in which it is deemed that patients are well aware of their illness and are able to manage their chronic disease under adult oriented care conditions. However, our study shows an excess risk of graft failure during this period and the peak of graft loss is reached 1 to 3 years after transfer to adult transplant care. This may result from acute rejections and chronic allograft nephropathy starting during the transition period. Indeed, chronic allograft nephropathy was by far the most common cause of graft loss in our population. Acute rejection and treatment

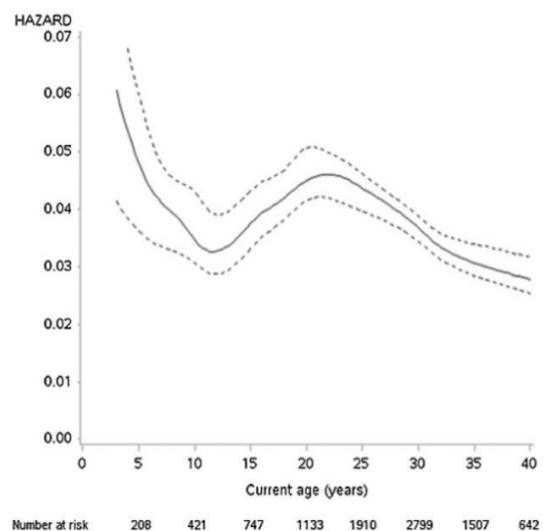


FIGURE 1. Evolution of the overall estimated hazard (with 95% confidence interval) of graft failure according to current age of young kidney transplant recipients, adjusted for both age at transplantation and time since transplantation.

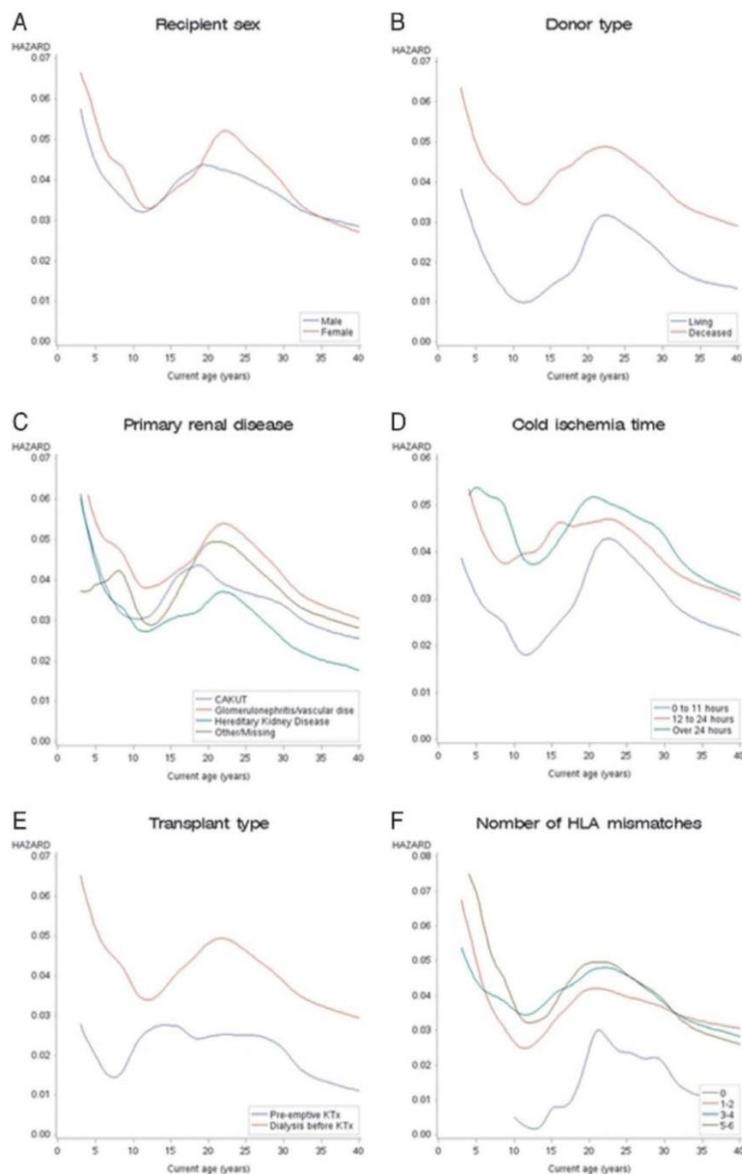


FIGURE 2. Evolution of the estimated hazard of graft failure adjusted for both age at transplantation and time since transplantation, according to current age of young kidney transplant recipients and stratified by recipient sex (A), donor type (B), primary renal disease (C), cold ischemia time (D), transplant type (E), number of HLA mismatches (F).

discontinuation were also important causes of graft loss. Although it has been suggested that transfer from pediatric to adult-oriented care may contribute to poor outcomes in young adults, reports in the literature regarding rejections and graft failure during the transition period are conflicting.^{22,24,25} Koshy et al²⁴ used the age of 18 years as a surrogate for transfer and did not find a difference in risk of graft failure before and after this age. Van den Heuvel et al²⁵ showed an increased risk of acute rejection before the transfer period but compared rejection rates in an interval including the immediate posttransplant period with rates in an interval excluding the early posttransplant period when acute rejection rates are well known to be higher. Conversely, a single-center study in the United Kingdom showed that

35% of young renal transplant recipients had lost their graft within 3 years after transfer to adult nephrology services.⁴ It has also been speculated that in addition to other causes of graft loss, transfer-specific factors are involved. These may include changes in care organization, deficiencies in communication between medical teams, and inadequate management of the specificities of adolescents and young adults in adult-oriented nephrology care where the majority of patients are over 50 years of age.²² A successful transition requires a multidisciplinary management upstream, during and after the transfer period. This was proposed by many authors including Harden et al²⁶ in the United Kingdom and by Watson et al²⁷ for both the International Society of Nephrology and the International Pediatric Nephrology Association.

TABLE 3.
Estimated adjusted hazard ratio of graft failure among young kidney transplant recipients

Variables		aHR	95% CI	P
Factors related to the recipient				
Current age	13-23 years vs. <13 years	1.85	1.37-2.50	<0.001
	13-23 years vs. > 23 years	1.25	1.09-1.45	
Recipient sex	Male	1		0.043
	Female	1.13	1.01-1.27	
Primary renal disease	Hereditary nephropathy	1		0.013
	CAKUT	1.20	0.96-1.49	
	Glomerulonephritis/vascular diseases	1.34	1.10-1.64	
	Other/missing	1.13	0.91-1.41	
Factors related to the donor				
Donor sex	Male	1		0.777
	Female	1.02	0.90-1.15	
Donor age, y	0-19	1		<0.001
	20-39	1.00	0.86-1.16	
	≥40	1.31	1.10-1.56	
Donor type	Living	1		0.005
	Deceased	1.76	1.18-2.60	
Factors related to the transplantation				
Transplant type	Preemptive	1		<0.001
	After dialysis	1.73	1.37-2.18	
Year of transplantation	2008-2012	1		0.015
	2003-2007	1.11	0.83-1.48	
	1998-2002	0.94	0.71-1.25	
	1993-1997	0.82	0.61-1.11	
Cold ischemia time	0-11 hours	1		0.289
	12-23 hours	1.07	0.92-1.24	
	≥23 hours	1.14	0.97-1.34	
No. HLA mismatches	0	1		0.084
	1-2	1.69	0.94-3.04	
	3-4	1.89	1.06-3.37	
	5-6	1.91	1.05-3.45	
Donor/recipient CMV Serology	D-/R-	1		0.153
	D+/R-	0.91	0.77-1.08	
	R+	1.07	0.93-1.22	

Because the exact transfer age was not or poorly informed in our database, it was not possible to specifically assess its impact.

Finally, the fact that the increased risk of graft failure during adolescence and early adulthood is also found in a French population in whom immunosuppressive medications are available free of cost may suggest that factors other than nonadherence also play a role. For instance, it is conceivable that this age window represents a period of heightened immunologic risk with decreased immune tolerance although there is no evidence supporting this hypothesis of change in

immune function. Another possible reason for increased risk of graft failure during adolescence and early adulthood is changing physiology. These physiological adaptations, due to the maturation that occurs during the child and adolescent development, may lead to age-related differences in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of immunosuppressive drugs and other medications.^{28,29}

Our study has a number of limitations that are inherent to studies based on registry data. In particular, limited post-transplant follow-up in the French registry prevented us from investigating changes in glomerular filtration rate, occurrence

TABLE 4.
Results of the sensitivity analyses

Current age, y	Adolescence and young adulthood period			Excluding death from graft failure definition ^{a, b}			Further adjustment for pretransplant dialysis duration ^a			Adjustment for donor-recipient age difference rather than for donor age ^a		
	aHR ^c	95% CI	P	aHR ^c	95% CI	P	aHR ^d	95% CI	P	aHR ^e	95% CI	P
13-17												
15-25												
Adolescents and young adults vs younger children	1.54	1.08-2.17	0.001	2.08	1.52-2.86	0.001	1.79	1.30-2.44	<0.001	1.93	1.43-2.60	<0.001
Adolescents and young adults vs older adults	0.88	0.70-1.10	1.35	1.20	1.05-1.39	1.20	1.18	1.01-1.37	1.20	1.05-1.38		

^a Adolescence and young adulthood period was 13 to 25 years as in the main statistical analysis.

^b Event of interest defined by return to dialysis or premature retransplantation whichever comes first, censoring at death if it occurred first.

^c Adjusted for recipient sex and primary renal disease, donor sex, age and type, type and year of transplantation, cold ischemia time, number of HLA mismatches, and donor/recipient CMV serology.

^d Adjusted for recipient sex and primary renal disease, donor sex, age and type, type and year of transplantation, cold ischemia time, number of HLA mismatches, donor/recipient CMV serology, and pretransplant dialysis duration.

^e Adjusted for recipient sex and primary renal disease, donor sex and type, donor-recipient age difference, type and year of transplantation, cold ischemia time, number of HLA mismatches, and donor/recipient CMV serology.

of acute and chronic rejections, or development of donor specific antibodies. Another important limitation is the lack of data on sociodemographic characteristics, such as ethnicity, socioeconomic status, and educational level, which are yet factors that are known to be associated with graft survival. In particular, we could not include ethnicity as a covariable because it is not allowed in France to collect statistics referring to ethnic origin. However, our study has several strengths. We used data from a large, population-based registry, with a high degree of completeness. Potential for misclassification of graft failure is small. Furthermore, we used a statistical method allowing for the first time to plot the hazard of graft failure across current age while carefully accounting for both age at transplantation and time since transplantation. To our knowledge, this is also the first study in Europe to examine the critical issue of age-related risk of graft failure in young patients.

In conclusion, there is evidence of a higher risk of graft loss in young kidney transplant recipients as they progress through adolescence and emerging adulthood. Our results suggest that an intensified surveillance of adolescent and young adult kidney transplant recipients may be justified as compared to other age groups. Comprehensive transition programs and individualized patient follow-up before and after transfer in adult transplant care may further improve graft survival in this population.

REFERENCES

- Smith JM, Ho PLM, McDonald RA. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. Renal transplant outcomes in adolescents: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Transplant*. 2002;6:493-499.
- Kennedy SE, Mackie FE, Rosenberg AR, et al. Waiting time and outcome of kidney transplantation in adolescents. *Transplantation*. 2006; 82:1046-1050.
- Dobbels F, Ruppert T, De Geest S, et al. Adherence to the immunosuppressive regimen in pediatric kidney transplant recipients: a systematic review. *Pediatr Transplant*. 2010;14:603-613.
- Watson AR. Non-compliance and transfer from paediatric to adult transplant unit. *Pediatr Nephrol*. 2000;14:469-472.
- Foster BJ, Dahhou M, Zhang X, et al. Association between age and graft failure rates in young kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2011; 92:1237-1243.
- Van Arendonk KJ, James NT, Boyarsky BJ, et al. Age at graft loss after pediatric kidney transplantation: exploring the high-risk age window. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8:1019-1026.
- Ojo AO, Morales JM, González-Molina M, et al. Comparison of the long-term outcomes of kidney transplantation: USA versus Spain. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:213-220.
- Loirat C, Chalem Y, Golmard JL. Organ allocation in pediatric transplantation in France. *Pediatr Nephrol*. 2001;16:964-970.
- Rizk CS, Singh SN. Implications of the Affordable Care Act for kidney transplantation. *Virtual Mentor*. 2012;14:250-255.
- Couchoud C, Stengel B, Landais P, et al. The renal epidemiology and information network (REIN): a new registry for end-stage renal disease in France. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:411-418.
- Strang WN, Tuppin P, Atinault A, et al. The French organ transplant data system. *Stud Health Technol Inform*. 2005;116:77-82.
- Noordzij M, Leffondré K, van Stralen KJ, et al. When do we need competing risks methods for survival analysis in nephrology? *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:2670-2677.
- Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, et al. OPTN/SRTR 2012 Annual Data Report: kidney. *Am J Transplant*. 2014;14:11-44.
- Kasiske BL, Snyder JJ, Matas AJ, et al. Preemptive kidney transplantation: the advantage and the advantaged. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13: 1358-1364.
- Hwang AH, Cho YW, Ciociarelli J, et al. Risk factors for short- and long-term survival of primary cadaveric renal allografts in pediatric recipients: a UNOS analysis. *Transplantation*. 2005;80:466-470.

16. Andreoni KA, Forbes R, Andreoni RM, et al. Age-related kidney transplant outcomes: health disparities amplified in adolescence. *JAMA Intern Med.* 2013;173:1524–1532.
17. Chisholm-Burns MA, Spivey CA, Rehfeld R, et al. Immunosuppressant therapy adherence and graft failure among pediatric renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9:2497–2504.
18. Feinstein S, Koich R, Becker-Cohen R, et al. Is noncompliance among adolescent renal transplant recipients inevitable? *Pediatrics.* 2005;115:969–973.
19. Van Arendonk KJ, King EA, Orandi BJ, et al. Loss of pediatric kidney grafts during the "high-risk age window": insights from pediatric liver and simultaneous liver-kidney recipients. *Am J Transplant.* 2015;15:445–452.
20. Engle D. Psychosocial aspects of the organ transplant experience: what has been established and what we need for the future. *J Clin Psychol.* 2001;57:521–549.
21. Foster BJ, Dahhou M, Zhang X, et al. High risk of graft failure in emerging adult heart transplant recipients. *Am J Transplant.* 2015;15:3185–3193.
22. Foster BJ. Heightened graft failure risk during emerging adulthood and transition to adult care. *Pediatr Nephrol.* 2015;30:567–576.
23. Foster BJ, Platt RW, Dahhou M, et al. The impact of age at transfer from pediatric to adult-oriented care on renal allograft survival. *Pediatr Transplant.* 2011;15:750–759.
24. Koshy SM, Hebert D, Lam K, et al. Renal allograft loss during transition to adult healthcare services among pediatric renal transplant patients. *Transplantation.* 2009;87:1733–1736.
25. van den Heuvel MEN, van der Lee JH, Cornelissen EAM, et al. Transition to the adult nephrologist does not induce acute renal transplant rejection. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:1662–1667.
26. Harden PN, Walsh G, Bandler N, et al. Bridging the gap: an integrated paediatric to adult clinical service for young adults with kidney failure. *BMJ.* 2012;344:e3718–e3718.
27. Watson AR, Harden P, Ferris M, et al. Transition from pediatric to adult renal services: a consensus statement by the International Society of Nephrology (ISN) and the International Pediatric Nephrology Association (IPNA). *Pediatr Nephrol.* 2011;26:1753–1757.
28. Hsu DT. Biological and psychological differences in the child and adolescent transplant recipient. *Pediatr Transplant.* 2005;9:416–421.
29. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, et al. Developmental pharmacology—drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med.* 2003;349:1157–1167.

II.4. Analyse complémentaire

Des analyses complémentaires à ce travail ont été réalisées dans le cadre du stage de Master 1 de Santé Publique de l'ISPED de Mélodie Clavreul, en avril-juillet 2016, encadré par moi-même, Pierre Joly, et Karen Leffondré.

Les objectifs de ce stage de Master 1 étaient de :

- 1) Evaluer l'impact de l'ajustement sur l'âge à la transplantation et le délai depuis la transplantation dans l'estimation du risque instantané de perte du greffon chez les jeunes transplantés rénaux, telle que réalisé dans l'Article 1. Pour cela, nous avons estimé la fonction de risque instantané de perte du greffon brute, et nous avons comparé les résultats à la fonction ajustée obtenue dans l'Article 1.
- 2) Evaluer l'intérêt, en terme de gain en temps de calcul, d'estimer l'intervalle de confiance (IC) de la fonction de risque instantané de perte du greffon à partir d'une méthode de bootstrap sur les paramètres plutôt que sur les individus comme dans l'Article 1. Pour cela, nous avons programmé la méthode par bootstrap sur les paramètres, et nous avons comparé les résultats à ceux obtenus par la méthode de bootstrap sur les individus, en terme de i) intervalles de confiance, et ii) temps de calculs.

II.4.1. Impact de l'ajustement sur l'âge à la transplantation et le délai depuis la transplantation

Le risque instantané brut d'échec de greffe a été calculé en nombre de pertes de greffon par personne-année, pour chaque âge courant (par tranche de 1 an), de la façon suivante :

$$\text{Risque Instantané Brut à l'âge } t = \frac{\text{nombre de patients ayant eu un échec de greffe à l'âge } t}{\text{nombre de patients à risque à l'âge } t}$$

Les résultats sont montrés sur la courbe rouge à la Figure 3. Cette courbe indique des oscillations du risque instantané brut d'échec de greffe en fonction de l'âge courant.

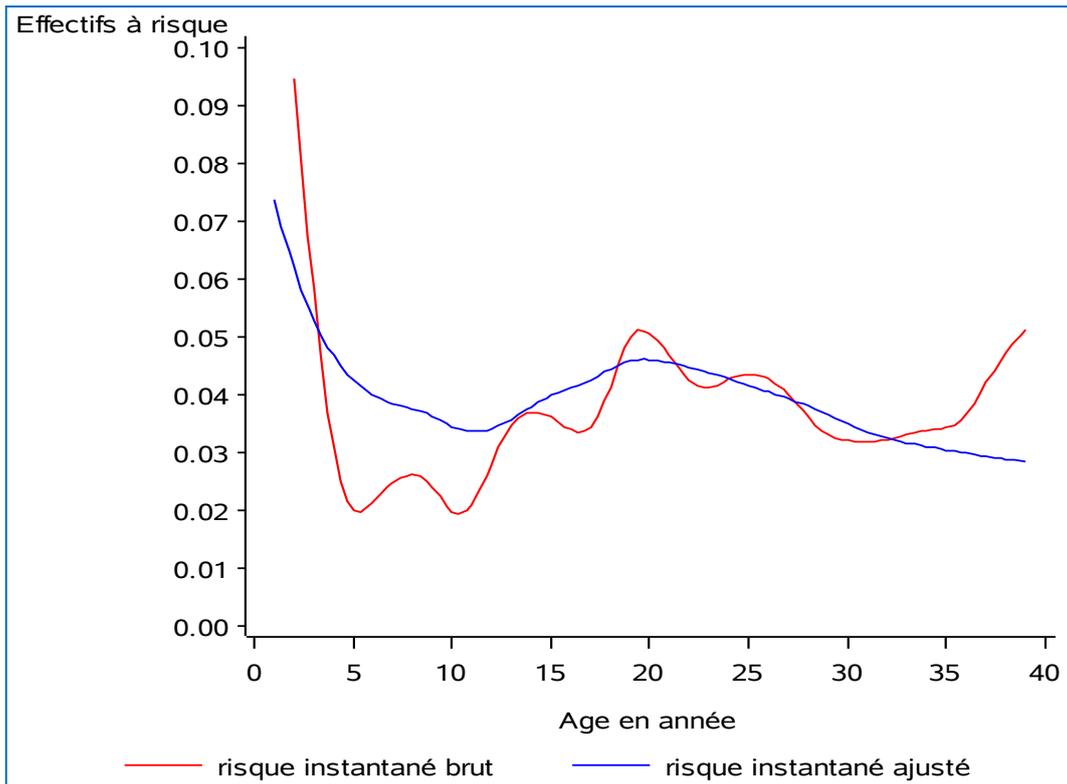


Figure 3 : Risque instantané d'échec de greffe en fonction de l'âge courant, brut (en rouge) et ajusté sur l'âge à la transplantation et le délai depuis la transplantation (en bleu), chez les jeunes transplantés rénaux en France. Données des registres REIN et CRISTAL 1993-2013.

Les oscillations du risque instantané brut d'échec de greffe (Figure 3) s'expliquent par des fluctuations importantes du dénominateur (nombre de patients à risque) dues en partie aux variations du nombre de greffes réalisées chaque année dans chaque tranche d'âge (Figure 4).

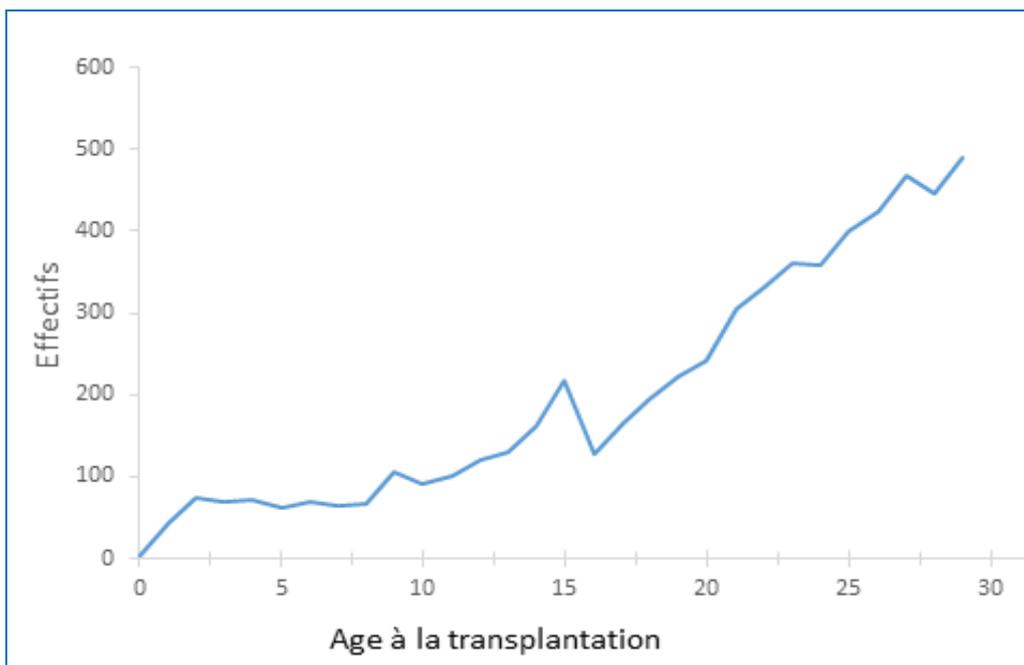


Figure 4 : Nombre de transplantation rénale chez les jeunes en France selon l'âge à la transplantation entre le 01/01/1993 et le 31/12/2012. Données des registres REIN et CRISTAL.

En comparant sur la Figure 3 les fonctions de risque instantané brut (en rouge) et ajusté sur l'âge à la transplantation et le délai depuis la transplantation (en bleu), on observe une courbe ajustée beaucoup plus lisse. L'ajustement sur ces deux facteurs permet en effet de lisser les fluctuations dues aux variations importantes du nombre de patients à risque à chaque tranche d'âge.

II.4.2. Méthode d'estimation de l'intervalle de confiance

➤ Bootstrap sur les individus

Le terme « Bootstrap » signifie ré-échantillonnage. Cela consiste à faire de l'inférence statistique sur de nouveaux échantillons obtenus à partir d'un échantillon initial. Dans l'Article 1, nous avons ré-échantillonné 500 fois les 5983 patients avec remise. La procédure d'estimation en deux étapes du risque instantané de la perte du greffon ajusté sur l'âge à la transplantation et le délai depuis la transplantation a été réalisée au complet sur ces 500 échantillons. Les 500 estimations de la fonction de risque instantanée à chaque âge courant ont été classées par ordre croissant et nous avons récupéré les 2,5^{ème} et 97,5^{ème} percentiles. Ce sont ces 2,5^{ème} et 97,5^{ème} percentiles qui ont permis de construire l'Intervalle de confiance (IC).

➤ Bootstrap sur les paramètres de Weibull

Pour éviter de réaliser les deux étapes d'estimation au complet sur chacun des 500 échantillons bootstrap, et donc gagner en temps de calcul, nous avons utilisé une deuxième approche pour obtenir les IC à 95%. Cette approche a consisté à éviter en particulier d'appliquer 500 fois l'étape 1 (estimation du modèle de Weibull pour estimer les risques instantanés individuels en fonction du délai depuis la transplantation). Seule l'étape 2 (calcul de la moyenne des risques instantanés individuels pour chaque âge courant) a en effet été appliquée 500 fois. Plus particulièrement, nous avons échantillonné non pas les patients mais les paramètres, en supposant que le vecteur des paramètres obtenu pour maximiser la vraisemblance était asymptotiquement normal. Pour chaque strate d'âge à la transplantation u (moins de 10 ans, 10-20 ans, plus de 20 ans), nous avons d'abord récupéré les valeurs des paramètres θ_u du modèle de Weibull (c'est-à-dire les paramètres de forme a_u et d'échelle b_u ainsi que le coefficient de régression β_u associé à l'âge à la transplantation en années) et de la matrice de variance-covariance $V_{\hat{\theta}_u}$ estimés sur l'ensemble des patients de la strate : $(\hat{\theta}_u, \hat{V}_{\hat{\theta}_u})$. En supposant que les paramètres du modèle suivent une loi normale multivariée, écrite $N(\hat{\theta}_u, \hat{V}_{\hat{\theta}_u})$, nous avons généré 500 valeurs de paramètres du vecteur $\hat{\theta}_u$, donc 500 triplets des paramètres a_u , b_u et β_u pour chaque strate d'âge à la transplantation u . Ensuite, pour chaque patient, nous avons calculé, à partir du modèle de Weibull spécifique au triplet de paramètres, le risque instantané individuel de perte du greffon à chaque temps (délai) après la transplantation. Ainsi, pour chacun des 5888 patients, on a obtenu 500 fonctions de risques instantanés exprimées en fonction du délai depuis la transplantation.

L'étape 2 de la procédure a ensuite été appliquée 500 fois pour obtenir la moyenne des risques instantanés individuels à chaque âge courant sur tous les patients à risque à cet âge. On a ainsi obtenu 500 nouvelles fonctions de risque instantané moyen en fonction de l'âge courant, dont on a pris la médiane pour représenter le risque instantané médian, et les 2,5^{ème} et 97,5^{ème} percentiles pour construire l'IC à 95%.

➤ **Comparaison des résultats et du temps de calcul**

Le risque instantané médian calculé par bootstrap sur les paramètres (en trait plein bleu sur la Figure 5) était très similaire au risque instantané moyen calculé initialement avec la procédure en deux étapes sur les 5888 patients (en trait plein rouge sur la Figure 5). Les deux méthodes de calcul pour estimer l'IC à 95% ont donné quant à elles approximativement les mêmes résultats, même si l'on constate quelques différences sur la borne inférieure de l'IC autour de 23 – 30 ans (Figure 5).

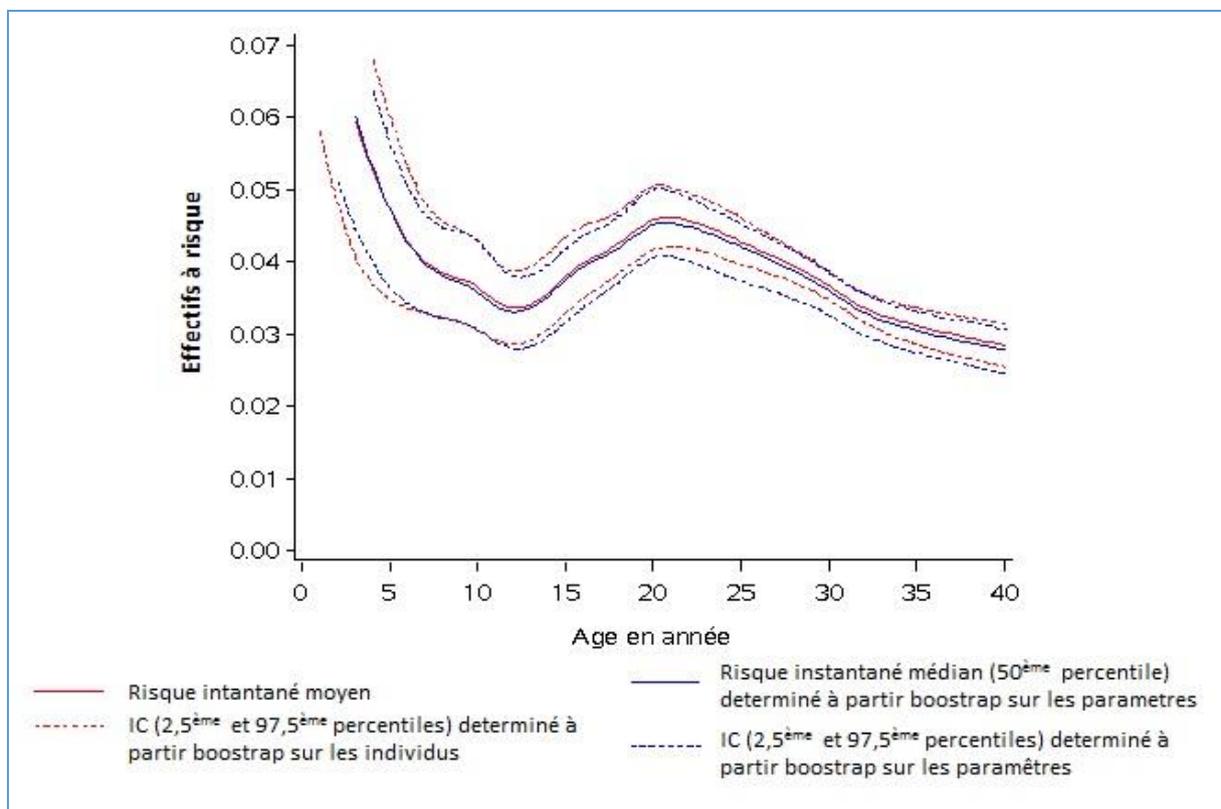


Figure 5 : Risque instantané de la perte du greffon chez les jeunes transplantés rénaux en France en fonction de l'âge courant, ajusté sur l'âge à la transplantation et le délai depuis la transplantation. Intervalles de confiance estimés par bootstrap sur les sujets (en rouge) ou sur les paramètres (en bleu). Résultats avec 500 répétitions. Données des registres REIN et CRISTAL 1993-2013.

Nous avons réitéré le calcul de l'IC avec un ré-échantillonnage sur les sujets et sur les paramètres avec 2000 répétitions au lieu de 500. Le gain de temps en passant par un ré-échantillonnage sur les paramètres pour ce nombre d'itération était conséquent (**Tableau 4**).

Tableau 4 : Temps de calcul de l'intervalle de confiance du risque instantané de la perte du greffon

Méthode d'estimation de l'intervalle de confiance	Nombre de répétitions	
	500	2 000
Bootstrap sur les sujets	17,45 min	112,35 min
Bootstrap sur les paramètres	6,43 min	29,34 min

Nous recommandons donc le bootstrap sur les paramètres pour calculer l'intervalle de confiance du risque instantané de la perte du greffon selon l'âge courant, ajusté sur l'âge à la transplantation et le délai depuis la transplantation.

II.5. Discussion complémentaire à celle de l'Article 1

Nous avons montré dans ce travail que les jeunes patients transplantés rénaux en France avaient une augmentation du risque de perdre leur greffon entre 13 et 23 ans. Ce résultat consolide notre ambition à proposer des outils pronostiques spécifiques à cette population.

Des défis méthodologiques ont été abordés dans notre travail. Premièrement, il s'agissait de pouvoir prendre en compte plusieurs variables colinéaires afin d'estimer le risque instantané de perte du greffon en fonction de l'âge courant (âge courant, âge à la transplantation, et délai depuis la transplantation). En effet, l'ajustement sur l'âge à la transplantation et le délai depuis la transplantation paraissait important pour apprécier l'effet propre de l'âge courant. Nous avons utilisé une méthode en deux étapes qui a permis de répondre à cette difficulté. Par la suite, le travail réalisé dans le cadre du stage de Mélodie Clavreul a permis de consolider l'intérêt d'un tel ajustement. En effet, de nombreuses fluctuations du risque instantané brut en fonction de l'âge courant mettent en évidence l'intérêt de l'ajustement sur l'âge la transplantation et le délai depuis la transplantation.

Le deuxième défi fut la construction de l'intervalle de confiance du risque instantané de perte du greffon. En effet, l'estimateur du risque instantané découlant de notre approche en deux étapes avait une distribution inconnue. Il n'était donc pas possible d'utiliser une formule analytique pour en déduire l'intervalle de confiance. Nous avons donc utilisé une technique de bootstrap. Le travail réalisé dans le cadre du stage de Mélodie Clavreul a permis de montrer qu'un bootstrap sur les paramètres permettait de gagner en temps de calcul tout en obtenant des résultats similaires à un bootstrap sur les sujets.

Notre travail comporte cependant plusieurs limites importantes qui sont discutées dans l'article 1. Premièrement, nous avons utilisé un évènement composite (décès/retour en dialyse/ré-transplantation, le 1^{er} des trois qui survient) pour estimer le risque instantané de perte du greffon, ce qui a évité la prise en compte de risques compétitifs dans notre procédure d'estimation en deux étapes. L'exclusion du décès avec greffon fonctionnel de l'évènement d'intérêt aurait permis d'estimer

le risque instantané plus spécifique de la perte du greffon. Cependant, nous avons utilisé cette approche en analyse de sensibilité seulement pour estimer le HR ajusté avec un modèle à risques instantanés proportionnels cause spécifique. Les résultats indiquent que le sur-risque de perte de greffon au moment de l'adolescence serait encore plus important quand on considère l'évènement plus spécifique retour en dialyse/ré-transplantation (Tableau 4 de l'Article 1).

Une deuxième limite méthodologique de notre travail est la catégorisation de l'âge courant dans le modèle à risques instantanés proportionnels cause spécifique. Nous avons en effet catégorisé l'âge courant en trois grandes classes, ce qui nous a permis de répondre aux objectifs posés à savoir s'il y a ou non une augmentation du risque instantané de perdre le greffon pendant la période d'adolescence ou d'adulte jeune, indépendamment de l'âge à la transplantation. La représentation graphique montre une évolution du risque instantané moyen en plusieurs phases qui pourraient être différenciées. Une subdivision de la période de développement (notre variable principale) en un nombre plus grand de classes nous aurait permis de quantifier le rapport de risque instantané associé à chacune de ces classes, car en effet les résultats sont sensibles à la définition des classes comme l'a montré notre analyse de sensibilité (Tableau 4 de l'Article 1). Nous aurions pu aussi traiter l'âge courant comme une variable quantitative dépendante du temps avec un effet potentiellement non linéaire, grâce à une fonction flexible de l'âge courant.

Enfin, parmi les limites méthodologiques de notre travail, nous avons supposé que le temps de rejet du greffon suivait une distribution de Weibull. Bien que le modèle de Cox utilisé pour estimer les rapports de risques instantanés, ne supposant donc aucune distribution, ait confirmé le risque plus élevé pendant l'adolescence, il serait intéressant d'utiliser également une approche non paramétrique pour estimer le risque instantané moyen.

Les discussions des aspects épidémiologiques et cliniques se trouvent dans l'Article 1.

II.6. Contribution personnelle et valorisation de ce travail

J'ai réalisé en autonomie complète toutes les analyses statistiques de l'Article 1, incluant la programmation informatique sous SAS de l'estimation du taux d'incidence en deux étapes, et de la technique du bootstrap sur les paramètres. J'ai également écrit la première version de l'Article 1 qui a été ensuite retravaillée par Jérôme Harambat et Karen Leffondré. Les commentaires et appréciations de nos co-auteurs ont permis d'améliorer le document final de l'article. Pour les analyses complémentaires à l'article, j'ai activement co-encadré, avec Pierre Joly et Karen Leffondré, Mélodie Clavreul pour son stage de Master 1 en l'aidant notamment à s'approprier les données, et à programmer sous SAS les analyses statistiques permettant de répondre à ses deux objectifs (estimation brute du taux d'incidence et programmation des deux techniques de bootstrap).

Les résultats de l'Article 1 ont fait l'objet de plusieurs communications dont :

Communication orale :

1. **Kaboré R**, Leffondré K, Macher MA, Salomon R, Ranchin B, Lahoche A, Roussey-Kesler G, Garaix F, Decramer S, Lassalle M, Couchoud C, Harambat J, et le Registre REIN. Association entre âge courant et risque de perte du greffon chez les jeunes transplantés rénaux en France. Congrès annuel de la Société de néphrologie pédiatrique, Rennes, France, November 27-29, 2014.
2. **Kaboré R**, Harambat J, Couchoud C, Leffondré K. Adolescence et perte du greffon chez les jeunes transplantés rénaux en France. 9^{ième} Conférence Francophone d'Épidémiologie Clinique (EPICLIN), Montpellier, France, May 20-22, 2015. *Revue d'épidémiologie et de santé publique* 2015; 63:S43-44
3. **Kaboré R**, Harambat J, Couchoud C, Leffondré K. Adolescence et perte du greffon chez les jeunes transplantés rénaux en France. 3th International Seminar on Renal Epidemiology, Paris 15-16 Septembre 2016

Communication affichée

1. **Kaboré R**, Leffondré K, Macher MA, Salomon R, Ranchi B, Lahoche A, Roussey-Kesler G, Garaix F, Decramer S, Lasalle M, Couchoud C, Harambat J. Age dependent risk of graft failure in young kidney transplant recipients. The 47th Annual Scientific Meeting of the European Society for Paediatric Nephrology, Porto, Portugal, September 18-20, 2014. *Pediatric Nephrology* 2014; 29(9):1781.
2. **Kaboré R**, Leffondré K, Macher MA, Salomon R, Ranchi B, Lahoche A, Roussey-Kesler G, Garaix F, Decramer S, Lasalle M, Couchoud C, Harambat J. Age dependent risk of graft failure in young kidney transplant recipients. The 52th ERA - EDTA Congress, London, United Kingdom, May 28-31, 2015. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2015; 30(suppl 3): iii351 (**Best Abstracts presented by Young Authors**)

LES MODELES PRONOSTIQUES DE LA PERTE DU GREFFON

Sommaire

III.1.	Justification et objectifs	44
III.2.	Article 2 (publié dans Nephrology Dialysis Transplantation 2017)	45
III.3.	Conclusion.....	55
III.4.	Contribution personnelle et valorisation scientifique.....	55

III.1. Justification et objectifs

Bien qu'il existe un intérêt potentiel majeur à l'utilisation d'un modèle de prédiction, le bénéfice clinique des modèles de prédiction dans la pratique clinique reste à démontrer. Leur développement a connu un essor remarquable ces dernières années. De plus en plus de maladies chroniques sont étudiées dans le cadre de la médecine personnalisée afin d'apporter par la prédiction une aide supplémentaire aux médecins dans la prise de décision clinique. Plusieurs outils ont notamment été proposés pour prédire la nécessité de recourir à un traitement de suppléance pour les patients atteints de maladie rénale chronique. Une revue systématique fait le point sur la prédiction de la survenue de l'IRT, des événements cardio-vasculaires ou du décès chez les adultes insuffisants rénaux chroniques et montre l'existence de modèles performants et validés, utilisables en pratique clinique comme la Kidney Risk failure Equation (Tangri et al. 2013). En transplantation rénale, un modèle de prédiction clinique de la perte du greffon pourrait être considéré comme un outil supplémentaire et non invasif d'aide à la décision, complémentaire de marqueurs existants tels que le DFG ou la biopsie rénale. Cependant, les études sur la prédiction de la perte du greffon chez les transplantés rénaux semblent moins fréquentes et les outils prédictifs existants semblent peu utilisés par les cliniciens. Certains cliniciens peuvent en effet ne pas être convaincus de la plus-value de ces outils prédictifs par rapport à leur jugement ; ou estimer qu'ils sont difficiles à utiliser dans la pratique clinique du fait de leur complexité. En outre, plusieurs modèles ont été proposés, ce qui pose le problème du choix du meilleur modèle. Ce choix peut dépendre de la qualité des méthodes utilisées pour développer et valider l'outil de prédiction, de la population étudiée (effectif, nombre de centres, critères de sélection dont l'âge), de l'évènement étudié et aussi du temps Landmark (moment où l'on fait la prédiction, par exemple à la transplantation) et de l'horizon de prédiction pour lequel le modèle a été validé (par exemple à 1 an ou à 5 ans post transplantation). Ainsi, un modèle développé avec un temps Landmark d'un an post-transplantation ne devrait théoriquement être appliqué qu'à la visite de suivi à un an post-transplantation. De plus, la première partie de notre travail a permis de montrer la particularité des patients jeunes quant à l'évolution de leur risque de perte du greffon rénal. Cette population jeune a

également des facteurs de risque d'initiation et de progression de la MRC différents de ceux des adultes et qui sont liés à leur développement physiologique et psychologique (Hsu 2005; Neu 2006). Un modèle développé dans une population adulte ne saurait donc être totalement adapté à cette population même si les qualités prédictives sont bonnes chez les adultes. Il était donc impératif de réaliser une revue de la littérature des modèles proposés pour prédire la perte du greffon en transplantation rénale, en essayant de distinguer les modèles développés chez les jeunes et chez les adultes. Cette revue permettrait en effet aux cliniciens d'avoir un aperçu global des méthodes, des populations et des performances, afin de faciliter la comparaison et l'évaluation critique de ces modèles.

L'objectif de ce travail était donc de réaliser une revue systématique des modèles de prédiction de la perte du greffon chez les transplantés rénaux de tous âges, de résumer leur performance, de discuter des méthodes utilisées et d'apprécier leur application clinique. Les méthodes et les résultats de ce travail sont présentés dans leur intégralité dans l'Article 2 inséré ci-après, ainsi qu'en Annexe.

III.2. [Article 2 \(publié dans Nephrology Dialysis Transplantation 2017\)](#)

Original Article

Risk prediction models for graft failure in kidney transplantation: a systematic review

Rémi Kaboré^{1,2}, Maria C. Haller^{3,4,5}, Jérôme Harambat^{1,2,6,7}, Georg Heinze³ and Karen Leffondré^{1,2,6}

¹University of Bordeaux, ISPED, Centre INSERM U1219-Bordeaux Population Health Research, Bordeaux, France, ²INSERM, ISPED, Centre INSERM U1219-Bordeaux Population Health Research, Bordeaux, France, ³Center for Medical Statistics, Informatics and Intelligent Systems (CeMSIIS), Section for Clinical Biometrics, Medical University of Vienna, Vienna, Austria, ⁴Department of Nephrology and Hypertension Diseases, Transplantation Medicine and Rheumatology, Krankenhaus Elisabethinen, Linz, Austria, ⁵Methods Support Team European Renal Best Practice, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium, ⁶INSERM, Clinical Investigation Center-Clinical Epidemiology-CIC-1401, Bordeaux, France and ⁷Pediatric Nephrology Unit, Pellegrin-Enfants Hospital, Bordeaux University Hospital, Bordeaux, France

Correspondence and offprint requests to: Karen Leffondré; E-mail: karen.leffondre@u-bordeaux.fr

ABSTRACT

Risk prediction models are useful for identifying kidney recipients at high risk of graft failure, thus optimizing clinical care. Our objective was to systematically review the models that have been recently developed and validated to predict graft failure in kidney transplantation recipients. We used PubMed and Scopus to search for English, German and French language articles published in 2005–15. We selected studies that developed and validated a new risk prediction model for graft failure after kidney transplantation, or validated an existing model with or without updating the model. Data on recipient characteristics and predictors, as well as modelling and validation methods were extracted. In total, 39 articles met the inclusion criteria. Of these, 34 developed and validated a new risk prediction model and 5 validated an existing one with or without updating the model. The most frequently predicted outcome was graft failure, defined as dialysis, re-transplantation or death with functioning graft. Most studies used the Cox model. There was substantial variability in predictors used. In total, 25 studies used predictors measured at transplantation only, and 14 studies used predictors also measured after transplantation. Discrimination performance was reported in 87% of studies, while calibration was reported in 56%. Performance indicators were estimated using both internal and external validation in 13 studies, and using external validation only in 6 studies. Several prediction models for kidney graft failure in adults have been published. Our study highlights the need to better account for competing risks when

applicable in such studies, and to adequately account for post-transplant measures of predictors in studies aiming at improving monitoring of kidney transplant recipients.

Keywords: kidney graft loss, prediction model, prognosis, systematic review, transplantation

INTRODUCTION

Predicting outcomes to guide clinical care, decision-making and resource allocation is a challenging issue in kidney transplantation. Although the survival of kidney transplant recipients has improved during the past 20 years, their life expectancy remains far below that of the general population [1–5]. Anticipating therapeutic procedures in patients at high risk of losing their kidney graft is a key to improve graft survival. Kidney biopsy is the ‘gold standard’ diagnostic tool to assess the graft rejection process and thus identify patients at risk. Unfortunately, this procedure remains invasive and expensive. Therefore, graft rejection initiation is often discovered too late to allow adjustment of care in time. Tools for predicting the long-term risk of graft loss appear to be suitable and cheap alternatives to addressing this difficulty. Several studies were conducted to propose clinical prediction tools for end-stage renal disease, and few systematic reviews of these articles have been realized [6, 7]. However, studies on graft failure prediction seem to be less frequent and, to the best of our knowledge, no systematic review of these tools and related methodological issues has been conducted. Yet,

kidney graft failure prediction raises several methodological issues including the presence of competing risks [8]. The use of available information on biomarkers after transplantation to improve graft failure prediction also raises some methodological challenges. The method used to validate the developed prediction tool is also of importance since its results indicate the relevance and suitability of the prediction tools in clinical practice.

Our objective was therefore to review prognostic studies published in the past 10 years that developed and validated, or only validated, a risk prediction model for graft failure after transplantation in kidney recipients, and to discuss methodological approaches.

MATERIALS AND METHODS

Search strategy

A search syntax with Boolean combinations of terms for kidney transplantation and prognostic models was constructed and used to identify risk prediction models for graft failure in kidney transplant recipients in Scopus and PubMed (Table 1) [9]. Detailed search strategies are provided in Supplementary Appendix 1. The results of these searches were limited to studies published in English, German and French between 1 January 2005 and 31 December 2015. Reference lists of included articles were also reviewed for relevant citations.

Study selection

R.K. screened retrieved articles by title and abstract and two reviewers (R.K. and J.H.) assessed the full text of each potentially relevant study to determine eligibility for inclusion using pre-defined criteria. We included studies that developed and validated a risk prediction model to predict graft failure in kidney transplant recipients as well as studies that validated an existing model with or without model updating. We excluded diagnostic models, narrative reviews, commentaries, case reports and editorials that contained no original data. Prediction models that were not designed to predict graft failure following kidney transplantation or did not perform any validation were also excluded. In case of discordance between the two reviewers, the final decision about inclusion/exclusion of the study was based on a discussion with a third reviewer (K.L.).

Data extraction

We extracted the following data from each of the included prediction modelling studies adapted from the CHECK list for critical Appraisal and data extraction for systematic reviews of prediction Modelling Studies (CHARMS) checklist: (i) authors name and publication year; (ii) population characteristics including donor type (living/deceased), recipients age range and transplantation period; (iii) definition of graft failure (i.e. return to or initiation of dialysis, re-transplantation and/or death), and if applicable, any mention of competing risks in the paper (i.e. competing risk by death with functioning graft for death-censored graft failure, and competing risk by dialysis/re-transplantation for death with functioning graft), and time

horizon of prediction; (iv) the data and the methods used to develop the model including centres, years of transplantation, sample size, predictors and their time of measurement with respect to transplantation, and the type of statistical model (e.g. Cox regression model, logistic regression model); and (v) the data and the methods used to validate the model including external and internal validation methods, and the prediction performance criteria including indicators of overall performance, discrimination, calibration and reclassification (all explained below). We also retrieved the number of citations of the article in Google Scholar, as well as whether the predictive performance of the proposed tool was compared to other existing tools. R.K. performed the data extraction, the result of which was evaluated and discussed with K.L. until a consensus was reached.

Overview of methodological approaches

Validation methods of prognosis models have been extensively discussed [10–12]. The overall performance of a model reflects the distance between predicted and observed outcome [13, 14]. Discrimination reflects the ability of the model to distinguish patients who will experience the event from patients who will not. It is usually measured using the concordance (C) statistics, i.e. the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve (AUC) [10, 11], which should account for censoring [15, 16] and competing risks [17, 18] if applicable. Calibration reflects the capacity of the model to correctly estimate the probability of the event at an individual level and can be assessed graphically [19]. Reclassification quantifies the improvement of a new risk prediction model compared with an existing one, in terms of classification of patients into those who will experience the event and those who will not [20, 21].

All performance indicators can be calculated on the same data set as the one used to develop the model (internal validation), and/or a separate data set (external validation). Internal validation includes single random split-sampling (e.g. 50% development sample, 50% validation sample) and resampling methods (cross-validation or bootstrapping) based on many repeated splits of the data set [22]. External validation includes temporal (using patients transplanted in different years), spatial (using patients transplanted in different centres) and fully external validation (using patients from different countries) [23].

RESULTS

The search yielded 2173 citations (Figure 1). A total of 134 citations were retrieved for full text assessment, and 39 of these met our inclusion criteria. Full data extraction table is in Supplementary Appendix 2. Among the 39 studies, 34 developed and validated a new risk prediction model [24–57] and 5 validated an existing one (2 without any model updating [58, 59] and 3 with updating [60–62]). Among the 39 studies, 19 were published after 2010, with important variability between the numbers of citations in Google Scholar (Table 2).

Studied populations

Most studies ($n = 31$) targeted adult recipients [24–26, 28–55], including one devoted to elderly recipients [35]. No study

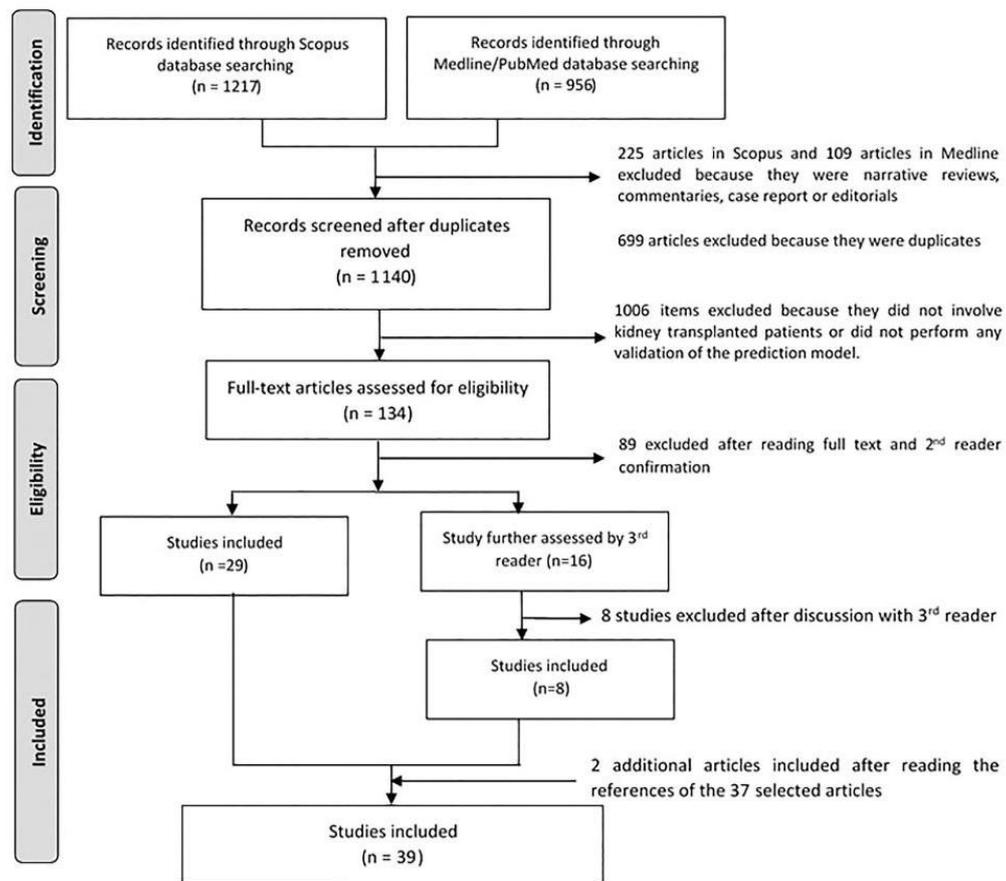


FIGURE 1: Flow chart of systematic review of studies kidney graft loss prediction.

Table 1. Database search strategy

Topic	Specific terms used	Position in article
Kidney transplanted population	'transplant OR transplantation OR graft OR grafting' AND 'kidney OR renal'	TITLE-ABSTRACT TITLE-ABSTRACT
Prediction	'prediction OR predict OR predictive OR probability OR prognosis OR prognostic OR prognostication OR score OR scores' AND	TITLE-ABSTRACT
Modelling	'model OR models OR regression OR equation OR equations OR modeling OR modelling' AND	TITLE-ABSTRACT
Outcome	'failure OR loss OR Death OR mortality OR survival' AND	TITLE-ABSTRACT
Prediction study design	'prediction OR predict OR predictive OR predicting OR validation OR validity OR validated OR cross-validation OR selection OR calibration OR discrimination OR discriminates OR ROC'	TITLE-ABSTRACT-KEYWORDS ^a

^aFurther search in keywords in Scopus database only.

Table 2. Publication and population characteristics

Characteristics	n	%
Type of studies		
Development and validation of a new model	34	87
Validating an existing model		
Without any model updating	2	5
With model updating	3	8
Publication years		
2005–07	6	15
2008–10	14	36
2011–13	14	36
2014–15	5	13
Number of citations in Google Scholar		
<6	9	23
6–15	9	23
16–29	12	31
≥30	9	23
Recipient age		
All ages	1	3
≥16 years	3	8
Adults		
≥18 years	15	38
≥65 years	1	3
Age range unspecified	15	38
Not reported	4	10
Recipient kidney transplant type		
Deceased or living donors	9	23
Living donors only	4	10
Deceased donor only	14	36
Unspecified	12	31
Data used to develop the model		
National registry	17	43
Single centre	14	36
Multicentre	8	21

specifically targeted paediatric recipients, although four studies included all ages or recipients older than 16 years. In total, 4 studies (10%) did not indicate age range of recipients, 14 (36%) studies developed/validated models for recipients of deceased donors only and 12 (31%) did not report the donor type. In total, 17 (43%) studies used data from national registries to develop their model, 14 (36%) used data from a single centre and 8 (21%) from several centres (Table 2).

Predicted outcomes

Nine articles investigated several types of events including different definitions of graft failure (Table 3). Among the 30 studies predicting one event type only, dialysis or re-transplantation (whichever comes first) was investigated in 10 papers, death was included in the graft failure definition in 11 papers and 9 studies predicted only death. Among these nine studies, one indicated that it was death with functioning graft [61] and four that it was death before or after dialysis/re-transplantation [27, 35, 37, 62], so with or without functioning graft. Four papers just mentioned ‘any cause of death’ [29, 38, 39, 58], which did not indicate whether it was death with functioning graft only, or death with or without functioning graft. Outcomes were mostly predicted at long-term time horizon (i.e. at least 5 years post-transplant) (Table 3), and no study clearly

Table 3. Predicted events, timing of prediction and predictors, and statistical modelling

Study characteristics	n	%
Predicted events		
Graft failure (dialysis/re-transplantation/ death with functioning graft)	11	28
Death censored graft failure (dialysis/re-transplantation)	10	25
Death with or without functioning graft	4	10
Death with functioning graft	1	3
Death of ‘any cause’ (without specifying with or without functioning graft)	4	10
Several predicted events	9	23
Predicted time horizon		
Short term (1–4 years) only	7	18
Long term only		
5–10 years	15	38
Years unspecified	3	8
Both short-term and long-term time horizon	11	28
Not reported	3	8
Timing of predictors measurement		
At transplantation only	25	64
After transplantation	14	36
Statistical modelling method		
Cox regression only	23	59
Logistic regression only	5	12
BBNs only	1	3
Based tree model only	3	8
Linear regression model only	1	3
Several types of statistical model used	5	12
Calculation of score index by formula	1	3
Final form of the model used for validation and future use		
Original model	17	44
Score	19	49
Nomogram	1	2
Several forms	2	5

reported if and how competing risks were accounted for when applicable (Supplementary Appendix 2).

Predictors used

Predictors used to build the models (Figure 2) were measured at time of kidney transplantation only in 25 studies, and at later times during follow-up in 14 studies. The predictors, the values of which were measured at transplantation, only included donor and recipient age, donor type, cause of kidney failure, cold ischemia time, dialysis duration prior to kidney transplantation and body mass index of the donor and the recipient (Supplementary Appendix 2). Other predictors were measured shortly after transplantation [e.g. creatinine in the first week after transplantation or last estimated glomerular filtration rate (eGFR) available [38, 44]] or further from transplantation (e.g. serum creatinine at 6 months [40, 44] or at 1 year [50], blood pressure, and proteinuria at 1 year [33]). Other predictors less commonly used in routine care were also included in some models, such as immunological markers [26] or carotid-femoral pulse wave velocity at 8 weeks after transplantation [29].

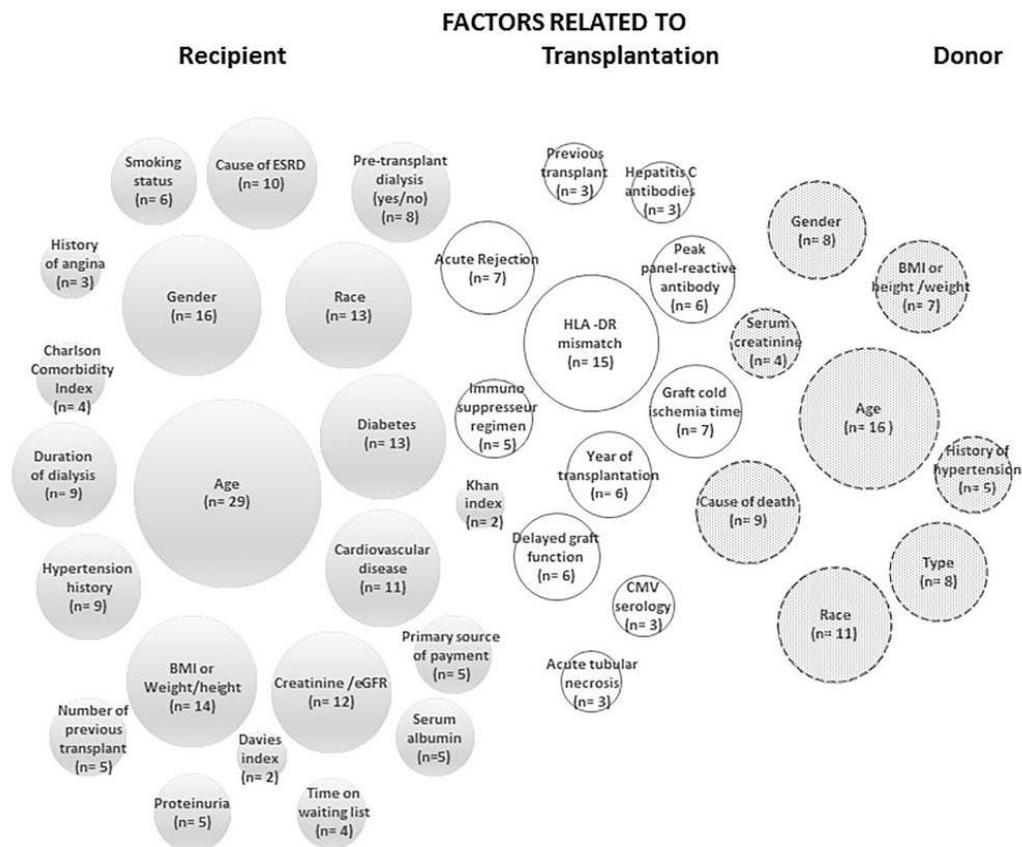


FIGURE 2: Distribution of the main predictors used in the 39 articles among predictors used more than once.

Statistical models used

A total of 23 studies (59%) used the Cox model only (Table 3). Logistic regression was used in five papers [27, 28, 30, 32, 33] for both short- and long-term prediction, although the use of this regression model assumes that all patients are followed-up over the entire period of prediction. Other less frequently used statistical approaches included decision tree methodology [36, 43, 63], Bayesian belief networks (BBNs) [57] and artificial neural network [24].

Proposed prediction tool for clinical use

Prediction models, in their original form, allow the derivation of the probability for a given patient to lose the graft before a given time after transplantation. The derived probability should help decision-making, before or after transplantation of the patient. However, the derivation of the probability should be implemented via a software or an online calculator, which are easy to use in clinical practice. Moreover, a probability alone may be difficult to interpret, in particular if it is not compared to probabilities of other patients. To facilitate future use of the proposed prediction model in clinical practice, 15 studies

presented it as a score and 1 as a nomogram (Table 3). Among them, 11 proposed some thresholds to facilitate decision-making (Supplementary Appendix 2). The thresholds were obtained using median [31], tertiles [37, 38], quartiles [42, 52] or quintiles [39, 45] of the score distribution in the development data set. Some thresholds were also based on cluster analysis [51], or on optimal cut-offs for sensitivity/specificity [30, 33, 49]. Some predictive tools, e.g. the Kidney Transplant Failure Score (KTFS), which predicts the risk of dialysis after the first year post-transplantation [33], have been implemented in an online calculator (Supplementary Appendix 2) with a current formal evaluation of its use in clinical practice [64]. The Recipient Risk Score (RRS) that was originally proposed to improve deceased donor renal allocation [25] has recently been updated to incorporate creatinine at 1 year post-transplantation (1-year RRS) and also implemented in an online calculator [65].

Evaluation of the performance of the risk prediction model

The performance indicators were estimated using internal validation techniques only in 20 studies (Table 4). Among

Table 4. Data and methods used to validate the model

	n	%
Method used to test the performance of the model		
External validation only (n = 6)		15
Spatial ^a	2	
Temporal ^a	2	
Fully external ^a	2	
Internal validation only (n = 20)		51
Split-sample only		
50% development, 50% validation	5	
60% development, 40% validation	1	
66% development, 33% validation	2	
Cross-validation only		
5-fold cross-validation	1	
10-fold cross-validation	4	
Unspecified	3	
Bootstrapping only	1	
Several internal validation methods used	1	
Internal validation unspecified	2	
Both internal and external validation (n = 13)		34
Method used to quantify the performance of the model		
Overall performance (n = 2)		5
R ² (Coefficient of determination)	2	
Discrimination (n = 34)		87
AUC (C statistic) only	26	
Classification (sensitivity and specificity) only	3	
Both criteria	5	
Calibration (n = 22)		56
Hosmer–Lemeshow test only	5	
Calibration slope only	2	
Agreement between predicted and observed graft failures only	12	
Several calibration methods	3	
Reclassification		8
NRI	3	
Other criteria (n = 1)		3
IPEC score	1	

^aSpatial external validation' means validated in other centre(s) in the same source population; 'temporal external validation' means validated in recent years in the same source population; 'fully external validation' means validated in another source population.

them, eight used single random split-sampling only [27, 34, 37–39, 43, 49, 52] and nine used resampling techniques only [26, 28, 29, 32, 36, 45, 48, 55, 62]. External validation was only performed in six studies (two studies used spatial validation [53, 60], two temporal validation [30, 42] and two fully external validation [58, 59]). Both internal and external validation was performed in 13 studies [24, 31, 33, 35, 41, 44, 46, 47, 50, 51, 57, 61, 63].

Among the 31 studies that reported AUC (Table 4), the highest AUC value (0.94) was obtained for an artificial neural networks model predicting dialysis/re-transplantation/death at 5 years in patients transplanted from living donors and who survived beyond 3 months post-transplant [24] (Supplementary Appendix 2). The result of the Hosmer–Lemeshow test was reported in seven papers [24, 32, 35, 44, 53, 54, 58]. The agreement between predicted and observed outcomes was evaluated in 12 studies, but calibration plots were shown in 5 studies only [28, 43, 49–51]. The calibration slope was reported in two studies [29, 41]. Reclassification performance using the Net Reclassification Improvement (NRI) index was reported in three studies [44, 46, 53]. Overall performance using the

coefficient of determination was reported in two studies [29, 51]. The integrated prediction error curve (IPEC) score, which evaluates the predictive performance in the context of high-dimensional survival data [66, 67], was used in one study [47].

DISCUSSION

A relatively large number of prognostic models have been proposed and validated in the last 10 years to predict graft failure in adult kidney transplant recipients. However, we found substantial variability in data collected and methods used for model development and validation. Notably, the definition of graft failure was particularly variable and included death in about half of the studies. A large number of different predictors have been used in the various models, including a number of predictors measured after transplantation such as serum creatinine [33, 34, 38, 40], eGFR [41, 44, 50], proteinuria [33], acute rejection [33, 39], acute tubular necrosis [38], carotid-femoral pulse wave velocity [29] and use of immunosuppressant [38, 39]. About half of the studies validated their model without external data, using various internal validation techniques including mostly single-split sampling. Most studies reported the discrimination performance of their model using AUC only.

The large variability in the quality of the methods used to develop and validate the risk prediction model, as well as in the quality of reporting, has been observed in many other systematic reviews of prognosis studies conducted in other contexts [68–70]. Such observation led to the development of clear recommendations for assessing the performance of prediction models [10] as well as for reporting the results [71, 72]. Recommendations indicate for example that both discrimination and calibration should be reported, internal validation should be corrected for optimism using resampling techniques, external validation could be useful to assess the generalizability to other similar populations, and performance indicators for survival outcomes should account for censoring and competing risks [10]. While internal validation correcting for over-optimism is absolutely necessary as a first step to evaluate the performance of the model in the population used to develop the model, external validation is essential for subsequent use in clinical practice. Indeed, the overall population of kidney recipients is large and diverse, and clinicians may not be confident enough in a tool that has not been validated in different kidney recipient populations. Our results indeed show that among studies that performed both internal and external validation, the AUC tended to be substantially lower when based on external validation. The AUC also varied a lot depending on the time horizon of prediction, even for a given prediction model. Some studies did not report this time horizon, which makes it impossible to compare the reported AUC to other published AUC.

Methodological issues need to be considered when deciding to use or not a proposed predictive tool in clinical practice. For example, censoring and competing risks are of major importance in our setting since graft failure is a time-to-event (survival) outcome that is systematically subject to censoring because not all patients are usually followed-up over the entire period of prediction. Graft failure may also be subject to

competing risks depending on its exact definition. Indeed, death with functioning graft is a competing risk for death-censored graft failure, and dialysis or re-transplantation are competing risks for death with functioning graft [8]. It is also important to distinguish prediction of death with functioning graft from prediction of death after dialysis or re-transplantation, since both dialysis and re-transplantation modify the risk of death. Dialysis and re-transplantation should thus systematically be considered as competing events of death. Yet four studies mixed both death before and after dialysis or re-transplantation, and four just specified 'any cause of death' without clarifying whether it was death with functioning graft only, or whether it included death after dialysis/re-transplantation. While the Cox model censoring at competing events can be used directly to estimate hazard ratios [8, 73], its use to derive predicted probabilities of events and corresponding model performance indicators in the presence of competing risks requires specific methods and software [17, 74–76]. Yet, none of the studies that we reviewed clearly reported if and how competing risks were accounted for when applicable. Thus, it is difficult to assess the accuracy of the reported values of the performance indicators such as AUC, which may be biased if these issues were not correctly accounted for. The bias may be negligible if only few patients experienced the competing event in the population, but potentially important in populations where a non-negligible proportion of patients experience the competing event. A predicting tool that does not correctly account for important competing risks in the population of interest should thus be used with caution in clinical practice, since the individual probabilities derived from this tool may be biased.

For the practical use of predictive tools, it is also important to distinguish the interest of clinicians in predicting the risk of graft failure from transplantation for a new patient given its baseline characteristics, or in predicting the risk of graft failure from a given follow-up visit after transplantation, given the evolution of the patient's condition since transplantation. Our review found 14 studies that used predictors measured during follow-up after transplantation such as serum creatinine. However, some of these studies did not clearly explain how post-transplant predictors were accounted for, although this is not so straightforward and thus prone to methodological pitfalls. The most popular approach to account for such time-dependent predictors in risk prediction models is the landmark approach [77]. This consists in (i) choosing a landmark time (i.e. a time origin), for example, 1 year after transplantation if one wants to incorporate information on predictors within the first year, (ii) developing the model using all patients that are still followed-up and at risk of graft failure at the landmark time and (iii) predicting the probability for each patient to lose the graft and/or die between the landmark time and a given time horizon. The risk prediction model developed this way can incorporate any measure of the predictors that have been assessed between transplantation and the landmark time. The advantage of this approach is that it allows the use of standard regression models for survival or competing risk data. The limitation is that, if several measurements of the predictors are available between transplantation and the landmark time, one should generally use summary statistics of these repeated post-transplant

measures in the model, such as the last measured value or the percentage decrease of eGFR between transplantation and the landmark time [44]. This was probably the approach used in most of the 14 papers using post-transplant predictors, although only a few of them have clearly reported that only patients who had not experienced the event before the landmark time were used to develop the prediction model [33, 40, 41, 44, 50, 53]. An alternative approach, which would not require summarizing repeated values of quantitative post-transplant predictors (e.g. serum creatinine), would be to use a joint modelling approach, which consists of simultaneously modelling the whole trajectory of the post-transplant predictor and the risk of graft failure [78, 79]. Joint models have recently been used to illustrate their advantages for investigating the association between eGFR trajectories and initiation of renal replacement therapy [80] or death in end-stage renal disease patients [81]. They also have been used to assess the association between serum creatinine trajectories and risk of kidney failure [82]. However, to the best of our knowledge, in spite of their potential for providing accurate dynamically updated predictions, joint models have still not been used to predict graft failure in kidney transplant recipients.

The potential limitations of our study were the restriction to English, German and French languages and exclusion of grey literature (i.e. materials and research produced by organizations outside of the traditional academic publishing and distribution channels). However, we believe that this did not impact our main findings regarding the heterogeneity of methods used.

CONCLUSION

This review demonstrates that several prediction models for kidney graft failure have been developed and validated in the past 10 years, with substantial variability in the definition of graft failure, included predictors, and methods used for model development and validation. This makes it difficult to specifically recommend the use of a particular proposed predictive model in clinical practice, although some models have shown good predictive performance and could easily be used routinely, e.g. the KTFS for patients with functioning graft at 1 year [33]. However, we can make some strong recommendations for the development and validation of future risk prediction models in kidney transplantation, or for validation of existing ones. First, we specifically recommend clearly defining the types of events included in graft failure definition. If the definition implies competing risks, we strongly recommend adequately accounting for them in model development and in the estimation of performance indicators, as well as to systematically report the method used to account for them. We also recommend clearly stating the time origin (e.g. transplantation or 1 year post-transplantation) and the time horizon (e.g. 5 or 10 years) at which prediction performances are evaluated. If post-transplant predictors are used, repeated measurements of post-transplant predictors should be adequately accounted for in model development and validation. We indeed believe that dynamic predictions are of great potential interest for improving the monitoring of patients, but the statistical model used to compute such dynamic predictions needs to be adequately

developed and validated. We also recommend validating the predictive tool using resampling methods, and reporting prediction performance for different time horizons. External validation should also be strongly encouraged to assess the generalizability in a larger population of kidney recipients. Finally, predictive models that are developed for routine clinical practice should be implemented via a tool that is easy to use in this setting.

SUPPLEMENTARY DATA

Supplementary data are available online at <http://ndt.oxfordjournals.org>.

Funding

RK was supported by a PhD research grant from the French ministry of Higher Education and Research.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

None declared.

REFERENCES

- Lassalle M, Ayav C, Frimat L *et al*. The essential of 2012 results from the French Renal Epidemiology and Information Network (REIN) ESRD registry. *Nephrol Ther* 2015; 11: 78–87
- Gondos A, Döhler B, Brenner H *et al*. Kidney graft survival in Europe and the United States: strikingly different long-term outcomes. *Transplantation* 2013; 95: 267–274
- Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA *et al*. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med* 2000; 342: 605–612
- Meier-Kriesche H-U, Schold JD, Kaplan B. Long-term renal allograft survival: have we made significant progress or is it time to rethink our analytic and therapeutic strategies? *Am J Transplant* 2004; 4: 1289–1295
- Lamb KE, Lodhi S, Meier-Kriesche H-U. Long-term renal allograft survival in the United States: a critical reappraisal. *Am J Transplant* 2011; 11: 450–462
- Tangri N, Kitsios GD, Inker LA *et al*. Risk prediction models for patients with chronic kidney disease: a systematic review. *Ann Int Med* 2013; 158: 596–603
- Al-Aly Z. Prediction of renal end points in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013; 83: 189–191
- Noordzij M, Leffondré K, van Stralen KJ *et al*. When do we need competing risks methods for survival analysis in nephrology? *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 2670–2677
- Falagas ME, Pitsouni EI, Malietzis GA *et al*. Comparison of PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar: strengths and weaknesses. *FASEB J* 2008; 22: 338–342
- Steyerberg EW, Vickers AJ, Cook NR *et al*. Assessing the performance of prediction models: a framework for traditional and novel measures. *Epidemiology* 2010; 21: 128–138
- Tripepi G, Jager KJ, Dekker FW *et al*. Statistical methods for the assessment of prognostic biomarkers (part I): discrimination. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1399–1401
- Tripepi G, Jager KJ, Dekker FW *et al*. Statistical methods for the assessment of prognostic biomarkers (Part II): calibration and re-classification. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1402–1405

- Nagelkerke NJD. A note on a general definition of the coefficient of determination. *Biometrika* 1991; 78: 691–692
- Gerds TA, Cai T, Schumacher M. The performance of risk prediction models. *Biom J* 2008; 50: 457–479
- Heagerty PJ, Lumley T, Pepe MS. Time-dependent ROC curves for censored survival data and a diagnostic marker. *Biometrics* 2000; 56: 337–344
- Chambless LE, Diao G. Estimation of time-dependent area under the ROC curve for long-term risk prediction. *Stat Med* 2006; 25: 3474–3486
- Blanche P, Dartigues J-F, Jacqmin-Gadda H. Estimating and comparing time-dependent areas under receiver operating characteristic curves for censored event times with competing risks. *Stat Med* 2013; 32: 5381–5397
- Wolbers M, Blanche P, Koller MT *et al*. Concordance for prognostic models with competing risks. *Biostatistics* 2014; 15: 526–539
- Gronnesby JK, Borgan O. A method for checking regression models in survival analysis based on the risk score. *Lifetime Data Anal* 1996; 2: 315–328
- Pencina MJ, D'Agostino RB, D'Agostino RB *et al*. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med* 2008; 27: 157–172
- Pencina MJ, D'Agostino RB, Steyerberg EW. Extensions of net reclassification improvement calculations to measure usefulness of new biomarkers. *Stat Med* 2011; 30: 11–21
- Steyerberg EW, Eijkemans MJ, Harrell FE *et al*. Prognostic modeling with logistic regression analysis: in search of a sensible strategy in small data sets. *Med Decis Making* 2001; 21: 45–56
- Justice AC, Covinsky KE, Berlin JA. Assessing the generalizability of prognostic information. *Ann Intern Med* 1999; 130: 515–524
- Akl A, Ismail AM, Ghoneim M. Prediction of graft survival of living-donor kidney transplantation: nomograms or artificial neural networks? *Transplantation* 2008; 86: 1401–1406
- Baskin-Bey ES, Kremers W, Nyberg SL. A recipient risk score for deceased donor renal allocation. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 284–293
- Bodonyi-Kovacs G, Putheti P, Marino M *et al*. Gene expression profiling of the donor kidney at the time of transplantation predicts clinical outcomes 2 years after transplantation. *Hum Immunol* 2010; 71: 451–455
- van Walraven C, Austin PC, Knoll G. Predicting potential survival benefit of renal transplantation in patients with chronic kidney disease. *Can Med Assoc J* 2010; 182: 666–672
- Tiong HY, Goldfarb DA, Kattan MW *et al*. Nomograms for predicting graft function and survival in living donor kidney transplantation based on the UNOS Registry. *J Urol* 2009; 181: 1248–1255
- Dahle DO, Eide IA, Åsberg A *et al*. Aortic stiffness in a mortality risk calculator for kidney transplant recipients. *Transplantation* 2015; 99: 1730–1737
- De Vusser K, Lerut E, Kuypers D *et al*. The predictive value of kidney allograft baseline biopsies for long-term graft survival. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 1913–1923
- Einecke G, Reeve J, Sis B *et al*. A molecular classifier for predicting future graft loss in late kidney transplant biopsies. *J Clin Invest* 2010; 120: 1862–1872
- Lin RS, Horn SD, Hurdle JF *et al*. Single and multiple time-point prediction models in kidney transplant outcomes. *J Biomed Inform* 2008; 41: 944–952
- Foucher Y, Daguin P, Akl A *et al*. A clinical scoring system highly predictive of long-term kidney graft survival. *Kidney Int* 2010; 78: 1288–1294
- Fritsche L, Hoerstrup J, Budde K *et al*. Accurate prediction of kidney allograft outcome based on creatinine course in the first 6 months posttransplant. *Transplant Proc* 2005; 37: 731–733
- Grams ME, Kucirka LM, Hanrahan CF *et al*. Candidacy for kidney transplantation of older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60: 1–7
- Greco R, Papalia T, Lofaro D *et al*. Decisional trees in renal transplant follow-up. *Transplant Proc* 2010; 42: 1134–1136
- Hemke AC, Heemskerk MBA, van Diepen M *et al*. Survival prognosis after the start of a renal replacement therapy in the Netherlands: a retrospective cohort study. *BMC Nephrol* 2013; 14: 258
- Hernández D, Rufino M, Bartolomei S *et al*. A novel prognostic index for mortality in renal transplant recipients after hospitalization. *Transplantation* 2005; 79: 337–343
- Hernández D, Sánchez-Fructuoso A, González-Posada JM *et al*. A novel risk score for mortality in renal transplant recipients beyond the first post-transplant year. *Transplantation* 2009; 88: 803–809

40. Ho J, Wiebe C, Rush DN *et al.* Increased urinary CCL2: Cr ratio at 6 months is associated with late renal allograft loss. *Transplantation* 2013; 95: 595–602
41. Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ *et al.* A simple tool to predict outcomes after kidney transplant. *Am J Kidney Dis* 2010; 56: 947–960
42. Kikić Z, Herkner H, Sengölge G *et al.* Pretransplant risk stratification for early survival of renal allograft recipients. *Eur J Clin Invest* 2014; 44: 168–175
43. Krikov S, Khan A, Baird BC *et al.* Predicting kidney transplant survival using tree-based modeling. *Am Soc Artif Intern Org* 2007; 53: 592–600
44. Moore J, He X, Shabir S *et al.* Development and evaluation of a composite risk score to predict kidney transplant failure. *Am J Kidney Dis* 2011; 57: 744–751
45. Rao PS, Schaubel DE, Guidinger MK *et al.* A comprehensive risk quantification score for deceased donor kidneys: the kidney donor risk index. *Transplantation* 2009; 88: 231–236
46. Loupy A, Lefaucheur C, Vernerey D *et al.* Molecular microscope strategy to improve risk stratification in early antibody-mediated kidney allograft rejection. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25: 2267–2277
47. Lowsky DJ, Ding Y, Lee DKK *et al.* A K-nearest neighbors survival probability prediction method. *Stat Med* 2013; 32: 2062–2069
48. Machnicki G, Pinsky B, Takemoto S *et al.* Predictive ability of pretransplant comorbidities to predict long-term graft loss and death. *Am J Transplant* 2009; 9: 494–505
49. Munivenkatappa RB, Schweitzer EJ, Papadimitriou JC *et al.* The Maryland aggregate pathology index: a deceased donor kidney biopsy scoring system for predicting graft failure. *Am J Transplant* 2008; 8: 2316–2324
50. Schnitzler MA, Lentine KL, Axelrod D *et al.* Use of 12-month renal function and baseline clinical factors to predict long-term graft survival: application to BENEFIT and BENEFIT-EXT trials. *Transplantation* 2012; 93: 172–181
51. Schold JD, Kaplan B, Baliga RS *et al.* The broad spectrum of quality in deceased donor kidneys. *Am J Transplant* 2005; 5: 757–765
52. Watson CJ, Johnson RJ, Birch R *et al.* A simplified donor risk index for predicting outcome after deceased donor kidney transplantation. *Transplantation* 2012; 93: 314–318
53. Shabir S, Halimi J-M, Cherukuri A *et al.* Predicting 5-year risk of kidney transplant failure: a prediction instrument using data available at 1 year posttransplantation. *Am J Kidney Dis* 2014; 63: 643–651
54. Gusukuma LW, Junior S, Tedesco H *et al.* Risk assessment score in pre-kidney transplantation: methodology and the socioeconomic characteristics importance. *J Bras Nefrol* 2014; 36: 339–351
55. Tang H, Poynton MR, Hurdle JF *et al.* Predicting three-year kidney graft survival in recipients with systemic lupus erythematosus. *Am Soc Artif Intern Org* 2011; 57: 300–309
56. Tang H, Goldfarb-Rumyantzev AS, Hunter C *et al.* Validating prediction models of kidney transplant outcome using local data. *AMIA Annu Symp Proc* 2007; 11: 1128
57. Brown TS, Elster EA, Stevens K *et al.* Bayesian modeling of pretransplant variables accurately predicts kidney graft survival. *Am J Nephrol* 2012; 36: 561–569
58. Szabó RP, Asztalos L, Szabó L *et al.* Validation of a prognostic function for renal transplant recipients in Hungary. *J Nephrol* 2011; 24: 619–624
59. Gourishankar S, Grebe SO, Mueller TF. Prediction of kidney graft failure using clinical scoring tools. *Clin Transplant* 2013; 27: 517–522
60. Bang K, Lee HK, Huh W *et al.* Assessment of deceased donor kidneys using a donor scoring system. *Yonsei Med J* 2010; 51: 870
61. Moore J, He X, Liu X *et al.* Mortality prediction after kidney transplantation: comparative clinical use of 7 comorbidity indices. *Exp Clin Transplant* 2011; 9: 32–41
62. Jassal SV, Schaubel DE, Fenton SSA. Baseline comorbidity in kidney transplant recipients: a comparison of comorbidity indices. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 136–142
63. Tang H, Hurdle JF, Poynton M *et al.* Validating prediction models of kidney transplant outcome using single center data. *Am Soc Artif Intern Org* 2011; 57: 206–212
64. Foucher Y, Meurette A, Daguin P *et al.* A personalized follow-up of kidney transplant recipients using video conferencing based on a 1-year scoring system predictive of long term graft failure (TELEGRAFT study): protocol for a randomized controlled trial. *BMC Nephrol* 2015; 16: 6
65. Lorent M, Giral M, Pascual M *et al.* Mortality prediction after the first year of kidney transplantation: an observational study on two European cohorts. *PLoS One* 2016; 11: e0155278
66. Porzelius C, Schumacher M, Binder H. A general, prediction error-based criterion for selecting model complexity for high-dimensional survival models. *Stat Med* 2010; 29: 830–838
67. Porzelius C, Schumacher M, Binder H. The benefit of data-based model complexity selection via prediction error curves in time-to-event data. *Comput Stat* 2011; 26: 293–302
68. Collins GS, Mallett S, Omar O *et al.* Developing risk prediction models for type 2 diabetes: a systematic review of methodology and reporting. *BMC Med* 2011; 9: 103
69. Collins GS, Omar O, Shanyinde M *et al.* A systematic review finds prediction models for chronic kidney disease were poorly reported and often developed using inappropriate methods. *J Clin Epidemiol* 2013; 66: 268–277
70. Mallett S, Royston P, Waters R *et al.* Reporting performance of prognostic models in cancer: a review. *BMC Med* 2010; 8: 21
71. Moons KGM, Altman DG, Reitsma JB *et al.* Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): explanation and elaboration. *Ann Int Med* 2015; 162: W1–W73
72. Collins GS, Reitsma JB, Altman DG *et al.* Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement. *Ann Int Med* 2015; 162: 55–63
73. Andersen PK, Geskus RB, de Witte T *et al.* Competing risks in epidemiology: possibilities and pitfalls. *Int J Epidemiol* 2012; 41: 861–870
74. Wolbers M, Koller MT, Witteman JCM *et al.* Prognostic models with competing risks: methods and application to coronary risk prediction. *Epidemiology* 2009; 20: 555–561
75. Gerds TA, Scheike TH, Andersen PK. Absolute risk regression for competing risks: interpretation, link functions, and prediction. *Stat Med* 2012; 31: 3921–3930
76. Rosthøj S, Andersen PK, Abildstrom SZ. SAS macros for estimation of the cumulative incidence functions based on a Cox regression model for competing risks survival data. *Comp Methods Programs Biomed* 2004; 74: 69–75
77. Van Houwelingen HC. Dynamic prediction by landmarking in event history analysis. *Scand J Stat* 2007; 34: 70–85
78. Rizopoulos D. Dynamic predictions and prospective accuracy in joint models for longitudinal and time-to-event data. *Biometrics* 2011; 67: 819–829
79. Proust-Lima C, Taylor JMG. Development and validation of a dynamic prognostic tool for prostate cancer recurrence using repeated measures of posttreatment PSA: a joint modeling approach. *Biostatistics* 2009; 10: 535–549
80. Asar Ö, Ritchie J, Kalra PA *et al.* Joint modelling of repeated measurement and time-to-event data: an introductory tutorial. *Int J Epidemiol* 2015; 44: 334–344
81. McCrink LM, Marshall AH, Cairns KJ. Advances in joint modelling: a review of recent developments with application to the survival of end stage renal disease patients. *Int Stat Rev* 2013; 81: 249–269
82. Fournier M-C, Foucher Y, Blanche P *et al.* A joint model for longitudinal and time-to-event data to better assess the specific role of donor and recipient factors on long-term kidney transplantation outcomes. *Eur J Epidemiol* 2016; 31: 469–479

Received for publication: 1.6.2016; Accepted in revised form: 3.10.2016

III.3. Conclusion

Dans ce travail, nous avons retrouvé un nombre relativement élevé de modèles de prédiction proposés dans le cadre de la transplantation rénale. Les méthodes de développement et de validation étaient variées. Nous avons discuté dans l'article des problèmes méthodologiques rencontrés, concernant notamment la présence fréquente de risques compétitifs non mentionnée. Nous avons également trouvé quelques études utilisant des prédicteurs mesurés après la transplantation, mais il ne s'agissait souvent que d'une seule mesure réalisée dans le suivi à court terme, et il était rarement expliqué comment cette mesure post-transplantation avait été prise en compte dans l'analyse. Une minorité de modèles ont fait l'objet d'une validation externe. Malgré de très bonnes capacités prédictives de certains modèles, aucun d'entre eux n'a spécifiquement été développé pour la population pédiatrique, et aucun d'entre eux n'a intégré des mesures répétées de la fonction rénale dans le suivi post-transplantation à long terme.

III.4. Contribution personnelle et valorisation scientifique

Ma contribution dans ce travail a été de définir l'équation de recherche des articles avec l'aide de Karen Leffondré et Jérôme Harambat, de réaliser la recherche des articles, de les lire afin de réaliser une première sélection selon des critères que nous avons spécifiés. Une seconde lecture des articles sélectionnés a été réalisée par Jérôme Harambat. Une troisième lecture des articles ayant fait l'objet de discussions lors des deux précédentes lectures a été réalisée par Karen Leffondré. J'ai rédigé la première version du manuscrit qui a été retravaillée avec Karen Leffondré et Jérôme Harambat. La collaboration réalisée avec Maria Haller et Georg Heinze de l'Université de Vienne a permis de discuter de la méthodologie que nous avons utilisée pour la revue et de faire des apports à la rédaction de la version finale du manuscrit.

Outre la publication dans *Nephrology Dialysis Transplantation*, ce travail a été présenté en communication affichée :

Kaboré R, Haller MC, Harambat J, Heinze G, Leffondré K. Risk prediction models for graft failure in kidney transplantation: a systematic review. 3rd International Seminar on Renal Epidemiology, Paris, 15-16 Septembre 2016.

MODELES DYNAMIQUES DE LA PERTE DU GREFFON

Sommaire

IV.1.	Justification, objectifs, et définition de l'évènement à prédire	56
IV.2.	Les modèles pronostiques	57
IV.2.1.	Concept de prédiction, choix du temps d'origine et des temps landmark	57
IV.2.2.	Modèle de prédiction dynamique en présence de marqueurs longitudinaux.....	59
IV.2.3.	Modèle conjoint	61
IV.2.4.	Évaluation des capacités prédictives des modèles de prédiction	66
IV.2.5.	Validation interne et externe	68
IV.3.	Article 3 (en préparation).....	69
IV.4.	Discussion complémentaire à celle de l'Article 3.....	92
IV.5.	Contribution personnelle et valorisation de ce travail.....	92

IV.1. Justification, objectifs, et définition de l'évènement à prédire

La variabilité des facteurs liés à la perte du greffon rénal rend difficile pour les médecins la prise de décision d'anticiper certains actes diagnostiques ou thérapeutiques. En effet, les prédictions faites à l'aide du seul jugement clinique sont souvent imprécises, inexactes et très variables chez les médecins en général (Liao et al. 2003; Kong et al. 1989). Aussi, il est difficile pour le médecin d'intégrer plusieurs facteurs en même temps pour évaluer le risque alors que de nombreuses variables sont requises pour estimer la probabilité de survenue de l'évènement. Un modèle de prédiction clinique a l'avantage de produire une probabilité d'évènement avec une précision indépendante de la compétence ou de l'expérience du clinicien (Liao et al. 2003; Gandara et al. 2010). Il est donc important de pouvoir mettre à la disposition des cliniciens des outils leur permettant d'évaluer les risques de survenue des évènements graves pour les aider à adapter la prise en charge. Notre revue systématique précédente a montré que plusieurs outils prédictifs de la perte du greffon ont été proposés pour les patients transplantés rénaux (Kaboré et al. 2017). Le décès et le retour en dialyse étaient les deux évènements étudiés par les auteurs en fonctions de divers facteurs liés au receveur, au donneur et à la transplantation. Les prédictions ont été estimées à des temps d'horizon divers selon la pertinence clinique. Par exemple, pour prédire le décès, Hernández et al. ont développé un score à partir de huit prédicteurs estimant le décès à quatre ans après la transplantation et calculable à 1 an post-transplantation (Hernández et al. 2009). Dans ce même but, Baskin-Bey et al. ont également proposé un score de risque de décès dénommé Renal Risk Score (RRS) à partir de quatre prédicteurs (Baskin-Bey et al. 2007). Pour prédire le retour en dialyse, Foucher et al. ont proposé le Kidney Transplant Failure Score (KTFS) permettant de prédire à un an post-transplantation le risque de perte du greffon avant huit ans post-transplantation (Foucher et al. 2010). Pour améliorer la performance de ces outils pronostiques, d'autres auteurs travaillent à leur mise à jour (Lorent et al. 2016). Ces outils ont montré

de bonnes capacités à prédire les évènements étudiés (AUC >70 pour les précédents modèles) en utilisant des marqueurs mesurés à des temps fixes (par exemple à 1 an post-transplantation). Toutefois, nous faisons l'hypothèse que ces modèles pourraient être améliorés en prenant en compte toute la dynamique de l'évolution de la fonction rénale des patients après la transplantation rénale, afin de pouvoir mettre à jour à chaque visite clinique post-transplantation le risque ultérieur de perte du greffon, à partir des données du patients disponibles à chacune de ces visites (par exemple son niveau de DFG courant et/ou sa pente de DFG courante).

De plus, les modèles prédictifs de la perte du greffon rénal proposés jusqu'ici dans la littérature ont tous été développés chez des patients transplantés rénaux à un âge adulte, et sont donc peu applicables chez les patients transplantés à un jeune âge. En effet, nos précédents travaux ont montré une particularité du risque instantané de perte du greffon chez les jeunes transplantés avec un sur-risque entre les âges de 13 et 21 ans (Chapitre 2). Cette particularité et les différences psychologiques, physiologique et biologiques dans cette population jeune rend très difficile l'applicabilité des scores déjà proposés pour les adultes (Hsu 2005; Neu 2006). Il y a donc une nécessité de proposer un outil spécifiquement pour cette population jeune.

L'objectif de ce travail était donc de développer et valider un outil de prédiction dynamique de perte du greffon chez les jeunes transplantés rénaux.

Dans ce travail, la perte du greffon a été définie par le retour en dialyse, la ré-transplantation, ou le décès avec greffon fonctionnel, le premier des évènements se produisant. Nous n'avons donc considéré aucun évènement compétitif.

IV.2. Les modèles pronostiques

IV.2.1. Concept de prédiction, choix du temps d'origine et des temps landmark

A la différence des études épidémiologiques étiologiques qui ont pour but de quantifier l'effet propre d'un facteur sur le risque de développer un évènement de santé particulier, les études pronostiques ont pour ambition de permettre l'estimation, pour un patient donné, de sa probabilité de développer l'évènement dans le futur à partir des données individuelles disponibles sur ce patient au moment où l'on réalise cette prédiction (Tripepi et al. 2008). Les modèles prédictifs ne sont donc pas destinés en première instance à l'interprétation de leurs paramètres estimés. Par conséquent, les notions de facteurs de confusion ne se posent donc pas du tout dans les mêmes termes que dans une étude étiologique qui vise à interpréter ces paramètres estimés. La finalité des modèles de prédictions en recherche clinique est d'aider le médecin à prendre des décisions par rapport aux modalités de suivi

et de traitement du patient (Baker et al. 2010; Steffen et al. 2013). De nos jours, de nombreux scores pronostiques sont proposés dans le cadre des maladie chronique telles que les maladies hépatiques (Kamath et al. 2001), les cancers (Forrest et al. 2004; Kinoshita et al. 2013), ou la transplantation rénale (Foucher et al. 2010; Baskin-Bey et al. 2007; Lorent et al. 2016). Comme nous l'avons précédemment évoqué, les scores « statiques » n'utilisant que l'information disponible à l'inclusion (c'est-à-dire à la transplantation dans notre contexte) pourraient être améliorés en intégrant des données collectées au cours du suivi du patient (post-transplantation), et permettre la mise à jour de la prédiction de l'évènement. On parle alors de prédiction dynamique.

Une prédiction dynamique permet d'estimer, à un temps donné « s » (appelé **temps « landmark »** dans la suite du manuscrit), la probabilité de survenue d'un futur évènement de santé entre ce temps landmark s et un **temps de prédiction** ($s + t$), pour un patient qui a survécu sans l'évènement jusqu'au temps landmark s . Le délai t est appelé **temps d'horizon**. Les Figures 6 et 7 illustrent les différents concepts de prédictions statiques et dynamiques. Tandis que la prédiction statique (Figure 6) ne prend en compte que l'information disponible à l'inclusion ($s_0 = J90$ dans notre travail), la prédiction dynamique (Figure 7) prend en compte toute l'information disponible entre s_0 et la visite s où l'on souhaite faire la prédiction.

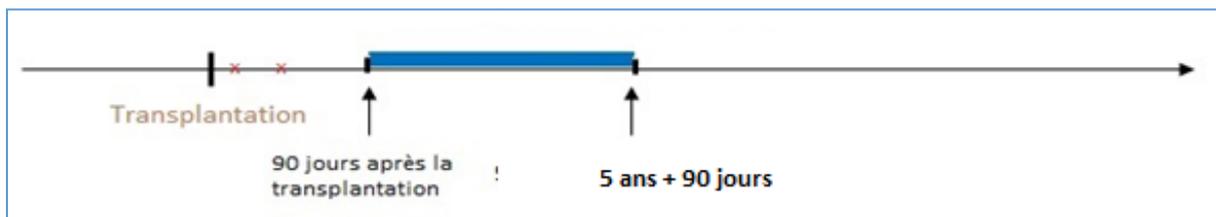


Figure 6 : Représentation graphique du concept de prédiction statique dans les 5 ans suivant le jour J90 après la transplantation, où seule l'information disponible à J90 est utilisée pour le modèle de prédiction. Les étoiles rouges représentant les temps de mesures d'un marqueur longitudinal tel que par exemple le DFG

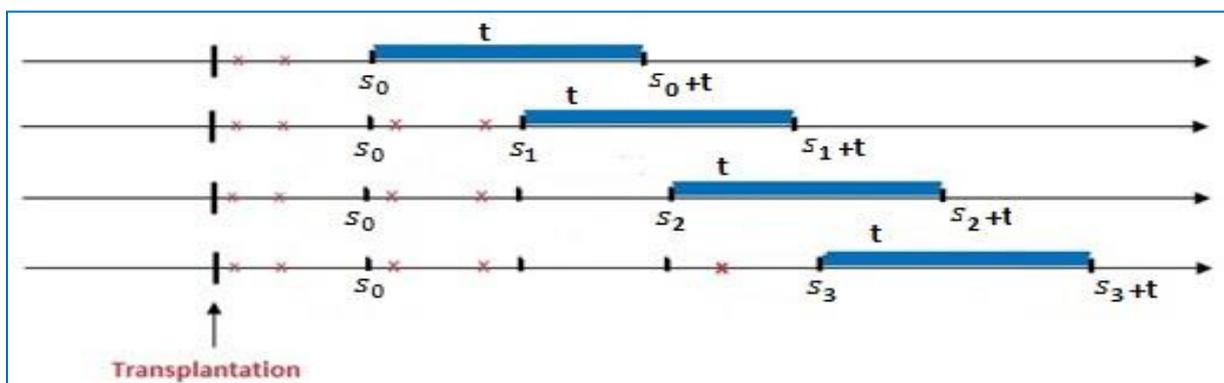


Figure 7 : Représentation graphique du concept de prédiction dynamique avec plusieurs temps landmark (s_0, s_1, s_2, s_3) et un seul temps d'horizon t . Les étoiles rouges représentent les mesures d'un marqueur longitudinal (ex : le DFG) observées jusqu'au temps landmark.

Dans les Figures 6 et 7, tout comme dans la suite de notre travail, **le temps d'origine s0**, c'est-à-dire le temps à l'inclusion, correspond au 90^{ième} jour après la transplantation (J90). Différentes raisons motivent ce choix. En effet, les pertes du greffon survenant durant cette période des 90 premiers jours ont habituellement des causes différentes des pertes de greffons survenant après ce délai. Dans les 90 jours suivant la transplantation il est difficile de dissocier la perte du greffon des conséquences post-opératoire. De plus, pour de nombreux cas de pertes de greffon précoces, les reins transplantés n'ont probablement jamais été fonctionnels.

Pour représenter les différentes visites post-transplantation auxquelles les prédictions pourraient être faites dans la pratique clinique, nous avons choisis différents temps landmark s représentant ces temps de visite: $s = \{0 ; 0,25 ; 0,5 ; 0,75 ; 1,75 ; 2,75 ; 3,75 ; 4,25\}$ ans. Ainsi, $s=0$ correspond à une visite qui a lieu 3 mois (90 jours) après la transplantation et $s=0,25$ correspond à une visite qui a lieu 6 mois (90 jours + 0.25×12 mois) après la transplantation.

IV.2.2. Modèle de prédiction dynamique en présence de marqueurs longitudinaux

Illustration de la prédiction dynamique

L'utilisation de ces modèles dans notre travail pourrait être d'intérêt particulier. En effet, les jeunes transplantés du rein sont suivis régulièrement (consultations tous les 2 à 3 mois au minimum). A chaque visite, les mesures anthropométriques et l'évaluation de la fonction rénale par le DFG estimé est réalisé. Avec un modèle de prédiction dynamique, à chaque visite (temps landmark s), le clinicien pourrait estimer le risque de perte du greffon rénal, par exemple dans les 5 années suivantes (temps d'horizon $t = 5$ ans). Pour cela il pourrait utiliser les informations sur le patient disponibles à ce temps de visite s , en particulier toutes les mesures observées du DFG jusqu'en s . La Figure 8 illustre le principe de cette prédiction dynamique.

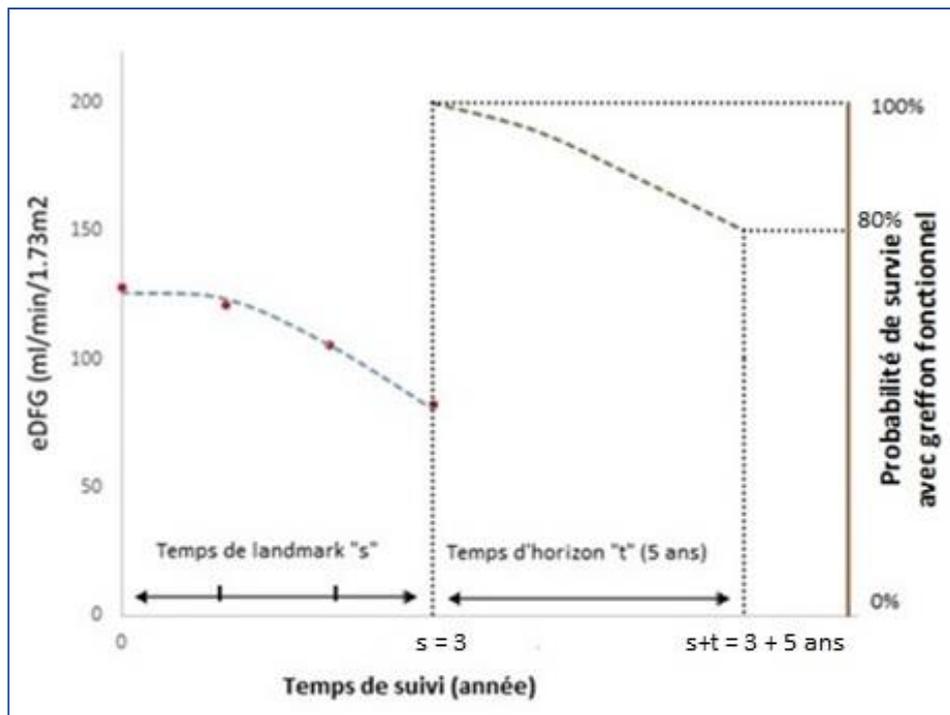


Figure 8 : Illustration graphique de la prédiction dynamique pour un patient fictif. Sur la partie gauche est illustrée la trajectoire observée du DFG estimé jusqu'au temps de visite où la prédiction est réalisée (temps landmark $s = 3$ ans après la transplantation), et sur la partie droite est illustrée la probabilité de survivre avec un greffon fonctionnel après ce temps de visite. A sa visite à 3 ans post-transplantation, ce patient a donc une probabilité de survie avec un greffon fonctionnel de 80% à un temps d'horizon de 5 ans (soit à 8 ans après la transplantation), étant donné sa trajectoire de DFG observée jusqu'à cette visite à 3 ans.

Fenêtre d'horizon

La prédiction dynamique est caractérisée par l'estimation des probabilités calculées à différents temps landmark (s) pour éventuellement différents temps d'horizon (t). Le choix du temps d'horizon doit se faire après une concertation avec des utilisateurs potentiels de l'outil de prédiction à développer. Il prend en compte la pertinence clinique et aussi la qualité des données disponibles, en particulier le recul suffisant. Trois grands temps d'horizon sont importants dans les études de prédiction de la perte du greffon :

- La prédiction à court terme ($t = 1$ an) : la prédiction de la perte du greffon est calculée dans l'année qui suit chaque temps de visite (temps landmark) fixé. Nous avons peu travaillé sur cette prédiction à court terme car nous avons considéré que le contexte clinique et le jugement du clinicien permettent de prédire relativement facilement la perte du greffon à court terme et que des modèles de prédiction ne semblent pas être d'un apport déterminant pour la prise de décision. Les outils prédictifs nous semblent surtout intéressants à plus long terme.
- La prédiction à moyen terme ($t = 5$ ans) : dans ce cas, le clinicien détermine le risque de survenue de la perte du greffon pour un patient donné pour les cinq prochaines années à chaque visite.

La prédiction à moyen terme constitue notre analyse principale. La prédiction à cinq ans permet au médecin d'avoir le temps nécessaire pour adapter le suivi et anticiper éventuellement certains gestes thérapeutiques. Aussi, il est plus difficile pour le clinicien de prédire des évènements à cinq ans qu'à un an.

- La prédiction à long terme à 10 ans ($t = 10$ ans) : dans ce cas, le clinicien détermine le risque de survenue d'une perte du greffon pour un patient donné pour les dix prochaines années à chaque visite. Pour les patients pédiatriques, cette prédiction à long terme est très pertinente car il s'agit de patients jeunes qui doivent avoir une durée de vie du greffon optimisée et une espérance de vie prolongée. Malheureusement, dans notre travail, la prédiction à long terme n'a pas été retenue car le recul de suivi de la population d'étude dans la base de données CRISTAL n'était pas suffisant.

IV.2.3. Modèle conjoint

Le principe de cette approche est de modéliser conjointement l'information dynamique sur un marqueur longitudinal tel que le DFG et l'évènement tel que la perte du greffon. Deux principales motivations ont historiquement guidé le développement des modèles conjoints. Il s'agit d'une part, de l'étude de l'évolution de biomarqueurs en présence de sortie d'étude informative (par exemple le décès quand on étudie la trajectoire du DFG après la transplantation). Et d'autre part, l'étude du lien entre une variable dépendante du temps « interne » (dite aussi « endogène »), typiquement un biomarqueur tel que le DFG, et le risque instantané d'un évènement tel que la perte du greffon (Fournier et al. 2016). Ils sont également utilisés aujourd'hui comme outil de prédictions dynamiques. La modélisation de l'information dynamique se fait à travers un modèle mixte pour le biomarqueur (DFG) et la modélisation de la survenue de l'évènement (perte du greffon) par un modèle de survie. Les deux processus sont liés par une structure latente. Deux types de modèles conjoints ont été proposés en fonction de la structure : le modèle conjoint à classes latentes (Proust-Lima et al. 2014; Lin et al. 2002) et le modèle conjoint à effet aléatoire partagé (Wulfsohn et al. 1997; Tsiatis et al. 2004). Nous aborderons brièvement les modèles conjoints à classes latentes et plus en détails les modèles conjoints à effets aléatoires partagés car ce sont ceux qui ont été utilisés dans ce travail.

IV.2.3.1. Modèle conjoint à classes latentes

Le modèle conjoint à classes latentes est préconisé lorsque la population d'étude est constituée de plusieurs sous-populations distinctes en termes de trajectoire du marqueur longitudinal. Chaque sous-population (classe « latente ») est décrite par un profil moyen d'évolution du marqueur qui est spécifique. Dans ce type de modèle conjoint, un modèle mixte et un modèle de survie sont donc spécifiés pour chaque classe latente. Plus spécifiquement, le modèle conjoint à classes latentes est composé de trois parties : une partie qui modélise l'appartenance aux classes latentes (modèle

multinomial), une partie pour la modélisation du biomarqueur dans chaque classe latente (modèle linéaire mixte), et une partie pour la modélisation du risque instantané de l'évènement à prédire pour chaque classe latente (modèle de survie). Les trois parties de ce modèle peuvent s'estimer simultanément à partir de la maximisation de la vraisemblance complète du modèle. Ce modèle est notamment implémenté dans le package R *lcmm* (Proust-Lima et Liquet 2011).

Dans le contexte de la maladie rénale chronique chez les adultes, il a été montré qu'un modèle linéaire mixte à classes latentes (sans la partie survie) pouvait permettre d'identifier des profils de trajectoires de DFG différents avant mise sous traitement de suppléance (Boucquemont et al. 2017). Cependant, l'utilité d'un modèle à classes latentes pour caractériser les profils d'évolution du DFG post-transplantation, en particulier chez les jeunes transplantés rénaux, n'a encore jamais été démontrée à notre connaissance. De plus, la supériorité d'un modèle conjoint à classes latentes pour prédire l'échec de greffe, par rapport à un modèle conjoint à effet aléatoire partagé, n'a pas non plus été démontrée à notre connaissance. Notre choix s'est donc tourné vers le modèle à effet aléatoire partagé, décrit ci-dessous, car sensiblement plus simple à mettre en œuvre.

IV.2.3.2. Modèle conjoint à effet aléatoire partagé

Intérêt et formulation générale

Comme le modèle conjoint à classes latentes, le modèle conjoint à effet aléatoire partagé consiste à modéliser simultanément un modèle linéaire mixte pour prendre en compte l'évolution du marqueur longitudinal et un modèle de survie pour prédire l'évènement d'intérêt. A la grande différence du modèle du modèle conjoint à classe latente, le processus liant les deux sous modèles est intégré à travers le partage d'effet(s) aléatoire(s).

Le modèle conjoint à effet aléatoire partagé est composé de deux parties. Sa formulation générale est la suivante :

$$Y_i(t) = X_i\beta + Z_i b_i + \varepsilon_i(t) = m_i(t) + \varepsilon_i(t)$$

$$\alpha_i(t) = \alpha_0(t) \exp(W_i\gamma + g(t, b_i)\eta) ,$$

où :

- $Y_i(t)$ est la valeur observée du marqueur longitudinal (DFGe dans ce travail) du sujet i au temps t (temps t après J90 dans ce travail)
- X_i est le vecteur des valeurs observées, pour le sujet i , des variables associées au processus longitudinal (observées à J90 dans ce travail)
- β est le vecteur des effets fixes
- Z_i est un sous-ensemble de X_i

- b_i est le vecteur des effets aléatoires spécifiques au sujet i , on suppose $b_i \sim N(0, B)$
- $\varepsilon_i(t)$ est l'erreur aléatoire du sujet i au temps t , on suppose $\varepsilon_i(t) \sim N(0, \sigma^2)$
- $m_i(t)$ est la mesure du marqueur du sujet i au temps t débarrassée de l'erreur $\varepsilon_i(t)$ (autrement dit la « vraie » valeur du DFGe)
- $\alpha_i(t)$ est le risque instantané de l'évènement (perte du greffon dans ce travail) au temps t pour le sujet i
- $\alpha_0(t)$ est la fonction de risque instantané de base au temps t qui peut être spécifiée paramétriquement
- W_i est le vecteur des valeurs observées, pour le sujet i , des variables associées au risque instantané (observées à J90 dans ce travail)
- γ le vecteur des coefficients de régressions associés aux variables W_i
- $g(t, b_i)$ est la fonction définissant le lien entre le processus longitudinal et le risque d'évènement. Différentes fonctions peuvent être utilisées en fonction de l'objectif et du contexte. Dans notre travail, nous avons supposé que le risque instantané d'évènement au temps t pouvait dépendre à la fois de la « vraie » valeur du DFGe au temps t et de sa pente en t : $g(t, b_i) = m_i(t) + m_i'(t)$, où $m_i'(t)$ est la dérivée de $m_i(t)$ par rapport à t en t .
- η est le vecteur des paramètres quantifiant l'effet du marqueur sur le risque d'évènement.

Les deux parties du modèle conjoint peuvent s'estimer simultanément par maximisation de la vraisemblance complète du modèle. Il est implémenté dans le package R JM (Rizopoulos 2010) que nous avons utilisé pour ce travail. Ci-dessous, nous décrivons comment nous avons spécifié chaque partie de ce modèle.

Le sous modèle linéaire mixte utilisé

Dans les modèles conjoints, la mauvaise modélisation de la trajectoire peut conduire à des résultats biaisés (Ferrer et al. 2017). Dans notre travail, nous avons donc utilisé plusieurs fonctions pour décrire la trajectoire du DFGe, incluant des fonctions linéaire, quadratiques, et B-splines. La fonction quadratique s'est avérée la plus adéquate (voir section adéquation plus loin). Nous avons utilisé des effets aléatoires pour l'intercepte, la pente et le terme quadratique. Le modèle mixte que nous avons utilisé dans le modèle conjoint s'écrit donc:

$$DFGe_i(t) = m_i(t) + \varepsilon_i(t) = (\beta_0 + b_{0i}) + (\beta_1 + b_{1i})t + (\beta_2 + b_{2i})t^2 + X_i^T \beta + \varepsilon_i(t),$$

où

- t : temps écoulé en années depuis J90
- $DFGe_i(t)$ est la valeur observée du DFGe au temps t pour le sujet i

$$- \quad b_i = (b_{0i}, b_{1i}, b_{2i})^T \sim N \left(0, B = \begin{bmatrix} \sigma_0^2 & \sigma_{01}^2 & \sigma_{02}^2 \\ \sigma_{01}^2 & \sigma_1^2 & \sigma_{12}^2 \\ \sigma_{02}^2 & \sigma_{12}^2 & \sigma_2^2 \end{bmatrix} \right)$$

- X inclut différents sous-ensembles de variables disponibles à l'inclusion (J90) :
 - o âge à la transplantation (en années)
 - o maladie rénale initiale (Glomérulonéphrites glomérulonéphrites et maladies vasculaire, Maladies génétique, Uropathies et hypodysplasies anomalies congénitales des reins et des voies urinaires (CAKUT), autre ou inconnus, ou autres versus néphropathie héréditaire),
 - o durée de dialyse avant greffe (en années),
 - o âge du donneur (en années),
 - o sexe du receveur (hommes versus femmes),
 - o type de donneur (décédé versus vivant),
 - o durée d'ischémie froide (en heures),
 - o nombre d'incompatibilités HLA (3 – 4, 5 – 6, versus 0 – 2),
 - o statut donneur/receveur pour la sérologie CMV (D-/R-, D? /R, versus D+/R-),
 - o retard de reprise de fonction rénale (oui versus non),
 - o nadir du DFGe dans les 90 jours suivant la transplantation (en mL/min/1,73m²).

Les sous-ensembles de variables X ont été choisis en fonction de leurs pertinences cliniques et leurs disponibilités dans la base de données. Ces différents sous-ensembles sont décrits dans l'Article 3 ci-après.

Le sous-modèle de survie utilisé

Des distributions paramétriques telles que la distribution de Weibull ou bien des fonctions plus souples telles que les fonctions splines peuvent être utilisées pour spécifier le risque instantané de base dans les modèles conjoints à effets aléatoires partagés. Dans ce travail nous avons utilisé la distribution de Weibull et une fonction B-spline avec 5 nœuds internes équidistants. Nous avons retenu la fonction B-spline car elle semblait plus adéquate (voir section adéquate plus loin). Comme décrit plus haut, nous avons de plus utilisé une fonction de lien g entre le processus longitudinal et le processus de survie qui dépendait de la vraie valeur du DFG au temps t et de sa pente en t . Enfin, nous avons utilisé le même ensemble de variables X que dans le sous-modèle mixte décrit plus haut. Le modèle de survie que nous avons utilisé dans ce travail s'écrit donc

$$\alpha_i(t) = \alpha_0(t) \exp(X_i\gamma + \eta_1 m_i(t) + \eta_2 m_i(t)'),$$

où

- $\alpha_i(t)$ est le risque instantané de perte du greffon au temps t pour le sujet i

- $\alpha_0(t)$ est le risque instantané de base de perte du greffon au temps t , spécifié avec une fonction B-spline avec 5 nœuds équidistants
- X est le même ensemble des variables X que celui utilisé pour le sous-modèle mixte. Les différents sous-ensembles de variable utilisés sont décrits dans l'Article 3.
- $m_i(t)$ est la « vraie » valeur du DFGe au temps t pour le sujet i , modélisée selon le modèle mixte décrit précédemment
- $m_i(t)'$ est la pente de la « vraie » valeur du DFGe au temps t pour le sujet i
-

Estimation et interprétation

L'estimation du modèle conjoint a connu une évolution. Dans un premier temps, une approche en deux étapes avait été proposée ("two-stage approach"). Cette approche consistait à réaliser une estimation du modèle longitudinal puis du modèle de Cox en incluant à cette étape les estimations résultant du modèle longitudinal (Tsiatis et al. 1995). Cette approche est simple à implémenter, mais malheureusement produit des biais dans les résultats (Dafni et al. 1998; Sweeting et al. 2011; Tsiatis et al. 2001; Ye et al. 2008). Pour corriger cela, une approche par vraisemblance complète a été privilégiée (Henderson et al. 2000; Hsieh et al. 2006; Wulfsohn et Tsiatis 1997). Toutefois, il est important de signaler que ces modèles sont complexes et coûteux en temps de calcul, il est donc nécessaire de faire attention au nombre de paramètres à estimer (processus longitudinal, de survie et matrice de variance-covariance des effets aléatoires). Plus on a d'effets aléatoires, plus le temps de calcul est important. Cette complexité et le temps de calcul élevé sont des facteurs qui freinent l'utilisation fréquente des modèles conjoints en épidémiologie.

Les paramètres du modèle conjoint à effets aléatoires partagés sont faciles à interpréter car ils sont similaires à ceux retrouvés dans chaque sous modèle. On a d'une part les paramètres du modèle linéaire mixte et d'autre part les paramètres du sous modèle de survie qui ont une interprétation classique de rapports de risque instantanés ou Hazard ratio (HR). Cela s'applique aussi pour l'interprétation de la structure de lien. Par exemple, avec une dépendance sur le niveau courant du biomarqueur m_i , l'exponentiel du paramètre associé à ce niveau courant quantifie le HR associé à une augmentation d'une unité de la valeur courante du biomarqueur.

Etude de l'adéquation du modèle conjoint

Dans notre travail, nous avons vérifié l'hypothèse de normalité du DFGe à différents intervalles de temps définis suivants les déciles du délai depuis la transplantation. Concernant l'adéquation de la modélisation de la trajectoire du DFGe, nous avons comparé pour chaque modélisation utilisée (fonction linéaire du temps, fonction quadratique et fonction spline), l'évolution dans le temps de la

moyenne des valeurs observées du DFGe à l'évolution des prédictions conditionnelles moyennes calculées sur tous les individus observés dans l'intervalle de temps considéré. Nous avons utilisé les prédictions conditionnelles aux effets aléatoires et non pas les prédictions marginales tel que recommandé (Commenges et Jacqmin-Gadda 2015).

L'hypothèse de log-linéarité de l'effet des variables quantitatives X dans le sous modèle de survie a été étudiée en utilisant pour chacune de ces variables une fonction spline cubique restreinte avec deux nœuds intérieurs placés aux 33^e et 66^e percentiles de la distribution de la variable. Pour évaluer l'ajustement global du modèle de survie, nous avons comparé la courbe de survie prédite moyenne à la courbe de Kaplan-Meier.

IV.2.4. Évaluation des capacités prédictives des modèles de prédiction

Quelle que soit la complexité de la méthode utilisée pour développer un modèle de prédiction, il n'a de sens que s'il apporte un bénéfice pour ses utilisateurs. Il est donc important d'estimer et de comparer de manière objective les performances prédictives de ces modèles. En effet, l'interprétation des HR ou de la p-valeur est souvent inadaptée, car une forte association entre un marqueur pronostic et la survenue d'un évènement n'est pas suffisant pour conclure à une bonne prédiction et orienter de façon fiable une prise de décision clinique (Dantan et al. 2011; Ibrahim et al. 2010; Kasiske et al. 2001; Foucher et al. 2012; Pepe et al. 2004). Nous allons décrire dans cette section les principaux critères d'évaluation des performances des modèles de prédiction. Ceux-ci ont fait l'objet de plusieurs revues métrologiques de la littérature (Gerds et al. 2008; Steyerberg 2009; Steyerberg et al. 2010).

IV.2.4.1. La discrimination

Il constitue le critère le plus utilisé en épidémiologie pour évaluer les performances d'un modèle pronostique du fait de la facilité de son interprétation. La discrimination est la capacité d'un modèle à distinguer les patients ayant présenté l'évènement étudié de ceux indemne de l'évènement. Elle peut être estimée par plusieurs indicateurs dont le plus populaire est l'AUC. L'AUC s'interprète comme la probabilité qu'un sujet ayant présenté l'évènement d'intérêt ait une prédiction d'évènement supérieure à celle d'un sujet n'ayant pas eu l'évènement. Une AUC égale à 0.5, indique le modèle ne fait pas mieux que le hasard car il ne discrimine pas les patients, alors qu'une AUC égale à 1 correspond à une discrimination parfaite des sujets ayant connu l'évènement de ceux ne l'ayant pas présenté. Dans le contexte des modèles de prédictions dynamiques, l'AUC se calcule pour chaque temps Landmark (s) et temps de prédiction ($s + t$). Dans notre travail, nous avons utilisé le package R timeROC (Blanche et al. 2015) pour calculer les AUC pour des temps Landmark $s = \{0 ; 0,25; 0,75; 1,25; 1,75;$

2,25; 2,75; 3,25; 3,75; 4,25} ans, et des temps d'horizon $t = 5$ ans, avec $s = 0$ correspondant à J90 après la transplantation.

IV.2.4.2. La calibration

On souhaite parfois évaluer si le modèle prédictif donne la « juste probabilité », c'est-à-dire si les prédictions sont en cohérence avec les observations. La calibration d'un modèle permet de mesurer ce caractère juste. Par exemple, lorsqu'un modèle prédit une proportion de $x\%$ d'évènements dans une population N , on s'attend à observer n évènements de sorte que n/N soit égale à $x\%$. Il existe des tests pour évaluer la calibration, par exemple le test d'Hosmer et Lemeshow (Hosmer et Lemeshow 1980) et son extension aux données censurées (D'Agostino et Nam 2003). Cependant, ces tests sont jugés peu intéressants du fait de leur faible puissance lorsque la taille de l'échantillon est petite. Au regard des limites de ces tests, les visualisations graphiques sont préférées. En pratique, la population est découpée en déciles selon les valeurs des prédictions. Les moyennes des prédictions individuelles par décile sont tracées et comparées aux valeurs moyennes observées. Les valeurs moyennes observées sont obtenues par l'estimateur de Kaplan-Meier dans le cas de données de survie. Cette représentation graphique peut être une droite, des points ou des diagrammes en bâtons.

IV.2.4.3. Le Brier Score

Le Brier score ou « Expected Brier score », permet d'évaluer simultanément la calibration et la discrimination d'un outil de prédiction (Brier 1950). Il se présente sous la forme d'une erreur quadratique et permet de quantifier l'écart entre la probabilité estimée par le modèle de prédiction et le statut observé de l'évènement. Dans le contexte des modèles de prédictions dynamiques, il a été défini comme suit selon Schoop 2011 (Schoop et al. 2011):

$$BS_{\pi} = E[\{D(s, t) - \pi(s, t)\}^2 | T > s],$$

où

- $D(s, t) = 1$ si l'évènement a été observé entre le temps landmark (s) et le temps de prédiction ($s+t$), $D = 0$ sinon
- $\pi(s, t)$ est la probabilité estimée de subir l'évènement entre le temps landmark (s) et le temps de prédiction ($s+t$)

L'interprétation de la valeur numérique du Brier score est délicate car elle dépend du risque de survenue de l'évènement. Toutefois, à la différence de l'AUC, plus les valeurs du Brier Score sont basses, meilleures sont les capacités pronostiques. Son utilisation est de plus en plus courante (Steyerberg 2009; Steyerberg et al. 2010) pour évaluer les prédictions d'évènements dans les analyses de données censurées (Graf et al. 1999; Schoop et al. 2008; Gerds et al. 2006). Comme pour l'AUC, dans notre travail, nous avons utilisé le package R timeROC pour calculer le Brier score pour des temps

landmark $s = \{0 ; 0,25; 0,75; 1,25; 1,75; 2,25; 2,75; 3,25; 3,75; 4,25\}$ ans, et des temps d'horizon $t = 5$ ans, avec $s = 0$ correspondant à J90 après la transplantation.

IV.2.4.4. *Autre indicateurs*

Il existe de nombreux autres indicateurs d'évaluation des performances d'un modèle de prédiction que nous n'avons pas utilisés dans ce travail. Il s'agit des indices IDI (Integrated Discrimination Improvement), NRI (Net Reclassification Index) (Pencina et al. 2008) ou EPOCE (Expected Prognostic Observed Cross-Entropy) (Commenges et al. 2012). Le NRI et l'IDI sont des indicateurs de plus en plus utilisés bien qu'assez récents, surtout pour la comparaison des modèles deux à deux plutôt que pour quantifier les capacités propres d'un modèle d'intérêt. En effet, leur développement a été motivé par la constatation que les différences entre les AUCs de deux modèles pronostiques différents étaient souvent faibles (Pencina et al. 2008). Ces indicateurs étaient prétendus plus sensibles et plus pertinents que l'AUC. Leur utilisation est souvent rencontrée dans les cas de mise à jour de modèles prédictifs préexistants. Dans ces cas, une variable supplémentaire importante peut être rajoutée, qui peut ne pas entraîner de différence d'AUCs mais un gain notable avec le NRI ou l'IDI. Toutefois, il est important de signaler que ces deux indicateurs NRI ou IDI font l'objet de nombreuses critiques (Hilden et al. 2014; Pepe et al. 2013). En effet, à partir d'exemple de comparaison de deux modèles, Hilden et al. ont montré que ces indicateurs pouvaient préférer le modèle mal calibré (Hilden et al. 2014). Ces auteurs mettent en garde contre l'utilisation de ces mesures comme unique critère pour évaluer et comparer les modèles.

IV.2.5. *Validation interne et externe*

Nous avons décrit brièvement les différentes méthodes de validation dans notre article de revue de la littérature (Kaboré et al. 2017). La validation du modèle de prédiction sur le même échantillon que celui utilisé pour développer le modèle entraîne des résultats trop optimistes (Lee et al. 2012). Pour toute étude pronostique, la validation sur une cohorte externe complètement indépendante de la cohorte utilisée pour développer le modèle est donc fortement recommandée (Steyerberg 2009). Malheureusement, la validation externe n'est pas toujours possible pour de nombreuses raisons pratiques évidentes. De plus, la validation interne est une étape importante car un outil présentant de mauvaises performances en validation interne ne peut justifier la réalisation d'une validation sur une population externe. Plusieurs méthodes de validation interne corrigeant pour l'optimisme ont été proposées. Il est recommandé d'utiliser des méthodes de ré-échantillonnage comme le bootstrap (Efron et al. 1997; Schumacher et al. 2007) ou encore la cross validation surtout lorsque l'échantillon est de faible taille.

Dans notre travail, la capacité prédictive des différents modèles prédictifs étudiés ont été évaluées à l'aide de l'AUC et du Brier score, avec une validation interne par 10-fold cross-validation. L'échantillon total a ainsi été subdivisé aléatoirement en 10 sous-échantillons. Pour chaque dixième de l'échantillon, nous avons calculé les prédictions individuelles à partir des paramètres du modèle estimé sur les neuf autres dixièmes. Nous avons donc ainsi obtenu une probabilité prédite pour chaque patient de l'échantillon permettant de calculer l'AUC et du Brier Score. Les intervalles de confiance de l'AUC et du Brier Score ont été calculés par méthode de simulation par perturbation implémentée dans le package R timeROC (Blanche et al. 2015).

IV.3. Article 3 (en préparation)

Dynamic prediction models for graft failure in pediatric kidney transplantation

Provisional authors list: Rémi Kaboré^{1,2}, Loïc Ferrer^{1,2}, Cécile Couchoud³, [autres co-auteurs], Jérôme Harambat^{1,2,4}, Karen Leffondré^{1,2}

NB : Seuls Rémi Kaboré, Jérôme Harambat, et Karen Leffondré ont à ce jour relu cette version

¹ University of Bordeaux, ISPED, Centre INSERM U1219-Bordeaux Population Health Research, Bordeaux, France.

² INSERM, ISPED, Centre INSERM U1219-Bordeaux Population Health Research, Bordeaux, France.

³ Registre REIN, Agence de la Biomédecine, La Plaine-Saint Denis, France.

⁴ Pediatric Nephrology Unit, Pellegrin-Enfants Hospital, Bordeaux University Hospital, Bordeaux, France.

Abstract

Background: Development of tools to predict kidney graft failure has increased over the last ten years. However, no predictive tool has yet been specifically proposed for pediatric patients. Our objective was to develop and validate a dynamic prediction model for graft failure in young kidney transplant recipients.

Methods: Data of young recipients waitlisted for first kidney transplantation before the age of 18 years and transplanted before the age of 21 years between January 1, 2002 and December 31, 2013 were extracted from the French renal registry therapy databases. We used baseline predictors at Day 90 after transplantation as well as all available repeated measures of estimated glomerular filtration rate (eGFR) during the post-transplant follow-up after Day 90. Joint model with shared random effects were used to develop several dynamic prediction models of graft failure including the current value and current slope of eGFR after transplantation, as well as different sets of baseline predictors. Predictive performance of models were evaluated using time-dependent area under the curve (AUC) and time-dependent Brier score calculated from 10-fold cross-validation to correct for optimism.

Results: A total of 793 children and young adults were included. The model with the best predictive performance included age at transplantation, primary renal disease, preemptive transplantation or dialysis duration, number of HLA incompatibilities, donor age and donor type, recipient sex, delayed graft function, cold ischemia time, donor/recipient cytomegalovirus (CMV) serology status and nadir eGFR at baseline. The predictive performance of the dynamic model that further accounted for current value and current slope of eGFR after transplantation was much better than the Cox model that accounted for baseline predictors only (AUC for prediction at 5 years ranged for the dynamic model from 0.78 to 0.87 depending on the time when the prediction was performed after Day 90, versus 0.56 to 0.65 for the standard cox model). The current value and current slope of eGFR were indeed strongly associated to the hazard of graft failure.

Conclusion: Our results illustrate the potential superiority of dynamic prediction models to predict graft failure after Day 90 in young kidney transplant recipients, compared to prediction models using baseline information only. We believe that our results should encourage further validation of our model using external cohorts, and further development of other dynamic prediction models in young kidney recipients. Dynamic models are indeed likely to be very useful for clinical decision making in this population.

Keywords: Kidney transplantation; Children; Adolescents; Graft failure; Dynamic prediction; Joint model

Introduction

Management and outcome of kidney transplant recipients may be improved by anticipating care of patients. However, assessing the risk of graft loss is challenging for physicians due to multiple risk factors for graft failure encountered during transplant follow-up. The possibility of predicting early the occurrence of clinically relevant events is essential to guide the care. In this context, a prediction model may be a decision support tool for clinicians. Over the last ten years, prediction tools of kidney graft failure have been proposed (1–5). However, these tools have been developed for adult patients exclusively (4,6–9). To the best of our knowledge, no prediction model has been developed specifically for children (5). Yet, several studies have shown an increased risk of kidney graft failure in these patients, in particular in adolescents and young adults (10–12). Moreover, most of the proposed predictive tools have been developed using baseline predictors collected before or at the time of transplantation (5). Yet, the kidney function, usually routinely assessed through repeated measurements of creatinine (13) or estimated glomerular filtration rate (eGFR) may considerably vary over time after transplantation. Accounting for such repeated measurement of graft function could help improving the performance of predictive tools by updating graft outcome prediction at each clinical visit of the patient. The clinical advantage of such a dynamic approach is the development of a personalized medicine for kidney transplant recipients (14) that may be adjusted at any time post-transplant. Indeed, more or less aggressive or specific therapeutic strategies, as well as targeted monitoring modalities may be adopted early according to the risk of graft failure assessed at the time of the visit. The aim of this study was to develop and validate a dynamic prediction model for graft failure in pediatric kidney transplant patients

Methods

Data and study population

We used data from two renal replacement therapy (RRT) registries of the French *Agence de la Biomédecine*. The French Renal Epidemiology and Information Network (REIN) registry was founded in 2001 and is intended to include all end-stage kidney renal disease patients on RRT (dialysis or transplantation) living in France (15). It contains follow-up information (including changes in treatment modality and death) since initiation of RRT and currently covers all French territory. The CRISTAL registry has been founded in 1994 and records follow-up information about all solid organ transplant recipients since their registration on the waiting list for transplantation, as well as information on donors and transplant procedure (16). Our study population consisted of young recipients waitlisted for kidney transplantation before the age of 18 years and transplanted before the age of 21 years between January 1, 2002 and December 31, 2013.

Event of interest and baseline time

Graft failure was a composite event defined by return to dialysis, ré-transplantation, or death, whichever came first. The baseline time was Day 90 after transplantation so that graft failures occurring in the first 90 days after transplantation which are likely to have different predictors from later graft failure were excluded from the analyses. Patients were censored if they were alive and had not been ré-transplanted

nor returned to dialysis at the end of follow-up. Administrative censoring was performed on December 31, 2015.

Longitudinal biomarker of the kidney function post-transplant

We used the estimating equation proposed by Pottel et al (17,18) to estimate the glomerular filtration rate (eGFR) from serum creatinine measurements. Patients' height was indeed too frequently missing in the database to use the bedside Schwartz formula (19).

Baseline predictors

We used four groups of baseline predictors according to the supposed clinical relevance and the degree of completeness in our database. Group 1 included age at transplantation (in years), the primary renal disease (glomerulonephritis or vascular diseases, hereditary nephropathy, congenital abnormalities of the kidney and urinary tract (CAKUT), other or missing), preemptive transplantation or dialysis duration (in years), number of HLA-A, -B, -DR incompatibilities (0-2, 3-4, 5-6), donor age (in years) and type (deceased/living). Group 2 included the recipient sex, delayed graft function (yes/no), and cold ischemia time (in hours). Group 3 included the donor/recipient cytomegalovirus (CMV) serology status (D+/R-, D-/R-, R+). Group 4 included nadir eGFR (in mL/min/1.73 m²) at baseline (i.e within 90 days post transplantation).

Statistical models

We developed and validated seven different statistical models. Models 1-6 were dynamic models accounting for baseline predictors as well as for repeated measurements of eGFR after transplantation. More specifically, Models 1-6 were shared random-effect models (20,21) each made of two parts that were estimated simultaneously: Part 1 was a linear mixed model that allowed the estimation of the current value and current slope of eGFR at any time after transplantation, and Part 2 was a survival model that allowed the estimation of the risk of graft failure at any time after transplantation based on baseline predictors as well as on estimated current eGFR value and slope after transplantation. Models 1-4 differed only in terms of baseline predictors used (Groups 1-4, Table 1). They all used flexible spline functions for quantitative baseline predictors (age at transplantation, dialysis duration, donor age, cold ischemia time, nadir eGFR within 90 days) in the survival model to allow them having nonlinear effects on the hazard of graft failure (Table 1). To assess the benefit of using such spline functions on the prediction performance, we used Model 5 which included all the predictors that were included in the full Model 4 but using standard modelling of quantitative predictors in the survival model, thus assuming linear effects. To assess the benefit of using baseline predictors in both parts of the model, Model 6 was similar as Model 5 except that baseline predictors were included in Part 1 only (Table 1). For comparison purpose, Model 7 was a standard Cox model accounting for baseline predictors only.

In Part 1 (linear mixed model) of all dynamic prediction Models 1-6, the eGFR trajectory over time after transplantation was modelled using a quadratic function of time with random effects on intercept, slope, and quadratic term, and an unstructured variance-covariance matrix. We assessed the adequacy of this modeling of eGFR trajectory by comparing the evolution of the mean observed eGFR values in each

time interval and the mean conditional predicted eGFR values of all patients in the time interval (22). Part 2 (survival model) of all Models 1-6 was a proportional hazards model in which the log baseline hazard was approximated using B-splines with four equidistant interior knots (23). To assess the adequacy of this part of each Model 1-6, we compared the mean predicted survival curves to non-parametric Kaplan-Meier estimates (24).

Evaluation of the predictive performance of the models

Predictive performance of Models 1-7 were evaluated using time-dependent area under the curve (AUC) (25) and time-dependent Brier score (26). Both indicators were calculated at a prediction horizon time of five years from different landmark times that were supposed to represent some potential clinical visit times at which the prediction will have to be performed for a given patient. More specifically, these landmark times varied from baseline, i.e. Day 90 after transplantation, to four years after baseline. The higher the AUC, the better the model discriminates the patients who will lose their graft from those who will not. The lower the Brier Score, the better the model predicts graft failure. Optimistic performance of both indicators were corrected using 10 fold-cross validation (27).

Illustration of the predictions obtained with the best dynamic model

To illustrate the results of the best dynamic model in terms of predictions, we calculated the dynamic predictions of four hypothetical patients. We first considered two patients (A and B) with different trajectories of eGFR after Day 90, but with identical values of each baseline predictor. We then considered two other patients (C and D) with the same trajectory of eGFR after Day 90, but with different values of baseline predictors (Table S2 in supplementary materials).

All analyses were carried out using the JM package (23) (version 1.3-0) and the timeROC package (28) implemented in the R statistical software (version 3.0.1).

Results

Recipient, donor and transplantation characteristics

A total of 793 children and young adults received a first kidney transplantation before the age of 21 years from January 1st 2002 to December 31st 2013, as recorded in the *Agence de la Biomédecine* registries. The population's characteristics are described in Table 2. Males represented 55% of the study population. Mean age at transplantation was 11.2 years. The transplant came from a deceased donor in 87.4% of patients, and the transplantation was performed pre-emptively in 23.2%. The median follow-up was 6.25 years (interquartile range 3.80-9.32 years), with 113 patients who had a graft failure during the follow-up. The individual post-transplant eGFR trajectories of all patients are shown in supplementary material (Figure S1), as well as the approximate normal distribution of eGFR at different times (Figure S2).

Because of missing data on baseline predictors, Model 1 was developed using 771 of the 793 eligible patients, Model 2 was based on 760 patients, Model 3 on 611 patients, and Model 4 to 7 on 414 patients

(Figure 1). However, the characteristics of the patients used for each model were comparable (Table S1 in supplementary materials).

Performance of the prediction models

All the dynamic Models 1-6 had much better predictive performance in terms of both AUC (Figure 2) and Brier Score (Figure 3) than the standard Cox model. As expected, confidence intervals for both indicators tended to be larger for Models 4-7 which were estimated from a smaller sample of patients. Figure 4 summarizes all the performances, and further illustrates how much accounting for post-transplant eGFR trajectory in dynamic models provides a much better prediction than using baseline information only in a standard Cox model. The overall performance of Models 1-3 were similar (Figure 4B), suggesting that adding recipient sex, delayed graft function, cold ischemia time (in Model 2), and CMV (in Model 3) did not significantly improve the overall predictive performance of the dynamic model that already includes post-transplant eGFR trajectory, primary renal disease, age at transplantation, dialysis duration, HLA matching, and donor type (Model 1). Further adding nadir eGFR within 90 days in Models 4-5 decreased the overall predictive performance (Figure 4B), maybe because of a reduced sample size (Figure 1) or the spline-based modelling of nadir eGFR. The overall performance was indeed worse for Model 4 that used spline functions for quantitative baseline predictors, as compared to Model 5 that used standard linear functions (Figure 4B). Model 6 which included all baseline predictors (with standard linear functions and nadir eGFR) in the longitudinal part only but not in the survival part provided the best overall predictive performance (Figure 4B) and a good fit to our data (Figure S3).

Estimated parameters of the best dynamic model (Model 6)

Only few baseline predictors were statistically significantly associated with eGFR trajectory after transplantation in Model 6 (Table 2, longitudinal part), partly because of a reduced sample size with only 48 events (Table S1). More specifically, only age at transplantation was significantly associated with the slope of eGFR after Day 90, and only donor age and nadir eGFR within 90 days were associated with the level of eGFR. However, current eGFR value and current eGFR slope were strongly associated with the hazard of graft failure (Table 2, survival part). More specifically, an increase of one mL/min/1.73 m² in the current value of eGFR was associated with an 8% decrease of kidney graft failure hazard at any time after day 90 (HR = 0.92 [0.91; 0.94]). Also, the current eGFR slope was strongly associated with graft failure at long time after day 90 (HR = 0.87 [0.79; 0.95]) (Table 2).

Prediction for hypothetical patients based on the best dynamic model (Model 6)

Figure 5 shows that the two hypothetical patients C and D who had some different baseline characteristics (Table S2) but exactly the same post-transplant observed eGFR trajectory in the 4.5 years after transplantation had a similar predicted probability to survive with a functioning graft in the next five years. The predicted survival probabilities differed much more importantly between patients A and B who had the same baseline predictors but different observed eGFR trajectories after transplantation (Figure 5).

Discussion

We have developed a tool for the prediction of graft failure (return to dialysis/retransplantation/death) in young kidney transplant recipients. The tool has to be used during the post-transplant follow-up of the patient, at any clinical visit time from Day 90 after transplantation, in patients who have received a first kidney transplant before the age of 21 years, and have survived with the primary functioning graft until that visit time. We have investigated several prediction models based on different sets of baseline predictors at Day 90. All the dynamic prediction models that further included information on post-transplant observed eGFR trajectory after Day 90 outperformed the standard prediction model using information available at Day 90 only. The dynamic model which showed the best performance in terms of both AUC and the Brier score was Model 6 including age at transplantation, primary renal disease, preemptive transplantation or dialysis duration, number of HLA incompatibilities, donor age and donor type, recipient sex, delayed graft function, cold ischemia time, donor/recipient cytomegalovirus (CMV) serology status and nadir eGFR at baseline in longitudinal sub-model; whereas the survival sub-model included only the current value and the current slope of eGFR. However, only age at transplant, donor age and nadir eGFR at Day 90 was statistically significantly associated with the evolution of GFR. These results indicate that the post-transplant eGFR trajectory, and in particular the current value and current slope of eGFR, are major information to integrate in risk prediction models to obtain accurate prediction of graft failure in young kidney transplant recipients.

To the best of our knowledge, our proposed prediction model is the first one specifically proposed for young kidney transplant recipients. It is also the first dynamic prediction model proposed in renal transplantation for children. Several prognostic scores of graft failure have been developed for adults. Some scores used data collected before transplantation (28,29), or at time of transplantation (4). These models showed AUC between 0.60 and 0.75 for prediction of graft failure/death at one and five years after transplantation (28), or death at two, five and eight years after transplantation (4). Other studies took into account some post-transplantation data, such as eGFR at 6 months post-transplantation (3) or data collected during the first year after transplantation (30). The AUC of these models varied between 0.71 and 0.75 for prediction of graft failure at five years (3) and death of any cause at three years after transplantation (30). However, the post-transplant data had to be measured in these models at some specific times, as opposed to eGFR in our model that can be measured at any time after Day 90.

Our study has some potentially important limitations. First, results of joint shared random effects models has recently been shown to be sensitive to model misspecification, in particular with respect to the modelling of the trajectory of the biomarker (31). It is possible that a quadratic function of time might not be the best modelling of GFR trajectory after transplantation. However, a spline function did not provide a better fit to our data. Second, we did not have information on the cause of death in the database, so some of the 12 deaths with functioning graft may have not been related to graft failure. However, given the low number of death with functioning graft, it is unlikely to have influenced the predictive performance of our model. Yet, we recognize the importance of further work excluding death with a functioning graft from the definition of graft failure, using appropriate methods for competing risks. Third, we used a 10-fold cross-validation to calculate the individual probabilities from models developed on independent sub-

samples. This allowed us to correct for the optimism of the predictive performances of our model, but that may be insufficient. External validation on a completely independent sample should indeed be carried out to evaluate the clinical relevance of our model. The population that we used to develop and validate our model was fully representative of the French population since based on exhaustive national registries, but may differ from other populations. Indeed, in France, the kidney transplantation allocation policy prioritizes young recipients (less than 18 years) since 1995 and the lifelong cost of immunosuppressive drugs is covered by national health Insurance for all patients. Another important limitation of our study is that our best model (Model 6) included a total of 11 clinical predictors, which is very large given the low number of observed events (i.e. 48) in the total sample used to develop and validate this model. Despite the good predicting performance of this model in terms of both AUC and Brier score, further work might be needed to investigate whether this model could be reduced. A further limitation of our study is our assessment of GFR. We could not use the estimating equation proposed by Schwartz (19) because of insufficient data on patients' height. We thus have used an estimating equation that was independent of patients' height (17), although it has been shown to somewhat diverge with mGFR (18). The external validation in a population aged 10-25 years showed indeed that the formula proposed by Pottel et al tended to overestimate the GFR when mGFR was lower than 90 mL/min/1.73 m². However, when mGFR was higher than 90 mL/min/1.73 m², the equation tended to underestimate the GFR for ages 10-14 years and then overestimate the GFR for ages 18-25 years (18). Further studies are needed to evaluate the impact of over or under estimation of GFR on predictive performance of dynamic prediction models based on eGFR. Other biomarkers routinely measured in the follow-up of patients after transplantation, such as blood pressure, proteinuria, donor specific antibodies, residual levels of immunosuppressive treatments, could also be potentially relevant for dynamic prediction of graft failure. Their repeated measures could also be incorporated in the dynamic prediction model, in addition to eGFR, although this would require adequate data and would raise important methodological challenges (32).

Conclusion

Our results show good performances of our dynamic model to predict graft failure (return to dialysis/retransplantation/death) in young kidney transplant recipients. These results illustrate the benefit of incorporating information on eGFR after transplantation to improve predicting performance. They thus encourage further validation of our model using external cohorts, and further development of other dynamic prediction models in young kidney recipients. Dynamic models are indeed likely to be very useful for clinical decision making in this population.

Bibliographie

1. Foucher Y, Daguin P, Akl A, Kessler M, Ladrrière M, Legendre C, et al. A clinical scoring system highly predictive of long-term kidney graft survival. *Kidney Int.* 2010; 78:1288-94.
2. Baskin-Bey ES, Kremers W, Nyberg SL. A recipient risk score for deceased donor renal allocation. *Am J Kidney Dis.* 2007; 49:284-93.
3. Tiong HY, Goldfarb DA, Kattan MW, Alster JM, Thuita L, Yu C, et al. Nomograms for predicting graft function and survival in living donor kidney transplantation based on the UNOS Registry. *J Urol.* 2009; 181:1248-55.
4. Hernández D, Rufino M, Bartolomei S, Lorenzo V, González-Rinne A, Torres A. A novel prognostic index for mortality in renal transplant recipients after hospitalization. *Transplantation.* 2005; 79:337-43.
5. Kaboré R, Haller MC, Harambat J, Heinze G, Leffondré K. Risk prediction models for graft failure in kidney transplantation: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant.* 2017; 32:ii68-76.
6. Dahle DO, Eide IA, Åsberg A, Leivestad T, Holdaas H, Jenssen TG, et al. Aortic Stiffness in a Mortality Risk Calculator for Kidney Transplant Recipients. *Transplantation.* 2015; 99:1730-7.
7. Krikov S, Khan A, Baird BC, Barenbaum LL, Leviatov A, Koford JK, et al. Predicting kidney transplant survival using tree-based modeling. *ASAIO 1992.* 2007; 53:592-600.
8. Hemke AC, Heemskerk MBA, van Diepen M, Weimar W, Dekker FW, Hoitsma AJ. Survival prognosis after the start of a renal replacement therapy in the Netherlands: a retrospective cohort study. *BMC Nephrol.* 2013; 14:258.
9. Moore J, He X, Liu X, Shabir S, Ball S, Cockwell P, et al. Mortality prediction after kidney transplantation: comparative clinical use of 7 comorbidity indices. *Exp Clin Transplant.* 2011; 9:32-41.
10. Foster BJ, Dahhou M, Zhang X, Platt RW, Samuel SM, Hanley JA. Association between age and graft failure rates in young kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2011; 92:1237-43.
11. Van Arendonk KJ, James NT, Boyarsky BJ, Garonzik-Wang JM, Orandi BJ, Magee JC, et al. Age at graft loss after pediatric kidney transplantation: exploring the high-risk age window. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 2013; 8:1019-26.
12. Kaboré R, Couchoud C, Macher M-A, Salomon R, Ranchin B, Lahoche A, et al. Age dependent risk of graft failure in young kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2016;
13. Santos J, Martins LS. Estimating glomerular filtration rate in kidney transplantation: Still searching for the best marker. *World J Nephrol.* 2015; 4:345-53.
14. Steffen JA, Steffen JS. Driving Forces Behind the Past and Future Emergence of Personalized Medicine. *J Pers Med.* 2013; 3:14-22.
15. Couchoud C, Stengel B, Landais P, Aldigier J-C, Cornelissen F de, Dabot C, et al. The renal epidemiology and information network (REIN): a new registry for end-stage renal disease in France. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21:411-8.
16. Strang WN, Tuppin P, Atinault A, Jacquelinet C. The French organ transplant data system. *Stud Health Technol Inform.* 2005; 116:77-82.
17. Pottel H, Hoste L, Martens F. A simple height-independent equation for estimating glomerular filtration rate in children. *Pediatr Nephrol.* 2012; 27:973-9.
18. Hoste L, Dubourg L, Selistre L, Souza D, Carla V, Ranchin B, et al. A new equation to estimate the glomerular filtration rate in children, adolescents and young adults. *Nephrol Dial Transplant.* 2014; 29:1082-91.
19. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2009; 20:629-37.
20. Wulfsohn MS, Tsiatis AA. A Joint Model for Survival and Longitudinal Data Measured with Error. *Biometrics.* 1997; 53:330-9.
21. Rizopoulos D. Dynamic Predictions and Prospective Accuracy in Joint Models for Longitudinal and Time-to-Event Data. *Biometrics.* 2011; 67:819-29.

22. Commenges D, Jacqmin-Gadda H. Modèles biostatistiques pour l'épidémiologie: maths: cours. De Boeck Supérieur; 2015.
23. Rizopoulos D. JM: An R package for the joint modelling of longitudinal and time-to-event data. *J Stat Softw Online*. 2010; 35:1-33.
24. Rizopoulos D. *Joint Models for Longitudinal and Time-to-Event Data: With Applications in R*. CRC Press; 2012. 279 p.
25. Heagerty PJ, Lumley T, Pepe MS. Time-dependent ROC curves for censored survival data and a diagnostic marker. *Biometrics*. 2000; 56:337-44.
26. Gerds TA, Cai T, Schumacher M. The performance of risk prediction models. *Biom J Biom Z*. 2008; 50:457-79.
27. Steyerberg E. *Clinical Prediction Models: A Practical Approach to Development, Validation, and Updating*. Springer Science & Business Media; 2008. 508 p.
28. Schold JD, Kaplan B, Baliga RS, Meier-Kriesche H-U. The broad spectrum of quality in deceased donor kidneys. *Am J Transplant*. 2005; 5:757-65.
29. van Walraven C, Austin PC, Knoll G. Predicting potential survival benefit of renal transplantation in patients with chronic kidney disease. *CMAJ*. 2010; 182:666-72.
30. Hernández D, Sánchez-Fructuoso A, González-Posada JM, Arias M, Campistol JM, Rufino M, et al. A novel risk score for mortality in renal transplant recipients beyond the first posttransplant year. *Transplantation*. 2009; 88:803-9.
31. Ferrer L, Putter H, Proust-Lima C. Individual dynamic predictions using landmarking and joint modelling: validation of estimators and robustness assessment. *ArXiv170703706 Stat [Internet]*. 12 juill 2017 [cité 28 juill 2017]; Disponible sur: <http://arxiv.org/abs/1707.03706>
32. Rizopoulos D, Ghosh P. A Bayesian semiparametric multivariate joint model for multiple longitudinal outcomes and a time-to-event. *Stat Med*. 30 mai 2011;30(12):1366-80.

Table1. Predictors included in each prediction model

Predictors	Dynamic Model 1		Dynamic Model 2		Dynamic Model 3		Dynamic Model 4		Dynamic Model 5		Dynamic Model 6		Cox Model 7
	Part 1*	Part 2*	Part 1*	Part 2*	Part 1*	Part 2*							
Current eGFR value	NA	Linear	NA	Linear	NA	Linear	NA	Linear	NA	Linear	NA	Linear	NA
Current eGFR slope	NA	Linear	NA	Linear	NA	Linear	NA	Linear	NA	Linear	NA	Linear	NA
Group1													
Age at transplantation	Linear	Spline**	Linear	Spline**	Linear	Spline**	Linear	Spline**	Linear	Linear	Linear	Linear	Linear
Primary renal disease***	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Dialysis duration ****	Linear	Spline**	Linear	Spline**	Linear	Spline**	Linear	Spline**	Linear	Linear	Linear	Linear	Linear
HLA A/B/DR matching	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Donor age	Linear	Spline*	Linear	Spline**	Linear	Spline**	Linear	Spline**	Linear	Linear	Linear	Linear	Linear
Donor type	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Group 2													
Recipient sex			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Delayed graft function			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Cold ischemia time			Linear	Spline**	Linear	Spline**	Linear	Spline**	Linear	Linear	Linear	Linear	Linear
Group 3													
Donor/recipient CMV serology					x	x	x	x	-x	x	x	x	x
Group 4													
Nadir eGFR at Day 90							Linear	Spline**	Linear	Linear	Linear	Linear	Linear

eGFR, estimated glomerular filtration rate; CMV, cytomegalovirus

* Part 1 was a linear mixed model for the trajectory of eGFR after Day 90 and part 2 was a survival model for the hazard of graft failure.

** The splines functions were restricted cubic spline with 2 interior knots placed at the 33th and 66th percentiles of the predictor distribution.

*** Primary renal disease was glomerulonephritis or vascular diseases, hereditary nephropathy, CAKUT, other or missing

**** Duration of dialysis equaled zero for pre-emptive transplantation

Table 2. Characteristics of patients registered on the waiting list for kidney transplantation before the age of 18 years and transplanted before the age of 21 years in 2002-2013, data from the French RRT registries, 2002-2015.

Patients characteristics	n	(%)	Median	Interquartile range
Recipient				
Age at transplantation (years)			11.17	(7.07-15.15)
≤ 18 years	768	(96.9)		
> 18 years	25	(3.1)		
Recipient sex				
Female	357	(45.0)		
Male	436	(55.0)		
Type of transplantation				
Pre-emptive	179	(23.2)		
Non pre-emptive	593	(76.8)		
Dialysis duration (years)	593		1.11	(0.61-2.05)
Time on the waiting list for transplant (month)	793		4.56	(1.92-10.08)
Nadir eGFR within 90 days (in mL/min/1.73 m ²)	529		68.15	(52.60-86.40)
Donor				
Donor type				
Deceased	693	(87.4)		
Living	100	(12.6)		
Donor age (years)	793		15.00	(11.00-22.00)
Donor sex				
Female	309	(39.0)		
Male	484	(61.0)		
Transplantation				
Number of HLA-A, -B, -DR incompatibilities				
0-2	156	(19.7)		
3-4	563	(71.1)		
5-6	73	(9.2)		
Year of transplantation				
2002 - 2004	186	(23.5)		
2005 - 2007	192	(24.2)		
2008 - 2010	218	(27.5)		
2011 - 2013	197	(24.8)		
Primary renal disease				
Hereditary nephropathy	161	(20.3)		
CAKUT	280	(35.3)		
Glomerulonephritis or vascular diseases	223	(28.1)		
Other or missing	129	(16.3)		
Cold ischemia time (hours)				
0-11	154	(19.7)		
12-23	512	(65.5)		
≥ 24	116	(14.8)		
Donor/recipient CMV serology				
D+ /R-	120	(18.8)		
D- /R-	179	(28.1)		
R+	338	(53.1)		
Delayed graft function				
No	738	(93.1)		
Yes	55	(6.9)		
Follow-up data on December 31, 2015				
Event				
Return to dialysis or re-transplantation	113	(14.2)		
Death with functioning graft	12	(1.5)		
Administratively censored	620	(78.2)		
Lost to follow-up	48	(6.05)		
Length of follow-up			6.25	(3.80-9.32)

CAKUT: Congenital anomalies of the kidneys and urinary tract; CMV: cytomegalovirus; D: donor; R: recipient.

Table 3. Estimated parameters of the best dynamic model (Model 6) predicting kidney graft failure, data from the French RRT registries, 2002-2015.

Variables included in the model	Part 1 Linear mixed model for eGFR trajectory		Part 2 Hazard of graft failure	
	Estimated betas in mL/min/1.73 m ²)	95% CI	HR	95% CI
Intercept	68.46	[57.33 ; 79.60]		
Time (per one year increase in follow-up after Day 90)	3.18	[1.72 ; 4.64]		
Time × Time	-0.37	[-0.47 ; -0.27]		
Age at transplantation (per one year increase)	0.31	[-0.11 ; 0.74]		
Time × Age at transplantation	-0.10	[-0.20 ; -0.0002]		
Duration of dialysis (per one year increase)	0.42	[-1.24 ; 2.07]		
Recipient sex				
Male vs. female	3.01	[-0.81 ; 6.84]		
Donor type				
Living vs. deceased	-1.94	[-12.27 ; 8.39]		
Number of HLA-A, -B, -DR incompatibilities				
3-4 vs. 0-2	-1.86	[-6.40 ; 2.68]		
5-6 vs. 0-2	-6.28	[-13.69 ; 1.13]		
Primary renal disease				
CAKUT vs. hereditary nephropathy	-4.37	[-9.42 ; 0.68]		
Glomerulonephritis or vascular diseases vs. hereditary nephropathy	-3.16	[-8.40 ; 2.08]		
Other or missing vs. hereditary nephropathy	-2.98	[-8.79 ; 2.82]		
Delayed graft function				
Yes vs. no	-4.11	[-14.53 ; 6.31]		
Cold ischemia time (per one hour increase)	-0.26	[-0.61 ; 0.08]		
Donor age (per one year increase)	-0.50	[-0.77 ; -0.23]		
Donor/recipient CMV serology				
D-/R- vs. D+/R-	-2.16	[-7.41 ; 3.09]		
R+ vs. D+/R-	-1.31	[-5.51 ; 2.88]		
Nadir eGFR within 90 days (per 1 mL/min/1.73 m ² increase)	0.31	[0.25 ; 0.37]		
Current eGFR value (per 1 mL/min/1.73 m ² increase)	-		0.92	[0.91 ; 0.94]
Current eGFR slope (per 1 mL/min/1.73 m ² increase per year)	-		0.87	[0.79 ; 0.95]

eGFR, estimated glomerular filtration rate; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; CAKUT: Congenital anomalies of the kidneys and urinary tract; CMV: cytomegalovirus; D: donor; R: recipient

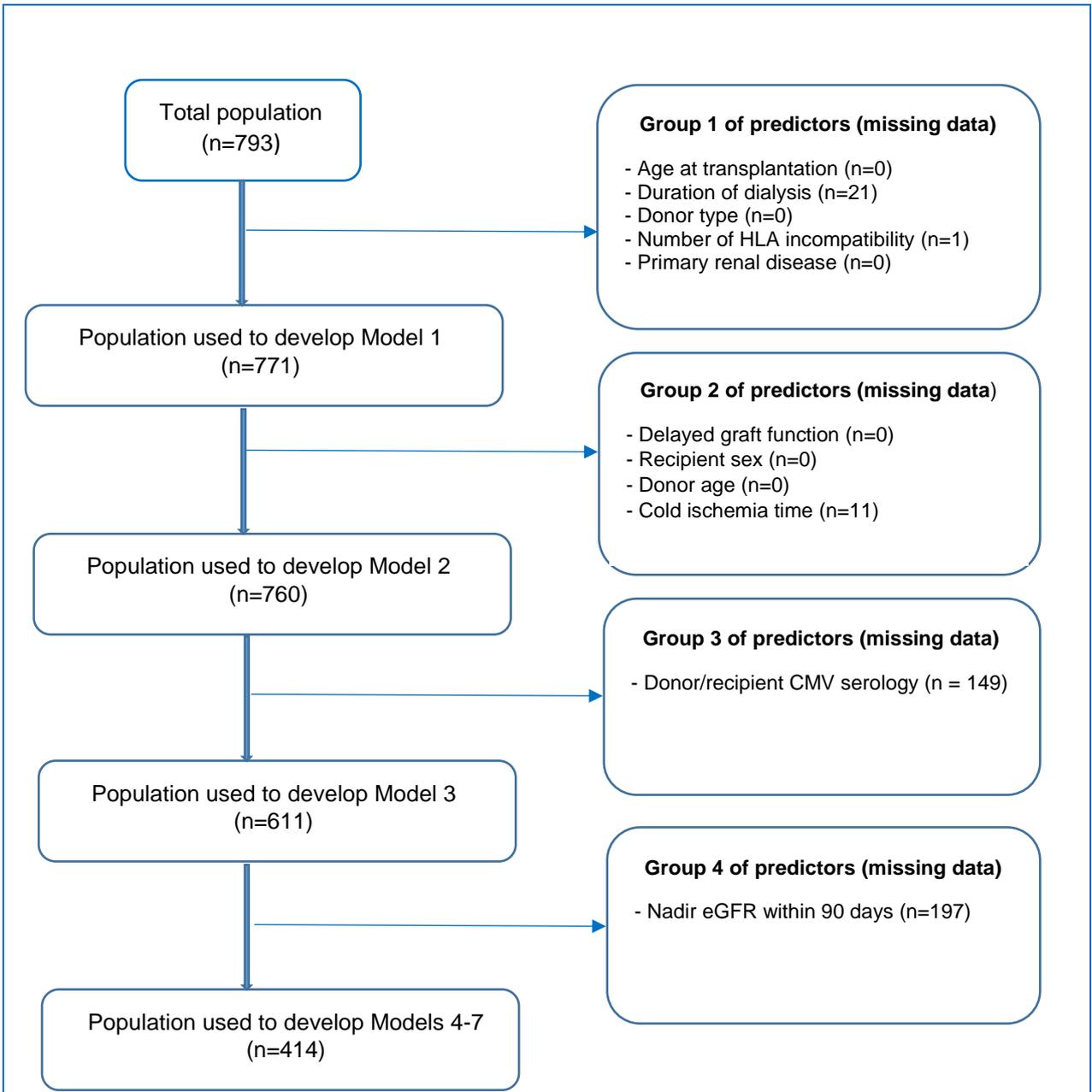


Figure 1: Missing data for each baseline predictors and resulting population used for each prediction model

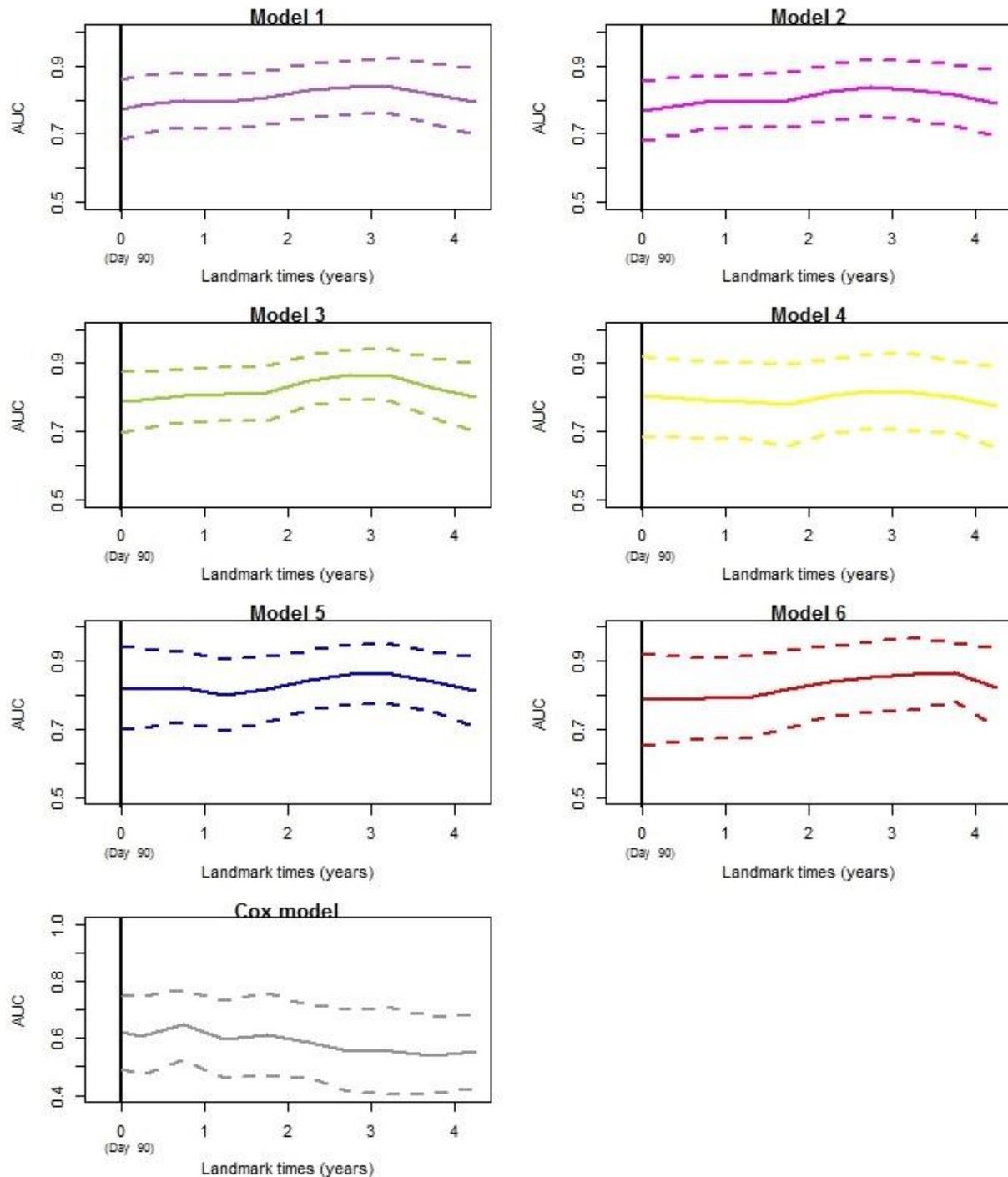


Figure 2. Discrimination performance of all models at 5 years for different Landmark times after kidney transplantation, cross-validated from the French RRT registries, 2002-2015. The higher the AUC (area under the ROC curve), the better discrimination. Dotted lines indicated the 95% confidence interval. **Models 1-4** were dynamic models accounting for eGFR trajectory after transplantation, and for different sets of baseline predictors included in both parts of the model (**Model 1**: Age at transplantation + primary renal disease + dialysis duration + HLA matching + donor type; **Model 2**: Model 1 + recipient sex + delayed graft function + cold ischemia time; **Model 3**: Model 2 + donor/recipient CMV serology; **Model 4**: Model 3 + nadir eGFR within 90 days). **Model 5** was the same as Model 4 except that all quantitative baseline predictors were modelled using a standard linear function rather than a spline function. **Model 6** was the same as Model 5 except that all baseline predictors were included in the longitudinal part of the model and not in the survival part. **Model 7** was a standard Cox model including all the baseline predictors included in Models 4-6.

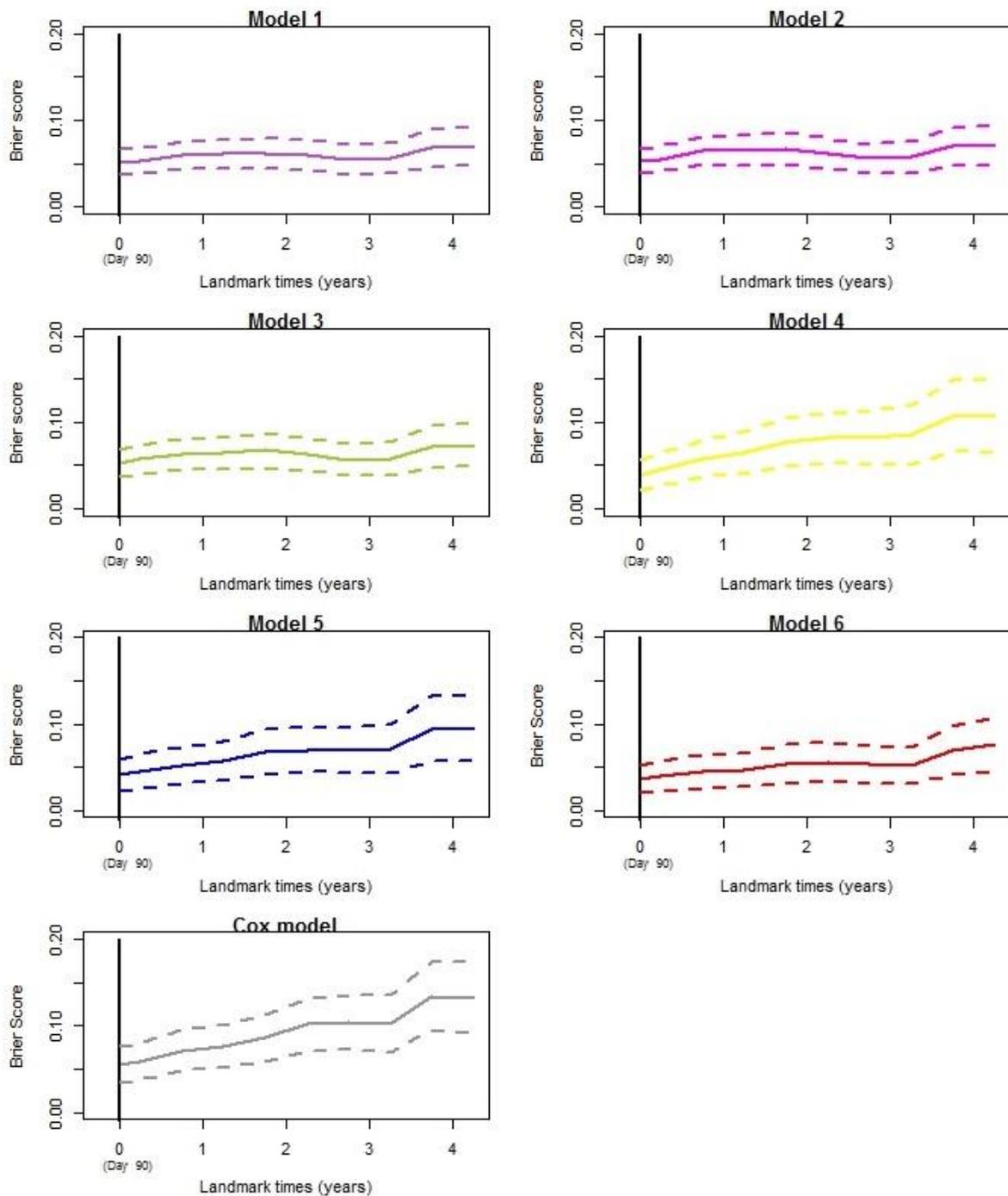


Figure 3. Overall predictive performance of all models at 5 years for different Landmark times after kidney transplantation, cross-validated from the French RRT registries, 2002-2015. The lower the Brier Score, the better the model predicts graft failure. The dotted lines indicate the 95% confidence interval. **Models 1-4** were dynamic models accounting for eGFR trajectory after transplantation, and for different sets of baseline predictors included in both parts of the model (**Model 1**: Age at transplantation + primary renal disease + dialysis duration + HLA matching + donor type; **Model 2**: Model 1 + recipient sex + delayed graft function + cold ischemia time; **Model 3**: Model 2 + donor/recipient CMV serology; **Model 4**: Model 3 + nadir eGFR within 90 days). **Model 5** was the same as Model 4 except that all quantitative baseline predictors were modelled using a standard linear function rather than a spline function. **Model 6** was the same as Model 5 except that all baseline predictors were included in the longitudinal part of the model and not in the survival part. **Model 7** was a standard Cox model including all the baseline predictors included in Models 4-6.

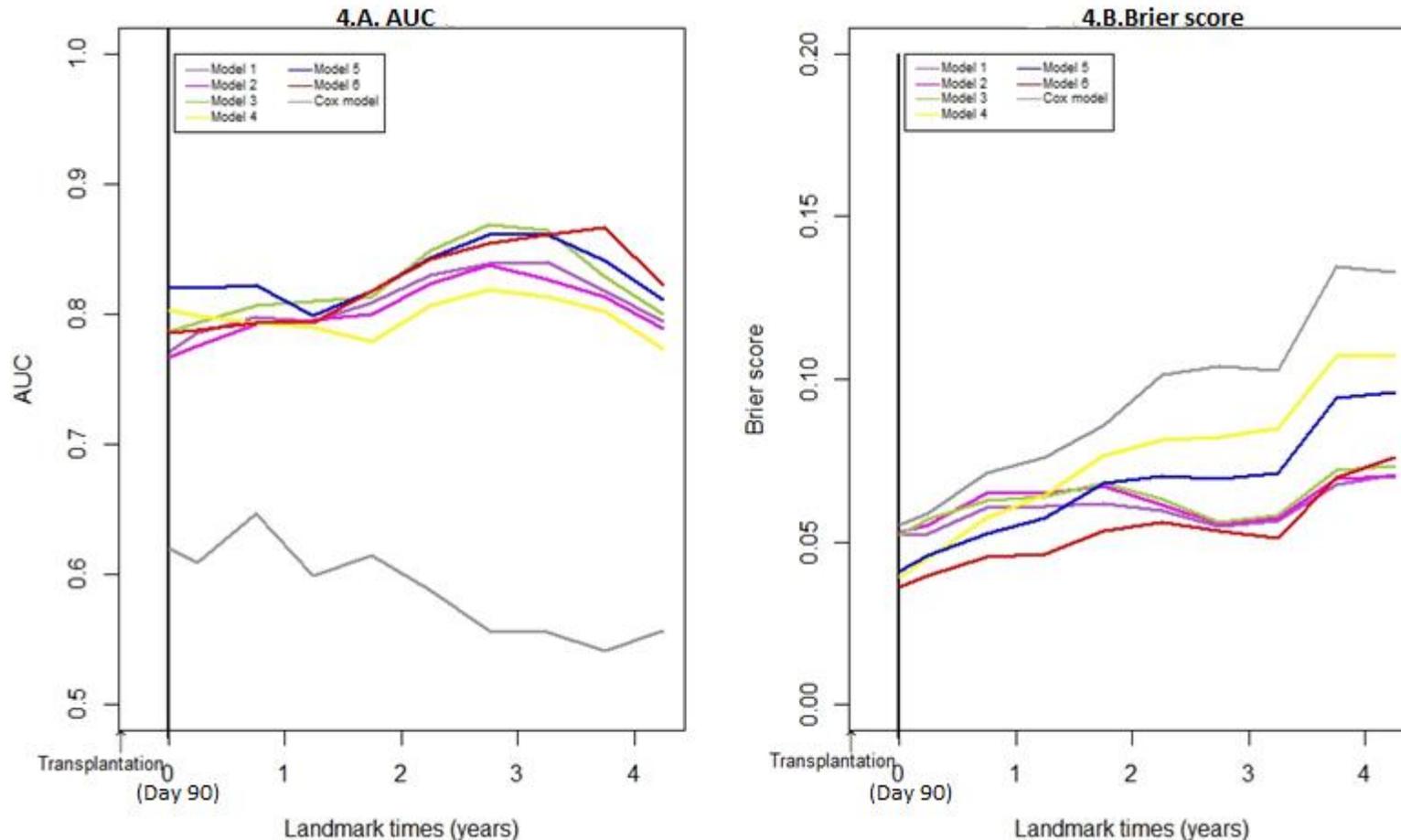


Figure 4. Predictive performance of all models at 5 years for different Landmark times after kidney transplantation, cross-validated from the French RRT registries, 2002-2015. Models 1-4 were dynamic models accounting for eGFR trajectory after transplantation, and for different sets of baseline predictors included in both parts of the model (**Model 1**: Age at transplantation + primary renal disease + dialysis duration + HLA matching + donor type; **Model 2**: Model 1 + recipient sex + delayed graft function + cold ischemia time; **Model 3**: Model 2 + donor/recipient CMV serology; **Model 4**: Model 3 + nadir eGFR within 90 days). **Model 5** was the same as Model 4 except that all quantitative baseline predictors were modelled using a standard linear function rather than a spline function. **Model 6** was the same as Model 5 except that all baseline predictors were included in the longitudinal part of the model and not in the survival part. **Model 7** was a standard Cox model including all the baseline predictors included in Models 4-6.

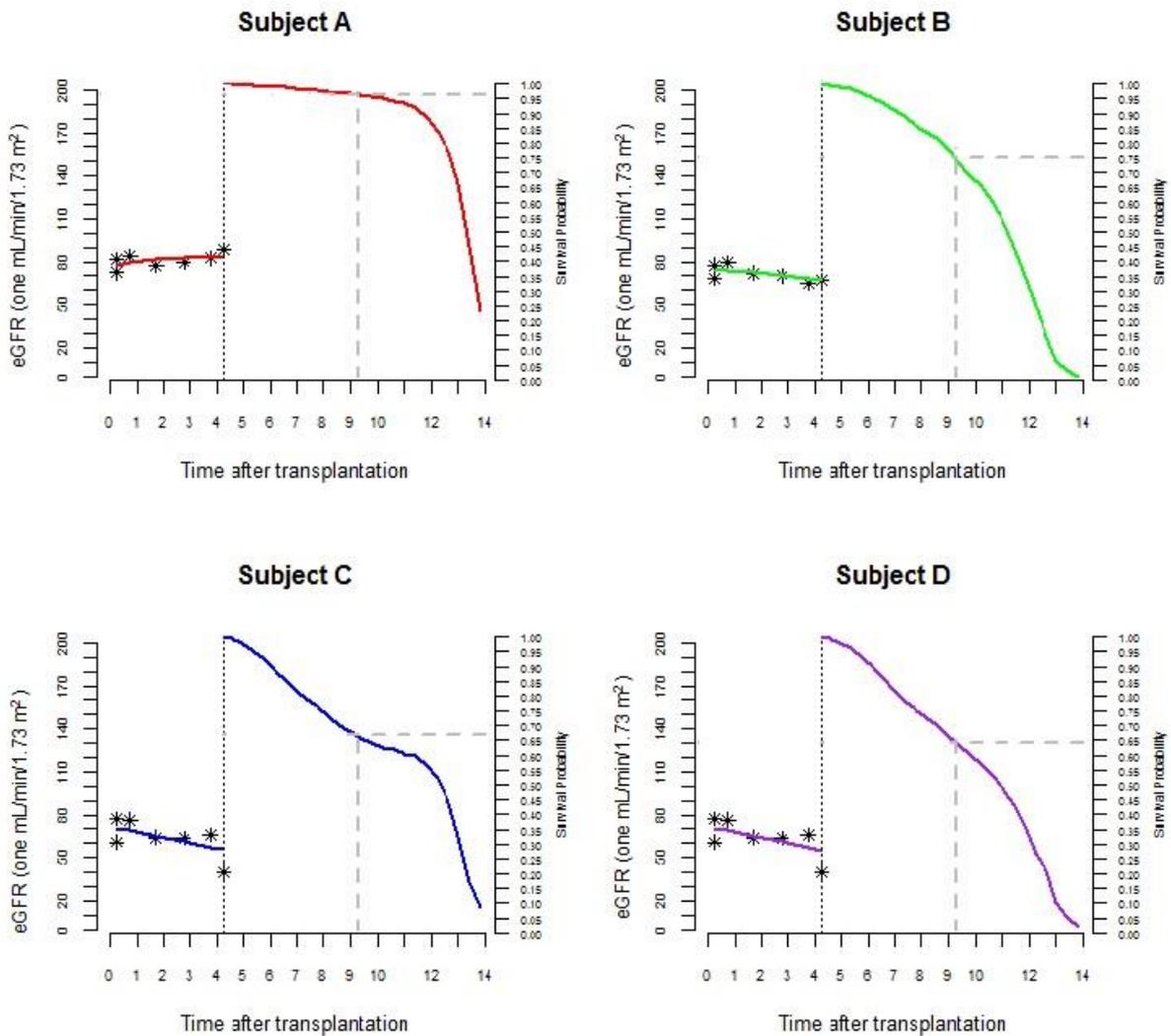


Figure 5. Predictions obtained with Model 6 for four hypothetical patients with identical baseline predictor values but different eGFR trajectories after Day 90 (Patients A and B), or with different baseline predictors but with identical eGFR trajectories after Day 90 (Patients C and D). Patients characteristics are shown in Table S2 of supplementary materials. The left panels show the eGFR trajectory after Day 90 (time 0), while the right panels show the predicted survival probability at 5 years for different landmark times after Day 90. For example, at a clinical visit at 4.5 years after transplantation (90 days + 4.25 years), Patient D has a probability of 65% to be still alive with a functioning graft at the end of the following 5 years, given his past post-transplant observed eGFR trajectory and his observed baseline predictors values.

Supplementary materials

Table S1: Characteristics of the patients used to estimate each model, depending on available data on baseline predictors, data from the French RRT registries, 2002-2015.

	Model 1 n = 771	Model 2 n =760	Model 3 n= 611	Models 4-7 n = 414
Characteristics	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)
Age at transplantation (years)	10.95 (4.9)	10.93 (4.9)	10.87 (4.9)	10.77 (4.4)
Duration of dialysis (years)*	1.172 (1.4)	1.171 (1.4)	1.173 (1.4)	0.992 (1.2)
Cold ischemia time (hours)		15.98 (7.3)	15.92 (7.3)	15.22 (7.2)
Donor age (years)		17.63 (11.3)	17.83 (11.4)	17.64 (11.4)
Nadir eGFR within 90 days (in mL/min/1.73 m ²)				69.69 (31.7)
Length of follow-up	6.60 (3.4)	6.64 (3,4)	6.97 (3.5)	.684 (3.1)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Donor type				
Deceased	676 (87.7)	672 (88.4)	537 (87.9)	357 (86.2)
Living	95 (12.3)	88 (11.6)	74 (12.1)	57 (13.8)
Number of HLA incompatibilities				
0-2	150 (19.5)	147 (19.3)	120 (19.6)	87 (21.0)
3-4	549 (71.2)	542 (71.3)	442 (72.3)	291 (70.3)
5-6	72 (9.3)	71 (9.3)	49 (8.0)	36 (8.7)
Primary renal disease				
Hereditary nephropathy	157 (20.4)	157 (20.7)	127 (20.8)	87 (21.0)
CAKUT	263 (34.1)	255 (33.6)	202 (33.1)	143 (34.5)
Glomerulonephritis or vascular diseases	223 (28.92)	223 (29.3)	181 (29.6)	114 (27.5)
Other or missing	128 (16.6)	125 (16.5)	101 (16.5)	70 (16.9)
Delayed graft function				
No		707 (93.0)	565 (92.5)	400 (96.6)
Yes		53 (7.0)	46 (7.5)	14 (3.4)
Recipient sex				
Female		344 (45.3)	284 (46.5)	188 (45.4)
Male		416 (54.7)	327 (53.5)	226 (54.6)
Donor/recipient CMV serology				
D+/R-			172 (28.2)	120 (29.0)
D-/R-			112 (18.3)	77 (18.6)
R+			327 (53.5)	217 (52.4)
Event of interest				
Return to dialysis/re-transplantation/death with functioning graft	102 (13.2)	101 (13.3)	88 (14.4)	48 (11.6)

eGFR, estimated glomerular filtration rate; SD, standard deviation

*Duration dialysis was calculated only in dialysis patients

Table S2. Baseline predictor values and observed repeated measures of eGFR after transplantation till the visit at which the prediction is made, for the four hypothetical patients used to illustrate the predictions of the best dynamic Model 6.

	Patients ID	Donor type	Donor age (years)	Cold ischemia time (hours)	HLA incompatibilities	Duration of dialysis before transplantation (years)	Primary renal disease	Age at transplantation (years)	Delayed graft function	Nadir eGFR at Day 90 (ml/min/1.73 m ²)	D/R CMV serology	Recipient sex	Measurement time of eGFR after Day 90 (in years)	Observed corresponding measures of eGFR (in mL/min/1.73 m ²)
Patients with identical baseline predictors and different observed trajectories of eGFR after Day 90	A	DD	14	21.75	3-4	3	CAKUT	15.25	No	70.21	D+ /R-	Female	0	72.33
													0.50	81.27
													0.75	84.07
													1.75	77.64
													2.75	79.42
													3.75	82.47
													4.25	88.21
Patients with identical baseline predictors and different observed trajectories of eGFR after Day 90	B	DD	14	21.75	3-4	3	CAKUT	15.25	No	61.65	D+ /R-	Female	0	68.00
													0.50	77.63
													0.75	79.50
													1.75	72.00
													2.75	70.00
													3.75	65.00
													4.25	67.00
Patients with different baseline predictors and the same observed eGFR after Day 90	C	LD	35	0.5	0-2	0	HN	8	No	50.65	D-/R-	Female	0	60.9
													0.50	77.3
													0.75	76.5
													1.75	64.2
													2.75	63.7
													3.75	65.8
													4.25	40.4
Patients with different baseline predictors and the same observed eGFR after Day 90	D	DD	38	12.25	5-6	1.5	GN	20	No	57.65	R+	Male	0	60.9
													0.50	77.3
													0.75	76.5
													1.75	64.2
													2.75	63.7
													3.75	65.8
													4.25	40.4

CAKUT: Congenital anomalies of the kidneys and urinary tract; HN: Hereditary nephropathy, GN: Glomerulonephritis; CMV: Cytomegalovirus; D: donor; R: Recipient; LD: Living donor, DD: Deceased donor

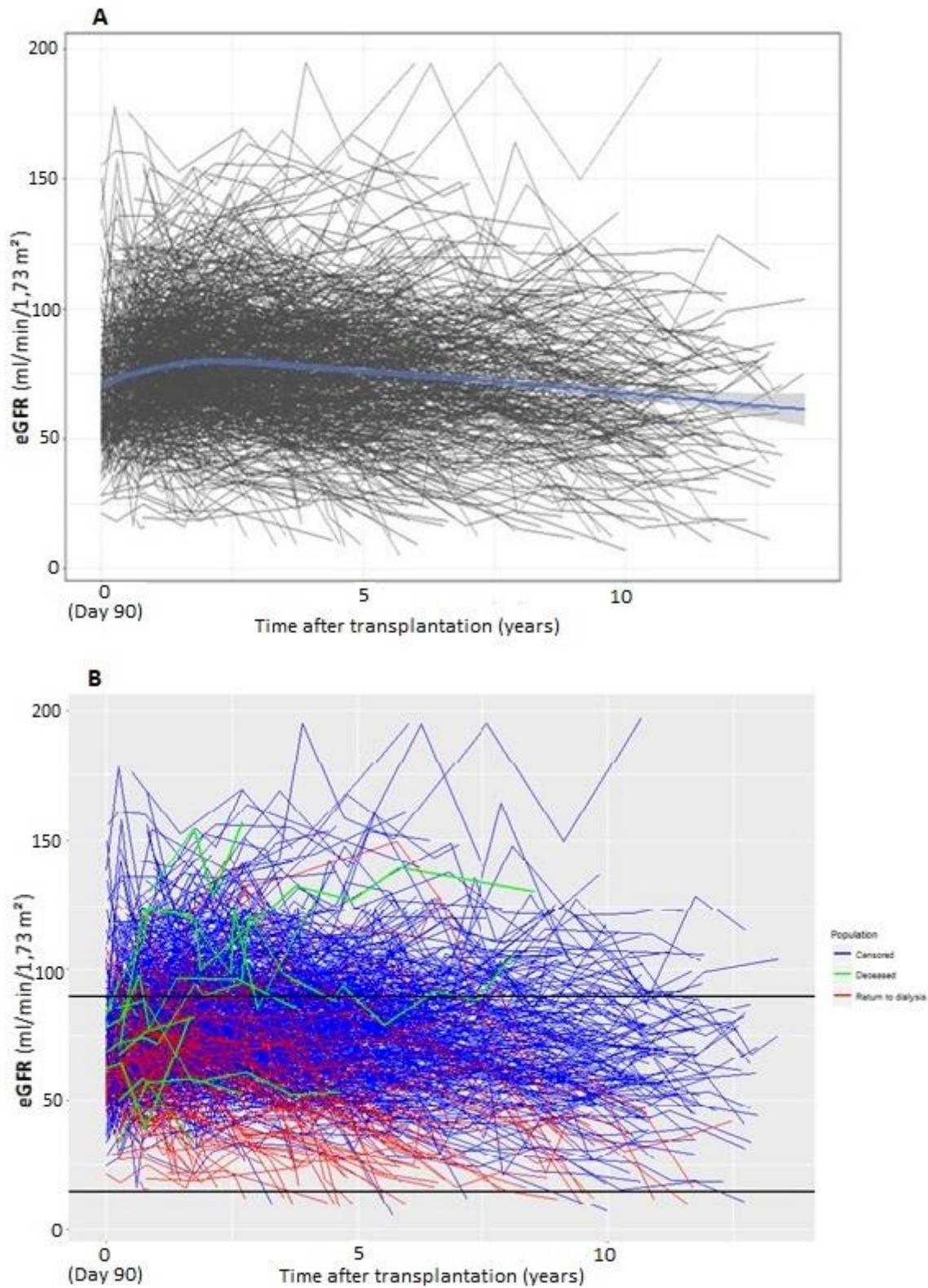


Figure S1. Individual post-transplant eGFR trajectories of all patients after Day 90. Panel A: Bold lines in blue represent the mean estimated trajectory in all patients. Panel B: Individual trajectories, distinguishing patients who returned to dialysis or were retransplanted first (in red), died with a functioning graft (in green), or were still alive with a functioning graft at the end of follow-up (blue), data from the French RRT registries, 2002-2015.

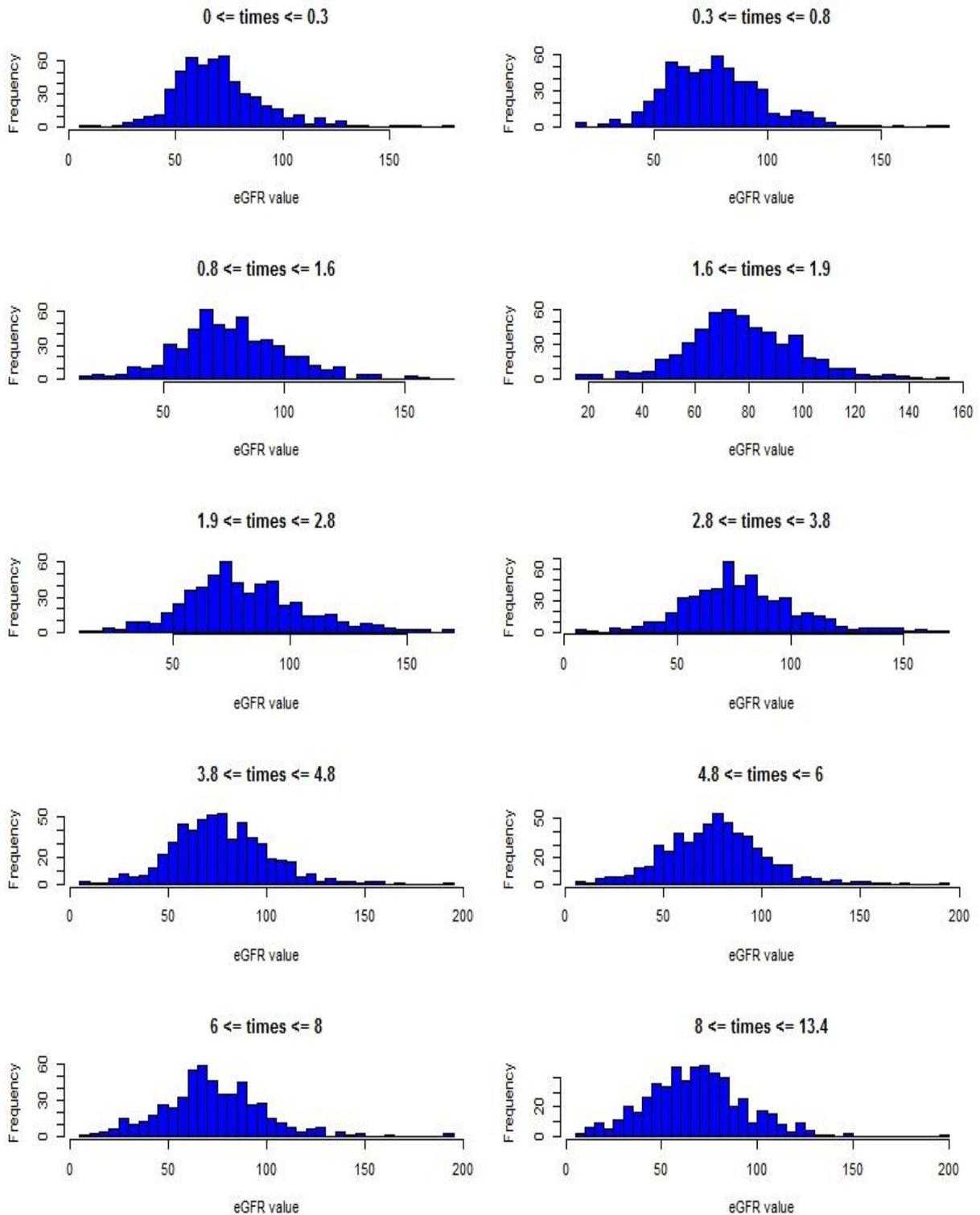


Figure S2. Distribution of observed values of eGFR at different time intervals after transplantation (time 0 corresponds to Day 90 after transplantation), data from the French RRT registries, 2002-2015

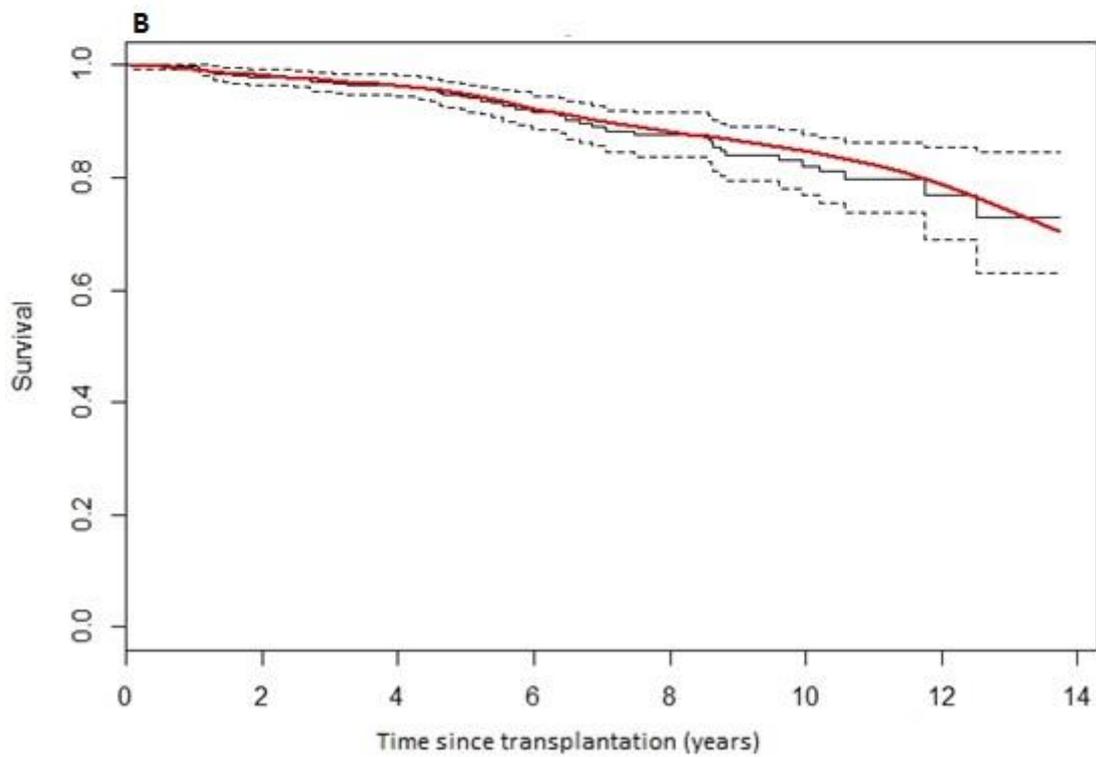
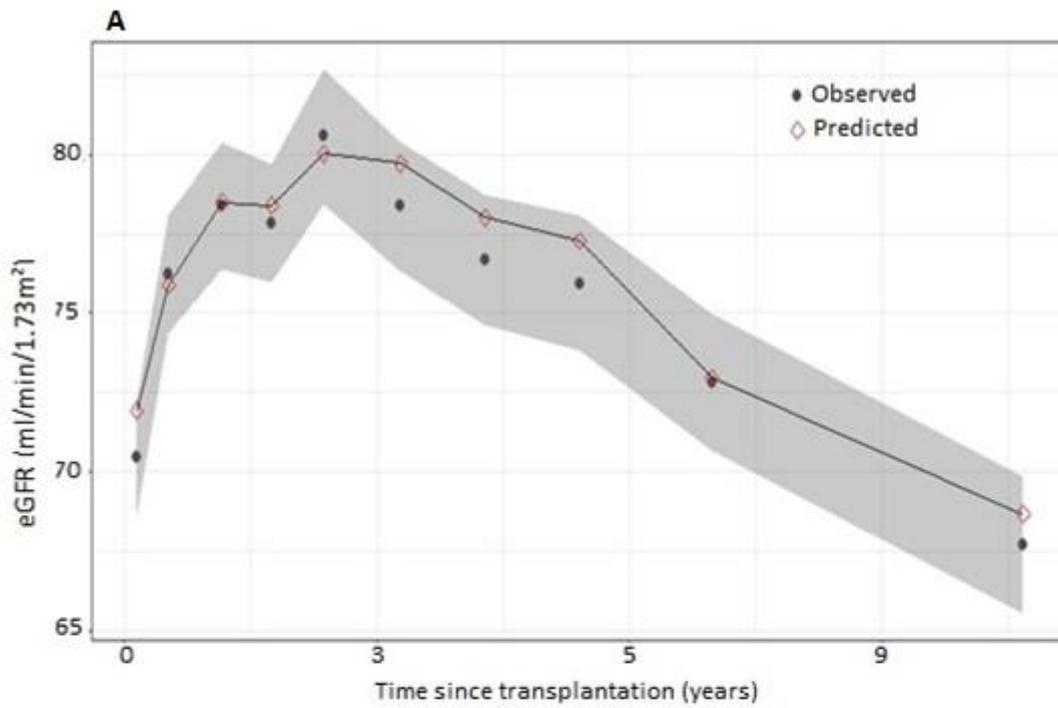


Figure S3. Goodness-of-fit of Model 6. Panel A: Mean observed trajectory of eGFR (with 95% confidence interval) and mean conditional predictions of eGFR after transplantation (time 0 correspond to D90). Panel B: mean predicted survival curve and Kaplan-Meier curve (with 95% confidence interval).

IV.4. Discussion complémentaire à celle de l'Article 3

Nos résultats suggèrent que la valeur courante et la pente courante du DFG sont deux indicateurs importants pour prédire la perte du greffon rénal chez les jeunes transplantés du rein. En effet, l'ensemble des modèles étudiés à l'exception du modèle de Cox n'utilisant pas cette information montraient de très bonnes capacités prédictives.

Certaines études de prédiction de la perte du greffon rénal ont également proposé d'utiliser des mesures disponibles de la fonction rénale en post greffe (Kasiske et al. 2010; Lenihan, Lockridge, et Tan 2014; Hariharan et al. 2000; Foucher et al. 2010). La principale limite de ces études est qu'elles ont utilisé seulement une ou deux mesures répétées de la fonction rénale, à des temps fixes particuliers et rapprochés de la transplantation. L'approche que nous avons utilisée permet au contraire d'utiliser toute l'information disponible au moment de la prédiction sur les différentes mesures passées et courantes du DFG, quels que soient les temps d'observation de ces mesures, qu'ils soient proches ou plus éloignés de la transplantation.

Dans ce travail, nous avons présenté les résultats de plusieurs modèles. Plusieurs groupes de variables ont été proposés selon leur pertinence et leur disponibilité dans la base de données. Nous avons également utilisé des fonctions splines pour modéliser les prédicteurs quantitatifs dans le sous modèle de survie car leur effet sur le risque instantané de perte du greffon n'était pas log-linéaire. Cependant, il s'est avéré que ces fonctions splines ne permettaient pas d'obtenir de meilleures capacités prédictives du modèle que des fonctions linéaires classiques. Nous avons pour l'instant souhaité montrer tous les résultats afin de pouvoir évaluer l'apport non seulement de chaque groupe de variables, mais aussi de la modélisation spline des variables quantitatives. Pour la soumission de l'article à une revue clinique, nous prévoyons cependant de simplifier l'article en réduisant notamment le nombre de résultats présentés et en facilitant davantage leur interprétation.

IV.5. Contribution personnelle et valorisation de ce travail.

J'ai réalisé en autonomie complète toutes les analyses statistiques de l'article en préparation. J'ai cependant pu bénéficier de l'aide de Loïc Ferrer, Doctorant dans l'équipe Biostatique, pour certains aspects conceptuels et de programmation, et de discussions très régulières sur les choix de modélisation et les résultats avec Karen Leffondré et Jérôme Harambat. J'ai rédigé la première version de l'article qui a ensuite été relue et corrigée par Karen Leffondré et Jérôme Harambat. Comme expliqué ci-dessus, cet article nécessite encore d'être amélioré avant d'être soumis aux co-auteurs.

DISCUSSION

Sommaire

V.1.	Synthèse de nos résultats	93
V.2.	Forces et limites	95
V.2.1.	Sources de biais potentiels.....	95
V.2.2.	Evènement d'intérêt	98
V.2.3.	Notre modèle de prédiction.....	98
V.3.	Intérêt des outils prédictifs en néphrologie.....	99
V.3.1.	Opinion en faveur des outils de prédiction	100
V.3.2.	Opinion contre les outils de prédictions	100
V.4.	Perspectives	102

V.1. Synthèse de nos résultats

Dans la première partie de notre travail, nous nous sommes intéressés à l'impact de l'âge courant du receveur après la transplantation, sur la perte du greffon rénal (Kaboré et al. 2016). Afin d'estimer le risque instantané de perte du greffon en fonction de l'âge courant et ajusté sur le délai depuis la transplantation et l'âge à la transplantation, nous avons utilisé une méthode en deux étapes basée sur un modèle de Weibull. Ensuite, un modèle de Cox avec l'âge courant comme variable dépendant du temps a permis de quantifier l'effet de la tranche d'âge la plus à risque par rapport aux autres tranches d'âge, ajustés sur les facteurs de confusion potentiels. Nos résultats indiquent que la tranche d'âge comprise entre 13 et 23 était la plus à risque, comparativement à la tranche d'âge de moins de 13 ans et de plus de 23 ans. Le pic de risque instantané se situait autour de l'âge de 21 ans (Kaboré et al. 2016). Ces résultats aussi trouvés par d'autres auteurs (Foster et al. 2011; Arendonk et al. 2013) ont permis d'évoquer plusieurs hypothèses pouvant expliquer cette augmentation du risque d'échec de greffe chez les adolescents et les adultes jeunes. Il s'agit notamment de la potentielle mauvaise observance du traitement chez ces patients (Dobbels et al. 2010; Watson 2000; Chisholm-Burns et al. 2009; Feinstein et al. 2005), et aussi de la phase de transition entre les services pédiatriques et adultes qui peut marquer une rupture dans une période de possible fragilité des patients (Watson 2000; Foster 2015; Foster et al. 2011). Dans une moindre mesure, les facteurs physiologiques peuvent être également évoqués (Hsu 2005; Neu 2006).. Dans l'ensemble, les résultats de ce premier travail contribuent à illustrer la spécificité des patients adolescents et adultes jeunes par rapport aux adultes plus âgés et plus matures. Ils renforcent l'idée selon laquelle il est nécessaire de proposer des outils cliniques et méthodologiques adaptés à cette population particulière, et ont ainsi motivé la suite de notre travail consistant à proposer un outil de prédiction d'échec de greffe spécifique à cette population (troisième partie du travail). La deuxième partie de notre travail a effet montré à travers

une revue systématique de la littérature qu'il n'existait aucun outil prédictif spécifiquement développé pour les jeunes transplantés rénaux (Kaboré et al. 2017).

Dans cette deuxième partie de notre travail, nous avons également relevé certaines limites méthodologiques des outils de prédiction de perte du greffon rénal proposés chez les patients adultes (Kaboré et al. 2017). En particulier, la plupart des modèles de prédiction publiés se limitaient à des données recueillies au moment de la transplantation. Certaines études prenaient en compte des mesures de marqueurs réalisées en post-transplantation, mais souvent mesurées à court terme après la transplantation et sans préciser comment elles avaient été prises en compte dans le modèle. Ce travail a confirmé la nécessité de proposer un outil prédictif de la perte du greffon rénal non seulement spécifique aux jeunes patients, mais aussi que cet outil puisse être dynamique dans le temps afin d'intégrer à chaque suivi post-transplantation les mesures du DFG effectuées jusqu'à cette visite pour pouvoir actualiser le risque de perte du greffon à chacune de ces visites. En effet, le DFG estimé est un marqueur de la fonction rénale simple, rapide, non invasif, peu onéreux, et potentiellement très prédictif de la perte du greffon.

Dans la troisième et dernière partie de notre travail, nous avons donc développé un outil de prédiction dynamique chez les jeunes en utilisant un modèle conjoint à effets aléatoires partagés (Kaboré et al, en préparation). Ce modèle a consisté à modéliser conjointement l'évolution du DFG post-transplantation et le risque instantané de perte du greffon, en utilisant différents ensembles de prédicteur disponibles à l'inclusion, c'est-à-dire au 90^{ème} jour après la transplantation. L'ensemble de prédicteurs à l'inclusion le plus performant en terme de prédiction selon les critères AUC et Brier Score incluait des caractéristiques du receveur (sexe, âge à la transplantation, durée de dialyse pré-greffe, maladie rénale initiale, nadir du DFGe entre la transplantation et J90), du donneur (âge, statut vital), et de la transplantation (durée d'ischémie froide, nombre d'incompatibilités HLA, statut donneur/receveur pour sérologie CMV). Ce modèle qui tenait compte de la valeur courante et de la pente courante du DFGe après transplantation, en plus des prédicteurs à l'inclusion, affichait de bien meilleures performances prédictives que le modèle de Cox incluant les prédicteurs à l'inclusion seulement (AUC à 5 ans variant de 0,77 à 0,86 selon les temps landmark pour le modèle dynamique contre 0,56 à 0,65 pour le modèle de Cox). Bien que les intervalles de confiance des indicateurs de performance étaient relativement larges du fait du nombre réduit d'évènements observés dans l'échantillon utilisé pour développer et valider ce modèle, qui par ailleurs demande à être validé dans d'autres populations, nous pensons que ces résultats devraient encourager l'utilisation de modèles de prédictions dynamiques pour prédire la perte du greffon chez les jeunes transplantés rénaux

V.2. Forces et limites

L'ensemble de ce travail comporte plusieurs forces et limites importantes. Une des forces est l'utilisation dans la première et la troisième parties de ce travail de méthodes statistiques adaptées. Une autre des grandes forces de ces deux parties est l'utilisation de données provenant de registres nationaux exhaustifs concernant les patients greffés rénaux et couvrant tout le territoire français. Malgré cette exhaustivité, certaines de nos analyses comme celles basées sur les modèles de prédiction les plus complets dans la troisième partie, ont souffert d'un faible nombre d'évènements (perte du greffon) observés. Il faudra peut-être considérer une réduction de ces modèles car l'utilisation de trop nombreux prédicteurs peut être responsable d'une baisse de la précision des paramètres estimés. Il sera par ailleurs important de fournir l'intervalle de confiance des probabilités prédites.

L'utilisation des données de registre comporte à la fois des avantages mais aussi des inconvénients. En effet, comme dans toute étude observationnelle, il existe plusieurs sources de biais potentiel. Pour la première partie dont l'objectif était étiologique, il s'agit d'évaluer si ces sources de biais potentiels ont pu entraîner une sous-estimation ou une surestimation de l'effet de l'âge courant sur la perte du greffon. Pour la troisième partie dont l'objectif était prédictif, le problème est d'évaluer si ces sources de biais ont pu affecter la capacité prédictive de notre modèle. Nous tentons de discuter ces aspects plus en détails ci-dessous.

V.2.1. Sources de biais potentiels

- **Biais de sélection** : Nos travaux ont porté sur des populations de jeunes transplantées rénaux avant 30 ans pour le premier article et avant 21 ans pour le troisième article. Certains patients transplantés dans ces conditions n'ont malheureusement pas été pris en compte dans notre analyse en raison des données de suivi non disponibles dans les registres. Par exemple, pour notre troisième article, 20 patients transplantés avant 21 ans ont été exclus de notre analyse car nous ne disposions d'aucune mesure du DFG après les 90 jours suivant la transplantation. Il est envisageable que les données de ces patients n'aient pas été enregistrées par les centres de prise en charge du fait d'une très bonne évolution de l'état des patients, conduisant donc à une sélection de patients en moins bonne condition. Il est difficile d'évaluer si cela a pu affecter l'estimation de l'effet de l'âge courant dans le premier travail. Pour le troisième travail, l'applicabilité du modèle prédictif à la population ainsi sélectionnée pourrait être réduite. De plus, dans cette troisième partie du travail, nous avons constitué plusieurs groupes en fonction de la disponibilité et de la pertinence des prédicteurs. Des patients ont donc été exclus d'un groupe à un autre. Toutefois la comparaison des caractéristiques disponibles des

patients des différents groupes a montré que les groupes constitués étaient comparables. On peut donc penser que l'exclusion de ces patients n'a pas entraîné une sélection particulière.

- **Biais d'information** : Comme toute étude observationnelle, nous avons été confrontés à des données manquantes et des données mal enregistrées. En effet, les informations ne sont pas toujours systématiquement reportées ou sont parfois mal reportées par les centres de prise en charge. Les données manquantes étaient relativement nombreuses. Pour le troisième travail notamment, le bilan annuel comprenant la créatininémie n'était pas systématiquement entré dans la base de données pour tous les patients. Nous avons aussi retrouvé des valeurs aberrantes de mesures de créatininémie et de la taille du patient au cours du suivi. Nous avons corrigé certaines valeurs aberrantes que nous avons pu détecter. Les valeurs de créatininémie douteuses (extrêmes) étaient soumises à l'appréciation de Jérôme Harambat afin de juger de la possibilité de telles valeurs. Il est cependant possible que des données erronées n'aient pas pu être détectées. L'analyse de données avec ces valeurs a pu entraîner des estimations biaisées des paramètres dans les différents modèles de prédiction dynamique. Malheureusement, nous ne disposons pas de moyen de vérifier l'ampleur des données aberrantes ou manquantes dans les registres REIN et CRISTAL bien qu'il s'agisse de registres validés avec contrôles qualité.

De plus, dans le troisième travail, nous avons utilisé le DFG estimé comme marqueur longitudinal dans les modèles de prédiction dynamique. Plusieurs formules existent pour estimer le DFG (cf. I.1.3). Cependant, ces formules ont été proposées pour définir et classer des patients malades rénaux chroniques sur « reins natifs », et ont montré des performances discutables pour apprécier la fonction rénale chez les patients transplantés (Masson et al. 2013). Nous n'avons cependant pas trouvé de formule d'estimation du DFG spécifique pour les jeunes patients transplantés. A cela il faut ajouter que la formule couramment utilisée chez les patients pédiatriques avec MRC est la formule de Schwartz qui prend en compte la taille du patient. Dans notre base de données, la taille du patient n'était pas disponible à toutes les visites du patient. Nous avons donc utilisé une autre formule, indépendante de la taille, pour estimer le DFG (Pottel et al. 2012). Le DFG estimé à partir de cette formule a été développé chez des jeunes patients hospitalisés pour toutes causes à l'hôpital universitaire de Louvain, Belgique. Les auteurs ont montré que le DFG estimé par cette formule était similaire à celle obtenue par la formule de Schwartz, et qu'elle était même moins biaisée par rapport au DFGm (Pottel et al. 2010). Cependant, la validation de cette équation dans d'autres populations de patients hospitalisés, et de patients transplantés du rein montrait des écarts entre DFGe et le DFGm (Hoste et al. 2014). Toutefois, il faut rappeler que le DFGm est non mesurable en routine et donc non utilisable dans un outil de prédiction clinique. La variabilité de l'estimation du DFG que nous avons discuté dans l'article 3 pourrait cependant conduire à des résultats biaisés de la probabilité de perte du greffon. Des études

ultérieures basées sur d'autres bases de données sont nécessaires pour déterminer l'équation d'estimation du DFG qui permettrait d'obtenir les meilleures capacités prédictive de notre modèle de prédiction dynamique.

Enfin, nous n'avons utilisé dans notre modèle de prédiction dynamique qu'un seul marqueur longitudinal, le DFG. D'autres marqueurs cliniques et biologiques longitudinaux potentiellement pertinents pour la prédiction de l'échec de greffe (pression artérielle, protéinurie, anticorps dirigés contre le donneur, taux résiduels de traitements immunosuppresseur...) n'ont pas été utilisés en raison de difficultés méthodologiques pour prendre en compte plusieurs marqueurs longitudinaux (Rizopoulos et al. 2011; Fieuw et al. 2008), mais aussi et surtout, de leur non disponibilité ou de leur disponibilité insuffisante dans les registres utilisés. Il serait cependant intéressant d'évaluer avec d'autres bases de données plus complètes, l'apport en termes de capacités prédictives de l'ajout au DFG, de tels marqueurs longitudinaux mesurés en routine dans le modèle de prédiction dynamique.

- **Biais de confusion résiduel et prédicteurs non observés:** la fréquence des données manquantes de certaines variables a eu comme conséquence l'absence de prise en compte de facteurs de confusion potentiels dans la première partie du travail, et de prédicteurs dans la troisième partie. Or nombre de ces facteurs et prédicteurs sont pertinents. En effet, l'évaluation de l'adhérence au traitement immunosuppresseur était impossible alors que cette information semble très importante à prendre en compte dans l'étude de la perte du greffon. La non-adhérence au traitement est un aspect capital dans l'échec des traitements des maladies de longue durée comme la transplantation rénale. On estime que 40% des pertes de greffon pourraient être liées à la non-observance aux traitements immunosuppresseurs (Dobbels et al. 2005). Or, la prévalence de la non adhérence chez les personnes de moins de 21 ans transplantés de tout organe, atteindrait 32 % selon une revue systématique (Dobbels et al. 2005). Aussi, l'origine ethnique par exemple a été rapportée dans plusieurs études, notamment aux Etats Unis, comme étant un facteur lié à la perte du greffon chez les jeunes et chez les adultes (Foster et al. 2011; Arendonk et al. 2013; Levey et al. 2009). Cette variable n'étant pas disponible dans les registres français pour des raisons de législation française n'a pas été prise en compte dans l'ajustement de l'effet de l'âge courant et n'a pas non plus été prise en compte dans le développement des modèles de prédiction. Des informations sur le niveau socio-économique de la famille des patients pourraient également permettre d'obtenir une estimation potentiellement moins biaisée de l'effet propre de l'âge courant sur le risque de perte du greffon, et une meilleure capacité prédictive du modèle de prédiction. Un travail récent de stage de Master 2 épidémiologie de Bénédicte Driollet encadrée par Jérôme Harambat et Karen Leffondré a en effet montré qu'en France, les jeunes transplantés rénaux les plus défavorisés, selon un indice de précarité (European Deprivation Index),

avaient un risque plus élevé de perdre leur greffon en tout temps après la transplantation que les jeunes moins défavorisés.

V.2.2. Evènement d'intérêt

Nous avons étudié l'évènement composite « perte du greffon ». Cet évènement était défini comme étant le premier évènement à survenir entre le retour en dialyse, la ré-transplantation préemptive ou le décès. D'un point de vue méthodologique, cette définition évite la prise en compte de risques compétitifs. Cependant, cette approche peut être perçue comme une limite à notre travail car elle repose sur l'hypothèse que les décès sont liés à la perte du greffon. Le choix de l'évènement composite est toutefois cliniquement pertinent car le but du médecin dans la prise en charge des patients est d'éviter le retour en dialyse mais aussi le décès. De plus, dans cette population jeune, contrairement aux patients transplantés à un âge plus tardif, les décès sont très rares dans les années qui suivent la transplantation, comme l'indiquent nos données, et leur prise en compte influence peu les résultats. Cependant, il serait sans doute pertinent d'exclure au moins les décès de causes accidentelles ou indépendantes de l'échec de greffe. Cependant, les causes de décès ne sont pas toujours bien renseignées dans les bases de données de l'ABM pour certains patients. Notre analyse dans l'article 1 a montré que 13 % des décès étaient de causes inconnues ou non renseignées. On pourrait donc penser que ces décès étaient liés à des causes indépendantes de la perte du greffon. Néanmoins, dans cette première partie de notre travail portant sur l'effet de l'âge courant sur la perte du greffon, nous avons réalisé une analyse de sensibilité par l'approche cause-spécifique en excluant le décès avec greffon fonctionnel de la définition de la perte du greffon. Cette analyse a permis de confirmer nos résultats, c'est-à-dire que le risque instantané de perte du greffon augmenterait à l'adolescence, même en excluant le décès avec greffon fonctionnel de la définition d'échec de greffe.

V.2.3. Notre modèle de prédiction

La finalité de notre travail était de parvenir à un outil de prédiction dynamique pour les jeunes transplantés rénaux prenant en compte la trajectoire de la fonction rénale après la transplantation.

Les travaux de thèse réalisés par Ferrer et al. ont montré qu'une mauvaise modélisation de la trajectoire a tendance à influencer considérablement les performances d'un modèle de prédiction dynamique (Ferrer et al. 2017). Pour développer le modèle, nous avons donc considéré plusieurs types de trajectoires du DFGe. Bien que la description des données brutes suggérait une évolution quadratique, nous avons comparé les résultats d'un modèle supposant une telle évolution à ceux de modèles supposant une évolution linéaire ou spline. Dans notre analyse, nous avons de plus choisi d'utiliser la valeur et la pente courante du DFG comme la structure de lien entre le modèle longitudinal

et le modèle de survie. Ce choix s'est fait a priori en fonction du contexte clinique. D'autres structures de liens tels que le niveau du marqueur avec un effet décalé ou l'aire sous la trajectoire du marqueur auraient pu être utilisés. Les capacités prédictives des modèles en découlant auraient pu être comparées à celles du modèle que nous proposons. Nous ne l'avons pas fait faute de temps, car les modèles à considérer sont potentiellement très nombreux, et aussi parce que d'un point de vue clinique, il est raisonnable de supposer que le risque instantané de perte du greffon dépende fortement de la valeur courante et de la pente courante du DFG. Il serait cela dit intéressant de conforter ce choix de structure de lien à partir des données observées.

Les utilisateurs des outils de prédictions ont avant tout besoin d'avoir une assurance sur les qualités prédictives du modèle avant son utilisation éventuelle. En l'absence de données issues d'autres populations pour mesurer la performance de nos modèles développés sur l'ensemble des données françaises, nous avons réalisé une validation interne en utilisant une méthode de 10-fold cross-validation. Par cette méthode, les sous échantillons de validation sont distincts des sous-échantillons de développement (Steyerberg et al. 2010). Cependant, nous reconnaissons qu'une validation externe est nécessaire afin d'évaluer la généralisabilité du modèle à d'autres populations, et permettre une meilleure correction de l'optimisme. De plus, les utilisateurs potentiels d'un outil de prédiction ont besoin d'avoir un outil simple à utiliser dans la pratique clinique. Pour faciliter l'utilisation d'un modèle de prédiction, plusieurs auteurs ont proposé diverses formes, telles que le système d'attribution de score ou le nomogramme. Le modèle que nous avons proposé permet de calculer les probabilités individuelles mais ces probabilités ne peuvent pas être calculées simplement manuellement ou à partir d'une calculatrice. Cela nécessite le développement d'un outil en ligne. De plus, pour l'instant, nous n'avons défini aucun seuil de probabilités pour quantifier et catégoriser le risque de perte du greffon. Cela pourrait être un obstacle pour son utilisation auprès des cliniciens. Une des perspectives de ce travail serait donc de définir les seuils adéquats permettant de classer les patients à risque limité, les patients à risque modéré et les patients à risque élevé de perte du greffon rénal.

V.3. Intérêt des outils prédictifs en néphrologie

Le développement des outils de prédiction clinique est devenu populaire au cours des 10 dernières années tant en médecine générale qu'en néphrologie. Une recherche bibliographique réalisée par Roy et al. sur Pub Med sur le «modèle de prédiction clinique» en néphrologie montre environ 140 articles en 2016 alors que 10 ans plus tôt, seulement 14 avaient été publiés (Roy et al. 2017). Cependant, les auteurs montraient qu'une très petite fraction de ces modèles est utilisée dans la pratique clinique (Roy et al. 2017). Les avis des auteurs diffèrent quant à leurs utilités et leurs apports dans la pratique

clinique courante. Ces outils ont fait l'objet de débats épidémiologiques (Tangri et al. 2017; Dekker et al. 2017) que nous abordons dans cette section.

V.3.1. Opinion en faveur des outils de prédiction

En s'appuyant sur l'exemple de l'outil de prédiction kidney failure risk equation (KFRE) développé chez des patients atteints de maladie rénale chronique, ses auteurs ont montré l'intérêt de la prédiction en néphrologie. En effet, dans la province du Manitoba au Canada, la mise en œuvre d'un système d'orientation vers le médecin spécialiste qui était basé sur le risque estimé d'atteindre le stade d'insuffisance rénale terminale calculé à partir de la KFRE, a entraîné une baisse de 35% de nouveaux patients référés aux néphrologues, ainsi qu'une réduction majeure des temps d'attente pour les patients à haut risque d'IRT (Tangri et al. 2011). Cela a permis d'allouer plus efficacement les ressources spécialisées aux patients présentant un risque accru d'insuffisance rénale sévère.

Toutefois, il est important de signaler que la qualité prédictive de l'outil KFRE a été démontrée dans plusieurs études de validation dont une validation multinationale. Dans cette validation multinationale, la discrimination et la calibration de l'outil KFRE ont été évalués dans 31 cohortes représentant plus de 720 000 individus avec maladie rénale chronique (Tangri et al. 2011).

L'étude réalisée par Tangri et al. conclue qu'une prédiction précise des risques permet d'avoir une bonne adéquation entre les risques d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale et les ressources tout en personnalisant les soins aux patients atteints de maladie rénale chronique (Tangri et al. 2011). L'outil KFRE est performant, validé de manière externe et apparaît cliniquement utile. Son utilité clinique dans la prise de décision de référer au néphrologue, d'instaurer des soins interdisciplinaires ou de planifier l'accès à la dialyse, combiné à sa facilité d'utilisation permet de le distinguer des autres modèles proposés dans ce domaine. L'intégration du KFRE dans la pratique clinique en routine est la prochaine étape.

V.3.2. Opinion contre les outils de prédictions

Pour d'autres auteurs, le développement des outils de prédiction est propice à de multiples erreurs (Shafi 2017). Trois grandes limites sont mises en évidence et contribuent au fait que peu d'outils de prédiction sont utilisés dans la pratique clinique, en particulier en néphrologie.

➤ **Les limites du développement du modèle**

De façon générale, l'article sur l'élaboration et l'explication de la directive « Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis » (TRIPOD) (Moons et al. 2015, Collins et al. 2013) a permis d'attirer l'attention sur les erreurs méthodologiques fréquemment

commises. On peut citer des exemples tels que l'utilisation de trop nombreux prédicteurs pour le nombre d'événements, la dichotomie des variables continues, l'absence de vérification de la linéarité des prédicteurs, l'application trop rigide des critères de sélection basés sur la p-valeur (souvent $p < 0,05$). La checklist TRIPOD se trouve en annexe de ce manuscrit. En néphrologie particulièrement, certaines limites méthodologiques susceptibles d'affecter considérablement la capacité prédictive sont très souvent rencontrées. Nombreuses d'entre elles ne sont pas ou sont mal signalées dans les articles, ce qui entrave le jugement de l'utilité des modèles présentés. Ces limites méthodologiques sont notamment la non prise en compte des événements compétitifs, le problèmes de mesures des prédicteurs choisis et les effets non linéaires des prédicteurs continus comme le débit filtration glomérulaire (Grams et al. 2013). Ces limites peuvent être responsables de la faiblesse des performances prédictives. Nous avons également mentionné ces limites méthodologiques dans notre revue de la littérature sur les modèles réalisés en transplantation rénale (Kaboré et al. 2017).

➤ ***Les limites de la validation du modèle***

Bien que la validation constitue une étape très importante, elle semble presque toujours incomplète ou souvent mal réalisée en transplantation rénale (Kaboré et al. 2017). Les validations interne et externe sont deux étapes distinctes et importantes. La première permettant d'établir la reproductibilité et la seconde permettant de voir si la prédiction est transposable à d'autres populations de patients (Debray et al. 2015). La validation interne est très souvent réalisée mais nombreuses études utilisent des méthodes considérées comme insuffisantes telles que le « split-sample » qui consiste à diviser une seule fois seulement l'échantillon en deux groupes (développement et validation). La validation externe est trop rarement effectuée. Pourtant, l'absence de cette validation externe entrave la mise en œuvre de modèle de prédiction dans la pratique clinique car on ne dispose pas de moyen de savoir si les modèles fonctionnent bien dans d'autres populations (Siontis et al. 2015). Certains auteurs soutiennent que le développement d'un modèle de prédiction est inutile s'il n'y a pas de plans prévus pour une validation externe supplémentaire car ce modèle ne pourra jamais être mis en œuvre de manière sûre dans la pratique (Bleeker et al. 2003). Dans la suite de notre travail de l'article 3, nous envisageons réaliser une validation sur les données Européennes d'une part et d'autre part sur des données Nord-américaines. Cependant, la faisabilité de ces validations est encore en discussion. En plus de l'absence fréquente de validation externe, d'autres limites liées à sa réalisation sont à prendre en compte car plusieurs questions restent encore sans réponses dans sa mise en œuvre, par exemple : comment choisir la cohorte de validation, comment déterminer si un modèle a été suffisamment validé sur une cohorte externe et comment comparer les résultats de validation de différents outils de prédictions (Altman et al. 2009; Altman et al. 2000).

➤ ***Le manque d'étude d'impact***

Le développement des outils prédictifs est basé sur l'hypothèse sous-jacente selon laquelle les probabilités estimées prédites avec précision améliorent la prise de décision d'un clinicien ou la qualité de vie du patient. La seule façon de savoir si l'incorporation d'un outil de prédiction particulier dans le processus décisionnel améliore les soins et le devenir du patient est d'effectuer une étude d'impact sur les résultats de santé et sur les retombées médico-économique (Wallace et al. 2011). Cette étude d'impact doit être menée séparément du développement et de la validation du modèle prédictif, de préférence sous la forme d'un essai randomisé (Moons et al. 2012). A notre connaissance, aucune étude n'a été mise en place spécifiquement pour étudier l'impact d'un outil de prédiction chez les patients atteints de maladie rénale chronique ou chez les patients transplantés rénaux. La mise en place d'une telle étude d'impact est coûteuse et ne peut être justifiée que pour des modèles largement testés et validés qui pourraient faire une grande différence dans la pratique clinique. L'étude « TELEGRAFT » réalisée par Foucher et al est une étude d'impact médico-économique basée sur l'outil Kidney Transplant Failure Score (KTFS) (Foucher et al. 2010). Ce n'est pas l'outil KTFS qui est évalué dans cet étude mais il est utilisé pour identifier les patients à faible risque de perte du greffon rénal afin de leur proposer soit un suivi standard de patient transplantés rénaux, soit un suivi à distance depuis leur lieu résidence par visioconférences (Foucher et al. 2015). La fréquence de suivi est également établie en fonction du score KTFS.

En résumé, bien qu'il persiste plusieurs aspects problématiques inhérents au développement et à l'application de ces modèles en pratique clinique, les modèles prédictifs basés sur l'information clinique et/ou sur les biomarqueurs anciens et nouveaux tels que le KFRE ou le KTFS ont un potentiel incontournable en néphrologie (Zoccali 2017).

V.4. Perspectives

Nos résultats suggèrent qu'une attention particulière doit être portée aux jeunes patients transplantés rénaux du fait du risque élevé de la perte du greffon rénal au moment de l'adolescence et au début de l'âge adulte. L'adaptation de la surveillance et du traitement de façon personnalisée étant possiblement un point clé du succès de la prise en charge en transplantation, notre outil de prédiction pourrait être d'un grand apport pour les cliniciens dans le suivi des jeunes transplantés rénaux. Plusieurs perspectives sont envisagées pour la suite.

Il s'agira d'abord de réaliser une validation externe de notre outil de prédiction. Cette étape est très importante pour compléter l'évaluation des capacités prédictives de notre modèle. Il faudrait aussi

comparer ces performances à celles de modèles développés non spécifiquement pour les jeunes mais qui pourraient cependant être appliqués à cette population spécifique. Dans notre article 2, nous avons trouvé que seulement quatre études avaient inclus des jeunes dans leur population. Si les bonnes performances de notre modèle dynamique se confirment, il faudra alors envisager de développer un outil en ligne avec une interface facile à utiliser pour les cliniciens, comme le KTFS et le 1-year RRS proposés par d'autres auteurs (Foucher et al. 2010; Lorent et al. 2016). Il pourrait également être utile de proposer et valider des seuils de probabilités pour aider à la prise de décision clinique. Par exemple, pour une probabilité à 5 ans de perte du greffon supérieure à 90%, la recommandation pourrait être une réinscription à terme sur la liste d'attente de greffe en vue d'une ré-transplantation préemptive alors que pour une probabilité de perte du greffon comprise entre 0 et 10% la recommandation pourrait être de maintenir le suivi régulier selon les recommandations en cours, voire de l'espace.

Enfin, notre outil a été développé à partir d'un seul marqueur longitudinal qu'est le DFG estimé. La fonction du greffon pourrait être évaluée grâce à d'autres marqueurs tels que la protéinurie dont le rôle pronostique en transplantation a été démontré (Foucher et al. 2010). Si les données le permettent, on pourrait donc envisager de développer des modèles conjoints à partir de ces marqueurs afin de comparer les capacités prédictives à celles de notre modèle. Un modèle conjoint intégrant plusieurs marqueurs longitudinaux pourrait aussi être envisagé (Proust-Lima et al. 2016; Rizopoulos et al. 2011).

BIBLIOGRAPHIE

- Aalen OO, Johansen S. An Empirical Transition Matrix for Non-Homogeneous Markov Chains Based on Censored Observations. *Scand J Stat.* 1978; 5: 141-50
- Andersen PK, Geskus RB, de Witte T, Putter H. Competing risks in epidemiology: possibilities and pitfalls. *Int J Epidemiol.* juin 2012; 41:861-70. .
- Agence de la biomédecine. Rapport REIN 2010. France; 2010 p. 241. Report No.: 9.
- Agence de la biomédecine. Rapport REIN 2011. France ; 2011 p. 295. Report No.: 10.
- Agence de la biomédecine. Rapport REIN 2012. France ; 2012 p. 125. Report No.: 11.
- Agence de la biomédecine. Rapport REIN 2015. France; 2015 p. 383. Report No.: 14.
- Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte. Recommandations pour la pratique clinique. 2002.
- Akioka K, Takahara S, Ichikawa S, Yoshimura N, Akiyama T, Ohshima S. Factors predicting long-term graft survival after kidney transplantation: multicenter study in Japan. *World J Surg.* 2005; 29:249- 56.
- Altman DG, Royston P. What do we mean by validating a prognostic model? *Stat Med.* 2000; 19:453- 73.
- Altman DG, Vergouwe Y, Royston P, Moons KGM. Prognosis and prognostic research: validating a prognostic model. *BMJ.* 2009; 338:605.
- Andersen PK, Geskus RB, de Witte T, Putter H. Competing risks in epidemiology: possibilities and pitfalls. *Int J Epidemiol.* 2012; 41:861- 70.
- Andreoni KA, Forbes R, Andreoni RM, Phillips G, Stewart H, Ferris M. Age-related kidney transplant outcomes: health disparities amplified in adolescence. *JAMA Intern Med.* 2013; 173:1524- 32.
- Anglicheau D, Zuber J, Martinez F, Méjean A, Patey N, Correas J-M, et al. Transplantation rénale : réalisation et complications. *EMC - Néphrologie.* 2006; 1:1- 19.
- Arendonk KJV, James NT, Boyarsky BJ, Garonzik-Wang JM, Orandi BJ, Magee JC, et al. Age at Graft Loss after Pediatric Kidney Transplantation: Exploring the High-Risk Age Window. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; 8:1019- 26.
- Baker SG, Sargent DJ. Designing a Randomized Clinical Trial to Evaluate Personalized Medicine: A New Approach Based on Risk Prediction. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2010; 102:1756- 9.
- Baskin-Bey ES, Kremers W, Nyberg SL. A recipient risk score for deceased donor renal allocation. *Am J Kidney Dis.* 2007; 49:284- 93.
- Bisigniano L, López-Rivera A, Tagliafichi V, Fernández V, Soratti C. Factors associated with patient and graft survival using kidneys from cadaveric donors in transplant patients under 18 years of age in Argentina. *Transplant Proc.* 2012; 44:2235- 8.
- Blanche P, Proust-Lima C, Loubère L, Berr C, Dartigues J-F, Jacqmin-Gadda H. Quantifying and comparing dynamic predictive accuracy of joint models for longitudinal marker and time-to-event in presence of censoring and competing risks. *Biometrics.* 2015; 71:102-13.
- Bleeker SE, Moll HA, Steyerberg EW, Donders ART, Derksen-Lubsen G, Grobbee DE, et al. External validation is necessary in prediction research: a clinical example. *J Clin Epidemiol.* 2003; 56:826- 32.
- Bosma RJ, Doorenbos CRC, Stegeman CA, van der Heide JJH, Navis G. Predictive performance of renal function equations in renal transplant recipients: an analysis of patient factors in bias. *Am J Transplant.* 2005; 5:2193- 203.
- Bouquemont J, Loubère L, Metzger M, Combe C, Stengel B, Leffondre K. Identifying subgroups of renal function trajectories. *Nephrol Dial Transplant.* 2017; 32:ii185-93.
- Brier GW. Verification of forecasts expressed in terms of probability. *Mon Weather Rev.* 1950; 78:1- 3.
- Brück K, Stel VS, Gambaro G, Hallan S, Völzke H, Ärnlöv J, et al. CKD Prevalence Varies across the European General Population. *J Am Soc Nephrol.* 2016; 27:2135- 47.
- Chisholm-Burns MA, Spivey CA, Rehfeld R, Zawaideh M, Roe DJ, Gruessner R. Immunosuppressant Therapy Adherence and Graft Failure Among Pediatric Renal Transplant Recipients. *Am J Transplant.* 2009; 9:2497- 504.
- Cockcroft DW, Gault H. Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine. *Nephron.* 1976; 16:31- 41.

- Collins GS, de Groot JA, Dutton S, Omar O, Shanyinde M, Tajar A, et al. External validation of multivariable prediction models: a systematic review of methodological conduct and reporting. *BMC Med Res Methodol*. 2014; 14:40.
- Collins GS, Omar O, Shanyinde M, Yu L-M. A systematic review finds prediction models for chronic kidney disease were poorly reported and often developed using inappropriate methods. *J Clin Epidemiol*. 2013; 66:268- 77.
- Commenges D, Jacqmin-Gadda H. Modèles biostatistiques pour l'épidémiologie: maths: cours. De Boeck Supérieur; 2015.
- Commenges D, Liquet B, Proust-Lima C. Choice of Prognostic Estimators in Joint Models by Estimating Differences of Expected Conditional Kullback–Leibler Risks. *Biometrics*. 2012; 68:380- 7.
- Cox DR. Regression models and life tables (with discussion). *J R Stat Soc*. 1972; 34:187- 220.
- Dafni UG, Tsiatis AA. Evaluating Surrogate Markers of Clinical Outcome When Measured with Error. *Biometrics*. 1998; 54:1445- 62.
- D'Agostino RB, Nam B-H. Evaluation of the Performance of Survival Analysis Models: Discrimination and Calibration Measures. *Handb Stat*. 2003; 23:1- 25.
- Dantan E, Joly P, Dartigues J-F, Jacqmin-Gadda H. Joint model with latent state for longitudinal and multistate data. *Biostatistics*. 2011; 12:723- 36.
- David CR, others. Regression models and life tables (with discussion). *J R Stat Soc*. 1972; 34:187- 220
- Davis CL. Preemptive transplantation and the transplant first initiative. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2010; 19:592- 7.
- Debray TPA, Vergouwe Y, Koffijberg H, Nieboer D, Steyerberg EW, Moons KGM. A new framework to enhance the interpretation of external validation studies of clinical prediction models. *J Clin Epidemiol*. 2015; 68:279- 89.
- De Geest S, Dobbels F. Transplantation: Increasing adherence to immunosuppression: a clinical priority. *Nat Rev Nephrol*. 2010; 6:139- 40.
- Dekker FW, Ramspek CL, Van Diepen M. Con: Most clinical risk scores are useless. *Nephrol Dial Transplant*. 2017; 32:752- 5.
- Deschênes G, Fila M. [Pediatric renal transplantation in France. Introduction]. *Néphrologie Thérapeutique*. 2011; 7:582- 6.
- Dobbels F, Damme-Lombaert RV, Vanhaecke J, Geest SD. Growing pains: Non-adherence with the immunosuppressive regimen in adolescent transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2005; 9:381- 90.
- Dobbels F, Ruppert T, De Geest S, Decorte A, Van Damme-Lombaerts R, Fine R n. Adherence to the immunosuppressive regimen in pediatric kidney transplant recipients: A systematic review. *Pediatr Transplant*. 2010; 14:603- 13.
- Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, Levey AS, Uhlig K. Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2012; 156:785- 95.
- Efron B, Tibshirani R. Improvements on Cross-Validation: The Bootstrap Method. *J Am Stat Assoc*. 1997; 92:548- 60.
- Fauvel J-P, Hadj-Aissa A, Buron F, Morelon E, Ducher M. Performance of estimated glomerular filtration rates to monitor change in renal function in kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28:3096- 100.
- Feinstein S, Keich R, Becker-Cohen R, Rinat C, Schwartz SB, Frishberg Y. Is Noncompliance Among Adolescent Renal Transplant Recipients Inevitable? *Pediatrics*. 2005; 115:969- 73.
- Ferrer L, Putter H, Proust-Lima C. Individual dynamic predictions using landmarking and joint modelling: validation of estimators and robustness assessment. *ArXiv170703706 Stat [Internet]*. 12 juill 2017 [cité 28 juill 2017]; Disponible sur: <http://arxiv.org/abs/1707.03706>.
- Fieuws S, Verbeke G, Maes B, Vanrenterghem Y. Predicting renal graft failure using multivariate longitudinal profiles. *Biostat Oxf Engl*. 2008; 9: 419- 31.
- Forrest LM, McMillan DC, McArdle CS, Angerson WJ, Dunlop DJ. Comparison of an inflammation-based prognostic score (GPS) with performance status (ECOG) in patients receiving platinum-based chemotherapy for inoperable non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer*. 2004; 90:1704- 6.
- Foster BJ. Heightened graft failure risk during emerging adulthood and transition to adult care. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2015; 30:567- 76.
- Foster BJ, Dahhou M, Zhang X, Platt RW, Hanley JA. Relative importance of HLA mismatch and donor age to graft survival in young kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2013; 96:469- 75.
- Foster BJ, Dahhou M, Zhang X, Platt RW, Samuel SM, Hanley JA. Association between age and graft failure rates in young kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2011; 92:1237- 43.

- Foster BJ, Platt RW, Dahhou M, Zhang X, Bell LE, Hanley JA. The impact of age at transfer from pediatric to adult-oriented care on renal allograft survival. *Pediatr Transplant*. 2011;15:750-9.
- Foucher Y, Daguin P, Akl A, Kessler M, Ladrière M, Legendre C, et al. A clinical scoring system highly predictive of long-term kidney graft survival. *Kidney Int*. 2010; 78:1288-94.
- Foucher Y, Richard D. Time Dependent ROC Curves for the Estimation of True Prognostic Capacity of Microarray Data. *Stat Appl Genet Mol Biol* 2012; 11:1544-6115.
- Foucher Y, Meurette A, Daguin P, Bonnaud-Antignac A, Hardouin J-B, Chailan S, et al. A personalized follow-up of kidney transplant recipients using video conferencing based on a 1-year scoring system predictive of long term graft failure (TELEGRAFT study): protocol for a randomized controlled trial. *BMC Nephrol*. 2015; 16:6.
- Fournier M-C, Foucher Y, Blanche P, Buron F, Giral M, Dantan E. A joint model for longitudinal and time-to-event data to better assess the specific role of donor and recipient factors on long-term kidney transplantation outcomes. *Eur J Epidemiol*. 2016;
- Gałecki A, Burzykowski T. *Linear Mixed-Effects Models Using R: A Step-by-Step Approach*. Springer Science & Business Media; 2013. 558 p.
- Galichon P, Xu-Dubois Y-C, Finianos S, Hertig A, Rondeau E. Clinical and histological predictors of long-term kidney graft survival. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28:1362-70.
- Gandara E, Wells PS. Diagnosis: use of clinical probability algorithms. *Clin Chest Med*. 2010; 31:629-39.
- Gaspari F, Ferrari S, Stucchi N, Centemeri E, Carrara F, Pellegrino M, et al. Performance of different prediction equations for estimating renal function in kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2004; 4:1826-35.
- Gerds TA, Cai T, Schumacher M. The performance of risk prediction models. *Biom J Biom Z*. 2008; 50:457-79.
- Gerds TA, Schumacher M. Consistent Estimation of the Expected Brier Score in General Survival Models with Right-Censored Event Times. *Biom J*. 2006; 48:1029-40.
- Gillen DL, Stehman-Breen CO, Smith JM, McDonald RA, Warady BA, Brandt JR, et al. Survival Advantage of Pediatric Recipients of a First Kidney Transplant Among Children Awaiting Kidney Transplantation. *Am J Transplant*. 2008; 8:2600-6.
- Gjertson DW. A multi-factor analysis of kidney graft outcomes at one and five years posttransplantation: 1996 UNOS Update. *Clin Transpl*. 1996; 343-60.
- Graf E, Schmoor C, Sauerbrei W, Schumacher M. Assessment and comparison of prognostic classification schemes for survival data. *Stat Med*. 1999; 18:2529-45.
- Grams ME, Coresh J. Assessing risk in chronic kidney disease: a methodological review. *Nat Rev Nephrol*. 2013; 9:18-25.
- Hallan SI, Gansevoort RT. Moderator's view: Estimating glomerular filtration rate—the past, present and future. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28:1404-6.
- Harambat J, van Stralen KJ, Schaefer F, Grenda R, Jankauskiene A, Kostic M, et al. Disparities in Policies, Practices and Rates of Pediatric Kidney Transplantation in Europe. *Am J Transplant*. 2013; 13:2066-74.
- Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med*. 2000; 342:605-12.
- Haute Autorité de Santé. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl*. janv 2013; 3:19-62.
- Heldal K, Hartmann A, Grootendorst DC, Jager D, J D, Leivestad T, et al. Benefit of kidney transplantation beyond 70 years of age. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25:1680-7.
- Henderson R, Diggle P, Dobson A. Joint modelling of longitudinal measurements and event time data. *Biostatistics*. 2000; 1:465-80.
- Hernández D, Rufino M, González-Posada JM, Estupiñán S, Pérez G, Marrero-Miranda D, et al. Predicting delayed graft function and mortality in kidney transplantation. *Transplant Rev*. 2008; 22:21-6.
- Hernández D, Sánchez-Fructuoso A, González-Posada JM, Arias M, Campistol JM, Rufino M, et al. A novel risk score for mortality in renal transplant recipients beyond the first posttransplant year. *Transplantation*. 2009; 88:803-9.
- Hilden J, Gerds TA. A note on the evaluation of novel biomarkers: do not rely on integrated discrimination improvement and net reclassification index. *Stat Med*. 2014; 33:3405-14.
- Hosmer DW, Lemeshow S. Goodness of fit tests for the multiple logistic regression model. *Commun Stat - Theory Methods*. 1980; 9:1043-69.

- Hoste L, Dubourg L, Selistre L, Souza D, Carla V, Ranchin B, et al. A new equation to estimate the glomerular filtration rate in children, adolescents and young adults. *Nephrol Dial Transplant*. 2014; 29:1082- 91.
- Hsieh F, Tseng Y-K, Wang J-L. Joint Modeling of Survival and Longitudinal Data: Likelihood Approach Revisited. *Biometrics*. 2006; 62:1037- 43.
- Hsu DT. Biological and psychological differences in the child and adolescent transplant recipient. *Pediatr Transplant*. 2005; 9:416- 21.
- Hung H, Chiang C-T. Estimation methods for time-dependent AUC models with survival data. *Can J Stat*. 2010; 38:8- 26.
- Hwang AH, Cho YW, Cicciarelli J, Mentser M, Iwaki Y, Hardy BE. Risk factors for short- and long-term survival of primary cadaveric renal allografts in pediatric recipients: a UNOS analysis. *Transplantation*. 2005; 80:466- 70.
- Ibrahim JG, Chu H, Chen LM. Basic Concepts and Methods for Joint Models of Longitudinal and Survival Data. *J Clin Oncol*. 2010; 28:2796- 801.
- Inker LA, Levey AS. Pro: Estimating GFR using the chronic kidney disease epidemiology collaboration (CKD-EPI) 2009 creatinine equation: the time for change is now. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28:1390- 6.
- Institut National Du Cancer. www.e-cancer.fr - | Institut National Du Cancer [Internet]. [Cité 24 août 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/>
- Jacqmin-Gadda H, Thiébaud R, Dartigues J-F. Modélisation conjointe de données longitudinales quantitatives et de délais censurés. *Rev D'Épidémiologie Santé Publique*. 2004;52:502- 10.
- Joo KW, Shin SJ, Lee SH, Ha JW, Kim S, Kim YS. Preemptive transplantation and long-term outcome in living donor kidney transplantation, single-center experience. *Transplant Proc*. 2007; 39:3061- 4.
- Journée Mondiale du rein. Communiqué de presse. 2015.
- Kaboré R, Couchoud C, Macher M-A, Salomon R, Ranchin B, Lahoche A, et al. Age dependent risk of graft failure in young kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2016.
- Kaboré R, Haller MC, Harambat J, Heinze G, Leffondré K. Risk prediction models for graft failure in kidney transplantation: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant*. 2017; 32:ii68- 76.
- Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001; 33:464- 70.
- Kasiske BL, Andany MA, Hernández D, Silkensen J, Rabb H, McClean J, et al. Comparing methods for monitoring serum creatinine to predict late renal allograft failure. *Am J Kidney Dis*. 2001; 38:1065- 73.
- Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA, Peng Y, Weinhandl ED. A simple tool to predict outcomes after kidney transplant. *Am J Kidney Dis*. 2010; 56:947- 60.
- KDIGO. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl*. 2013; 3:19- 62.
- Kennedy SE, Mackie FE, Rosenberg AR, McDonald SP. Waiting time and outcome of kidney transplantation in adolescents. *Transplantation*. 2006; 82:1046- 50.
- Kinoshita A, Onoda H, Imai N, Iwaku A, Oishi M, Tanaka K, et al. The Glasgow Prognostic Score, an inflammation based prognostic score, predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer*. 2013; 13:52.
- Kong DF, Lee KL, Harrell FE, Boswick JM, Mark DB, Hlatky MA, et al. Clinical experience and predicting survival in coronary disease. *Arch Intern Med*. 1989; 149:1177- 81.
- Kohl M, Plischke M, Leffondré K, Heinze G. PSHREG: A SAS macro for proportional and nonproportional subdistribution hazards regression. *Comput Methods Programs Biomed*. 2014; 118: 218-33.
- Lee M, Cronin KA, Gail MH, Feuer EJ. Predicting the absolute risk of dying from colorectal cancer and from other causes using population-based cancer registry data. *Stat Med*. 2012; 31:489- 500.
- Legendre C, Canaud G, Martinez F. Factors influencing long-term outcome after kidney transplantation. *Transpl Int*. 2014; 27:19- 27.
- Lenihan CR, Lockridge JB, Tan JC. A new clinical prediction tool for 5-year kidney transplant outcome. *Am J Kidney Dis*. 2014; 63:549- 51.
- Levey AS, Inker LA, Coresh J. GFR Estimation: From Physiology to Public Health. *Am J Kidney Dis*. 2014; 63:820- 34.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y (Lucy), Castro AF, Feldman HI, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med*. 2009; 150:604.

- Liao L, Mark DB. Clinical prediction models: are we building better mousetraps? *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42:851- 3.
- Lin H, Turnbull BW, McCulloch CE, Slate EH. Latent Class Models for Joint Analysis of Longitudinal Biomarker and Event Process Data. *J Am Stat Assoc.* 2002; 97:53- 65.
- Lorent M, Giral M, Pascual M, Koller MT, Steiger J, Trébern-Launay K, et al. Mortality Prediction after the First Year of Kidney Transplantation: An Observational Study on Two European Cohorts. *PLOS ONE.* 2016; 11:e0155278.
- Mariat C, Alamartine E, Afiani A, Thibaudin L, Laurent B, Berthoux P, et al. Predicting glomerular filtration rate in kidney transplantation: are the K/DOQI guidelines applicable? *Am J Transplant.* 2005; 5:2698- 703.
- Mariat C, Alamartine E, Barthelemy J-C, De Filippis J-P, Thibaudin D, Berthoux P, et al. Assessing renal graft function in clinical trials: can tests predicting glomerular filtration rate substitute for a reference method? *Kidney Int.* 2004; 65:289- 97.
- Masson I, Flamant M, Maillard N, Rule AD, Vrtovnik F, Peraldi M-N, et al. MDRD versus CKD-EPI equation to estimate glomerular filtration rate in kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2013; 95:1211- 7.
- McDonald SP, Craig JC. Long-Term Survival of Children with End-Stage Renal Disease. *N Engl J Med.* 2004; 350:2654- 62.
- Meier-Kriesche H-U, Baliga R, Kaplan B. Decreased renal function is a strong risk factor for cardiovascular death after renal transplantation. *Transplantation.* 2003; 75:1291- 5.
- Mélot C. Les analyses multivariées. *Rev Mal Respir.* 2005; 22: 687-90.
- Milliner DS. Pediatric renal-replacement therapy--coming of age. *N Engl J Med.* 2004; 350:2637- 9.
- Mills KT, Xu Y, Zhang W, Bundy JD, Chen C-S, Kelly TN, et al. A systematic analysis of world-wide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. *Kidney Int.* 2015; 88:950- 7.
- Moons KGM, Altman DG, Reitsma JB, Ioannidis JPA, Macaskill P, Steyerberg EW, et al. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2015; 162:W1- 73.
- Moons KGM, Kengne AP, Grobbee DE, Royston P, Vergouwe Y, Altman DG, et al. Risk prediction models: II. External validation, model updating, and impact assessment. *Heart Br Card Soc.* 2012; 98:691- 8.
- Moreso F, Ortega F, Mendiluce A. Recipient age as a determinant factor of patient and graft survival. *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19:iii16- 20.
- Naicker J. Glomerular filtration rate (GFR) and estimation of the GFR (eGFR) in adults. *CME Your SA J CPD.* 2012; 30:235- 7.
- Nankivell BJ, Gruenewald SM, Allen RD, Chapman JR. Predicting glomerular filtration rate after kidney transplantation. *Transplantation.* 1995; 59:1683- 9.
- National Kidney Disease Education Program (NKDEP). CKD and Drug Dosing: Information for Providers [Internet]. [cité 12 juill 2017]. Disponible sur: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/health-communication-programs/nkdep/a-z/ckd-drug-dosing/Pages/CKD-drug-dosing.aspx>.
- National Kidney Foundation. 2002. « K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification ». *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation* 39:S1- 266.
- Neipp M, Jackobs S, Klemptner J. Renal transplantation today. *Langenbecks Arch Surg Dtsch Ges Für Chir.* 2009; 394:1- 16.
- Neu AM. Special Issues in Pediatric Kidney Transplantation. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2006; 13:62- 9.
- Noordzij M, Leffondré K, Stralen KJ van, Zoccali C, Dekker FW, Jager KJ. When do we need competing risks methods for survival analysis in nephrology? *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28: 2670-7.
- Pencina MJ, D'Agostino RB, D'Agostino RB, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med.* 2008; 27:157- 72.
- Pepe M, Janes H. Methods for Evaluating Prediction Performance of Biomarkers and Tests. In: *Risk Assessment and Evaluation of Predictions* [Internet]. Springer, New York, NY; 2013:107- 42.
- Pepe MS, Janes H, Longton G, Leisenring W, Newcomb P. Limitations of the Odds Ratio in Gauging the Performance of a Diagnostic, Prognostic, or Screening Marker. *Am J Epidemiol.* 2004; 159:882- 90.
- Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem.* 1992; 38:1933- 53.

- Po, Blotière, Tuppin P, Weill A, Ricordeau P, et Allemand H. [The cost of dialysis and kidney transplantation in France in 2007, impact of an increase of peritoneal dialysis and transplantation]. *Nephrol Ther.* 2010; 6:240- 7.
- Pottel H, Hoste L, Martens F. A simple height-independent equation for estimating glomerular filtration rate in children. *Pediatr Nephrol.* 2012; 27:973- 9.
- Pottel H, Mottaghy FM, Zaman Z, Martens F. On the relationship between glomerular filtration rate and serum creatinine in children. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* 2010; 25:927- 34.
- Proust-Lima C, Dartigues J-F, Jacqmin-Gadda H. Joint modeling of repeated multivariate cognitive measures and competing risks of dementia and death: a latent process and latent class approach. *Stat Med.* 2016; 35:382- 98.
- Proust-Lima C, Séne M, Taylor JM, Jacqmin-Gadda H. Joint latent class models for longitudinal and time-to-event data: A review. *Stat Methods Med Res.* 2014; 23:74-90.
- Proust-Lima C, Liqueur B. LCMM: an R package for estimation of latent class mixed models and joint latent class models. In: *The R User Conference, user!* 2011 August 16-18. University of Warwick, Coventry, UK.
- Proust-Lima C, Taylor JMG. Development and validation of a dynamic prognostic tool for prostate cancer recurrence using repeated measures of posttreatment PSA: a joint modeling approach. *Biostatistics.* 2009; 10:535- 49.
- Rees L, Shroff R, Hutchinson C, Fernando ON, Trompeter RS. Long-term outcome of paediatric renal transplantation: follow-up of 300 children from 1973 to 2000. *Nephron Clin Pract.* 2007; 105:68- 76.
- Rizopoulos D. JM: An R package for the joint modelling of longitudinal and time-to-event data. *J Stat Softw Online.* 2010; 35:1- 33.
- Rizopoulos D. *Joint Models for Longitudinal and Time-to-Event Data: With Applications in R.* CRC Press; 2012. 279 p.
- Rizopoulos D, Ghosh P. A Bayesian semiparametric multivariate joint model for multiple longitudinal outcomes and a time-to-event. *Stat Med.* 2011; 30:1366- 80.
- Roy J, Shou H, Xie D, Hsu JY, Yang W, Anderson AH, et al. *Statistical Methods for Cohort Studies of CKD: Prediction Modeling.* CJASN. 2017; 12:1010- 7.
- Schluchter MD. Methods for the analysis of informatively censored longitudinal data. *Stat Med.* 1992; 11:1861- 70.
- Schoop R, Graf E, Schumacher M. Quantifying the Predictive Performance of Prognostic Models for Censored Survival Data with Time-Dependent Covariates. *Biometrics.* 2008; 64:603- 10.
- Schoop R, Schumacher M, Graf E. Measures of prediction error for survival data with longitudinal covariates. *Biom J.* 2011; 53:275-93.
- Schumacher M, Binder H, Gerds T. Assessment of survival prediction models based on microarray data. *Bioinformatics.* 2007; 23:1768- 74.
- Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *JASN.* 2009; 20:629- 37.
- Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM, Spitzer A. A Simple Estimate of Glomerular Filtration Rate in Children Derived From Body Length and Plasma Creatinine. *Pediatrics.* 1976; 58:259- 63.
- Selistre L, De Souza V, Cochat P, Antonello ICF, Hadj-Aissa A, Ranchin B, et al. GFR estimation in adolescents and young adults. *JASN.* 2012; 23:989- 96.
- Shaffi K, Uhlig K, Perrone RD, Ruthazer R, Rule A, Lieske JC, et al. Performance of Creatinine-Based GFR Estimating Equations in Solid-Organ Transplant Recipients. *Am J Kidney Dis.* 2014; 63:1007- 18.
- Shafi T. CKD to ESRD transition: does assessment of kidney function matter? *Nephrol Dial Transplant.* 2017; 32:1- 3.
- Siontis GCM, Tzoulaki I, Castaldi PJ, Ioannidis JPA. External validation of new risk prediction models is infrequent and reveals worse prognostic discrimination. *J Clin Epidemiol.* 2015; 68:25- 34.
- Steffen JA, Steffen JS. Driving Forces Behind the Past and Future Emergence of Personalized Medicine. *J Pers Med* 2013; 3:14- 22.
- Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med.* 2006; 354:2473- 83.
- Steyerberg E. *Clinical Prediction Models:* Springer New York. 2009.
- Steyerberg EW, Vickers AJ, Cook NR, Gerds T, Gonen M, Obuchowski N, et al. Assessing the performance of prediction models: a framework for traditional and novel measures. *Epidemiol Camb Mass.* 2010; 21:128- 38.

- Strang WN, Tuppin P, Atinault A, Jacquelinet C. The French organ transplant data system. *Stud Health Technol Inform.* 2005; 116:77-82.
- Sweeting MJ, Thompson SG. Joint modelling of longitudinal and time-to-event data with application to predicting abdominal aortic aneurysm growth and rupture. *Biom J.* 2011; 53:750- 63.
- Tangri N, Ferguson T, Komenda P. Pro: Risk scores for chronic kidney disease progression are robust, powerful and ready for implementation. *Nephrol Dial Transplant.* 2017; 32:748- 51.
- Tangri N, Kitsios GD, Inker LA, Griffith J, Naimark DM, Walker S, et al. Risk Prediction Models for patients with chronic kidney disease : A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2013; 158:596- 603.
- Tangri N, Stevens LA, Griffith J, Tighiouart H, Djurdjev O, Naimark D, et al. A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure. *JAMA.* 2011; 305:1553- 9.
- Tripepi G, Jager KJ, Dekker FW, Zoccali C. Testing for causality and prognosis: etiological and prognostic models. *Kidney Int.* 2008; 74:1512- 5.
- Tsiatis AA, Degruittola V, Wulfsohn MS. Modeling the Relationship of Survival to Longitudinal Data Measured with Error. Applications to Survival and CD4 Counts in Patients with AIDS. *J Am Stat Assoc.* 1995; 90:27- 37.
- Tsiatis AA, Davidian M. A semiparametric estimator for the proportional hazards model with longitudinal covariates measured with error. *Biometrika.* 2001; 88:447- 58.
- Tsiatis AA, Davidian M. Joint modeling of longitudinal and time-to-event data: an overview. *Stat Sin.* 2004; 14:809- 34.
- Tullius SG, Tran H, Guleria I, Malek SK, Tilney NL, Milford E. The combination of donor and recipient age is critical in determining host immunoresponsiveness and renal transplant outcome. *Ann Surg.* 2010; 252:662- 74.
- Uno H, Cai T, Tian L, Wei LJ. Evaluating Prediction Rules for t-Year Survivors with Censored Regression Models. *J Am Stat Assoc.* 2007; 102:527- 37.
- Van Arendonk KJ, James NT, Boyarsky BJ, Garonzik-Wang JM, Orandi BJ, Magee JC, et al. Age at graft loss after pediatric kidney transplantation: exploring the high-risk age window. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 2013; 8:1019- 26.
- Van Arendonk KJ, James NT, Orandi BJ, Garonzik-Wang JM, Smith JM, Colombani PM, et al. Order of donor type in pediatric kidney transplant recipients requiring retransplantation. *Transplantation.* 2013; 96:487- 93.
- Van Houwelingen HC, Hein Putter. 2011. *Dynamic Prediction in Clinical Survival Analysis.* CRC Press.
- Van Houwelingen HC. Dynamic Prediction by Landmarking in Event History Analysis. *Scand J Stat.* 2007; 34:70- 85.
- Verbeke G. *Linear Mixed Models for Longitudinal Data.* In: *Linear Mixed Models in Practice [Internet].* Springer, New York, NY; 1997.
- Veroux M, Grosso G, Corona D, Mistretta A, Giaquinta A, Giuffrida G, et al. Age is an important predictor of kidney transplantation outcome. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27:1663- 71.
- Veroux M, Veroux P. *Kidney Transplantation: Challenging the Future.* Bentham Science Publishers; 2012. 401 p.
- Wallace E, Smith SM, Perera-Salazar R, Vaucher P, McCowan C, Collins G, et al. Framework for the impact analysis and implementation of Clinical Prediction Rules (CPRs). *BMC Med Inform Decis Mak.* 2011; 11:62.
- Watson AR. Non-compliance and transfer from paediatric to adult transplant unit. *Pediatr Nephrol.* 2000; 14:469- 72.
- White C, Akbari A, Hussain N, Dinh L, Filler G, Lepage N, et al. Chronic kidney disease stage in renal transplantation classification using cystatin C and creatinine-based equations. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22:3013- 20.
- White CA, Knoll GA, Poggio ED. Measuring vs estimating glomerular filtration rate in kidney transplantation. *Transplant Rev.* 2010; 24:18- 27.
- Wolbers M, Koller MT, Stel VS, Schaer B, Jager KJ, Leffondré K, et al. Competing risks analyses: objectives and approaches. *Eur Heart J.* 2014; 35:2936- 41.
- World Health Organization. *Global status report on noncommunicable diseases 2010.* Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2011.
- Wulfsohn MS, Tsiatis AA. A Joint Model for Survival and Longitudinal Data Measured with Error. *Biometrics.* 1997; 53:330- 9.
- Ye W, Lin X, Taylor JMG. Semiparametric Modeling of Longitudinal Measurements and Time-to-Event Data—A Two-Stage Regression Calibration Approach. *Biometrics.* 2008; 64:1238- 46.
- Zoccali C. Moderator's view: Predictive models: a prelude to precision nephrology. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2017; 32: 756- 58.

ANNEXES

Matériel supplémentaire de l'article 2

Appendix 1: Queries

1. For Scopus research

```
( TITLE-ABS ( transplant ) OR TITLE-ABS ( transplantation ) OR TITLE-ABS ( graft ) OR TITLE-ABS ( grafting ) )
AND
(TITLE-ABS (kidney) OR TITLE-ABS (renal))
AND
( TITLE-ABS ( prediction ) OR TITLE-ABS ( predict ) OR TITLE-ABS ( predictive ) OR TITLE-ABS ( probability ) OR
TITLE-ABS ( prognosis ) OR TITLE-ABS ( prognostic ) OR TITLE-ABS ( prognostication ) OR TITLE-ABS ( score ) OR
TITLE-ABS ( scores ) )
AND
( TITLE-ABS ( model ) OR TITLE-ABS ( models ) OR TITLE-ABS ( regression ) OR TITLE-ABS ( equation ) OR TITLE-ABS
( equations ) OR TITLE-ABS ( modeling ) OR TITLE-ABS ( modelling ) OR TITLE-ABS ( score ) OR TITLE-ABS ( scores )
OR TITLE-ABS ( probability ) OR TITLE-ABS ( prognosis ) OR TITLE-ABS ( prognostic ) OR TITLE-ABS (
prognostication ) )
AND
( TITLE-ABS ( failure ) OR TITLE-ABS ( loss ) OR TITLE-ABS ( death ) OR TITLE-ABS ( mortality ) OR TITLE-ABS (
survival ) )
AND
( TITLE-ABS-KEY( prediction ) OR TITLE-ABS-KEY( predict ) OR TITLE-ABS-KEY( predictive ) OR TITLE-ABS-KEY (
predicting ) OR TITLE-ABS-KEY ( validation ) OR TITLE-ABS-KEY ( validity ) OR TITLE-ABS-KEY ( validated ) OR TITLE-
ABS-KEY ( cross-validation ) OR TITLE-ABS-KEY ( selection ) OR TITLE-ABS-KEY ( calibration ) OR TITLE-ABS-KEY (
discrimination ) OR TITLE-ABS-KEY( discriminates ) OR TITLE-ABS-KEY ( ROC ) )
```

2. For PubMed research

```
("transplant" [Title/Abstract] OR "transplantation" [Title/Abstract] OR "graft" [Title/Abstract] OR "grafting"
[Title/Abstract])
AND
("kidney" [Title/Abstract] OR "renal" [Title/Abstract])
AND
( " prediction" [Title/Abstract] OR " predict" [Title/Abstract] OR " predictive" [Title/Abstract] OR "probability"
[Title/Abstract] OR " prognosis" [Title/Abstract] OR " prognostic" [Title/Abstract] OR " prognostication"
[Title/Abstract] OR " score " [Title/Abstract] OR " scores" [Title/Abstract] )
AND
( "model" [Title/Abstract] OR "models" [Title/Abstract] OR "regression" [Title/Abstract] OR "equation"
[Title/Abstract] OR "equations" [Title/Abstract] OR "modeling" [Title/Abstract] OR "modelling" [Title/Abstract]
OR "score" [Title/Abstract] OR "scores" [Title/Abstract] OR "probability" [Title/Abstract] OR "prognosis"
[Title/Abstract] OR " prognostic" [Title/Abstract] OR " prognostication" [Title/Abstract] )
AND
( " failure" [Title/Abstract] OR " loss" [Title/Abstract] OR " death" [Title/Abstract] OR " mortality"
[Title/Abstract] OR " survival" [Title/Abstract] )
AND
( "prediction" [Title/Abstract] OR " predict " [Title/Abstract] OR "predictive" [Title/Abstract] OR " predicting"
[Title/Abstract] OR " validation" [Title/Abstract] OR " validity" [Title/Abstract] OR " validated " [Title/Abstract]
OR " cross-validation " [Title/Abstract] OR " selection " [Title/Abstract] OR " calibration" [Title/Abstract] OR "
discrimination" [Title/Abstract] OR " discriminates" [Title/Abstract] OR " ROC " [Title/Abstract] )
```

Appendix 2 : Data extraction table

Author and years (journal)	Akl et al. 2008 (24) (Transplantation)	Bang et al. 2010 (60) (Yonsei Medicine Journal)	Baskin-Bey et al. 2007 (25) (American Journal of Kidney Diseases)	Bodoryi-Kovacs et al. 2010 (26) (Human Immunology)	Brown et al 2012 (57) (American Journal of Nephrology)	
Type of study	Development and validation of a new model	Validating with model updating	Development and validation of a new model	Development and validation of a new model	Development and validation of a new model	
Donor type	Living donors	Deceased donors	Deceased donors	Living donors	Deceased donors	
Recipient age range	Adult (Age range unspecified)	Adult (Age range unspecified)	Adult (Age range unspecified)	Unspecified	≥ 18 years	
OUTCOMES	Studied event	Graft failure (Dialysis/re-transplantation/death)	Death censored graft failure defined by eGFR less than 10 mL/min/1.73 m ² or conversion to dialysis	1. Death with or without functioning graft 2. Death censored graft failure (dialysis/re-transplantation)	1. Graft failure (dialysis/re-transplantation/death) 2. Death censored graft failure	Graft failure (dialysis/re-transplantation/death)
	Competing event	No	Death and re-transplantation	1. Dialysis/re-transplantation 2. Death with functioning graft	1. No 2. Death with functioning graft	No
	Accounted for competing risk	No	Not clearly specified	Not clearly specified	Not clearly specified	No
DEVELOPMENT COHORT	Time horizon of prediction	5 years	6 months, 1 year	8 years	1–4 years	1, 3, > 3
	Development cohort type	Single center cohort	Multi-centers cohort	Registry: United Network for Organ Sharing Standard Transplant Analysis and Research	Single center cohort	Registry: United States Renal Data System
	Years of Transplantation	1976–1992; 1995–2007	1994–2008	1995–2002	Unspecified	2000–2001
	Sample size	1581	337	36201	73 patients (but 75 allografts)	5144
	Statistical model used	1. Cox regression model 2. Artificial neural network (ANN)	Linear regression model	Cox regression model	Logistic regression model	Bayesian Belief Networks (BBNs) using prior information on train population (probability of graft failure at 1 year, 3 years and more than 3 years) Age at diabetes diagnosis, Recipient age at transplant, Body mass index, Cardiac arrest since neurological event that led to declaration of brain death, Cold ischemia pump ki, Combined Cold ischemia pump, Creatinine decline by 0.25 or more in the first 24 h, Donor blood type, Donor age, BMI of cadaveric donor, Cadaveric donor cause of death, Serum creatinine of cadaveric donor, Primary diagnosis, History of diabetes, History of hypertension, Cigarette use,
	Predictors used in the final model	1. For Cox model: recipient age, donor age, haplotype, time to diuresis, total steroid dose, immunosuppression, acute tubular necrosis, number of acute rejection 2. For artificial neural networks: recipient age, donor age, haplotype, time to diuresis, total steroid dose, immunosuppression, acute tubular necrosis, number of acute rejection, number of blood transfusions, HLA-A, B, HLA-DR	Age, creatinine clearance, cause of donor death, history of hypertension, HLA mismatch, body weight	Recipient age, history of diabetes mellitus, history of angina, time on dialysis therapy	At two years: 1. Graft failure: gene expression (TNF-α, Bcl-2, IFN-γ), clinical variables (Delayed Graft Function, acute Rejection, systolic blood pressure) 2. Death censored graft failure: no significant covariate At 3 and 4 years: No significant covariate	Patient diabetes, Dialysis at listing (recipient), Length of time on dialysis pre-transplant in days, Was this a DCD donor?, Other drug use, Donor race, Donor gender, Estimated warm ischemic time, Graft thrombosis, Cocaine use – ever, Induction medications combination, Procedure type, Pump, Are any medicines given currently for maintenance or anti-rejection, CNT HLA A, B, DR mismatch, Most recent serum creatinine prior to discharge, Most recent absolute creatinine at listing, Most recent USRDS PRA(%), Pre-transplant dialysis, Recipient blood type, Recurrent disease, Recipient race, Gender, Serum creatinine at time of transplant, Drug-treated systemic hypertension at listing, Warm ischemia anastomotic time
	Predictors measured at transplantation					
	Predictors measured after transplantation				Systolic and diastolic blood pressure values around the 1-year after transplantation	Patient needs dialysis within first week
	Method used to account for post-transplant predictors				Not clearly specified	Not clearly specified
	Prediction tools presentation form	1. Nomogram for Cox model 2. Original model for ANN	Score (Nyberg scoring system modified)	Recipient risk score (RRS) Threshold defined to separate into 4 risk groups based on expected survival after transplantation. Four recipients groups (RG): - RG1 = RRS < 2.555 - RG2 = 2.555 < RRS < 3.308 - RG3 = 3.308 < RRS < 3.802 - RG4 = RRS > 3.802 Decreasing median survival from RG1 to RG4	Original model	Original model
Proposed thresholds for clinical use / Proposed software or online-calculator		Four proposed grades: - Grade A = score from 0 to 10 - Grade B = score from 11 to 20 - Grade C = score from 21 to 30 - Grade D = score from 31 to 40 Grade C and D were regarded as marginal donors	Updated version 1-year RRS (Lorent et al Plos One 2016) in an online calculator at www.divat.fr			
VALIDATION COHORT	Internal validation	Yes	No	Yes	Yes	
	Internal validation type	Unspecified		Unspecified	10 fold cross validation	
	External validation	Yes	Yes	No	No	
PER	External validation type	Temporal	Spatial		Temporal	
	External validation cohort (sample size)	Transplanted in 1992–1995 (319)	Transplanted in Asan medical center in 1995–2003 (102)		Transplanted in 1997, 2002 and 2003	
Overall						
Discrimination	validation models	AUC Sensitivity / specificity (%)		AUC=0.692 for death model	AUC at two years prediction for graft failure Gene expression only: 0.577	Validation Year AUC Sensitivity/specificity

Internal	Nomogram	0.77	Clinical variables only: 0.637 Combining gene expression and clinical variables: 0.724	10-fold validation Split sample	1-year	AUC 0.59	24.3% / 83.4%
	ANN	0.94			3-year	AUC: 0.60	30.6% / 80.2%
External	Nomogram	0.72 64.84 / 74.90	1. Agreement between score level and observed survival 2. Agreement between score level and observed graft survival	Temporal validation	1-year	AUC 0.63	39.9% / 79.9%
	ANN	0.88 88.43 / 73.26			3-year	AUC 0.63	39.8% / 80.2%
Calibration	Nomogram 0.72 64.84 / 74.90		1. Agreement between score level and observed survival 2. Agreement between score level and observed graft survival	Temporal validation	0.59 for 1997, 0.597 for 2002, 0.50 for 2003	Threshold for sensitivity and specificity at 1 years =8.35%; at 3 years=14.3%	
Reclassification	ANN 0.88 88.43 / 73.26				Other performance indicator	0.59 for 1997, 0.60 for 2002	
Other studies used for comparison	Hasmer-Lemeshow test (p-value>0.05)		Agreement between estimated probability and observed graft survival				
Number of citation in google scholar at 31/04/16	26	2		31	13	6	

Author and years (journal)	Carl van Walraven et al. 2010 (27) (Canadian Medical Association Journal)	Dahle et al 2015(29) (Transplantation)	De Vusser et al 2013 (30) (Journal of American Society of Nephrology)	Einecke et al. 2010 (31) (Journal of Clinical Investigation)	Foucher et al. 2010 (33) (Kidney International)	
Type of study	Development and validation of a new model (in both transplanted and dialysis patients)	Development and validation of a new model	Development and validation of a new model	Development and validation of a new model	Development and validation of a new model	
Donor type	Living and deceased donors	Unspecified	Unspecified	Unspecified	Deceased donors	
Recipient age range	Age ≥ 18 years and < 100 years	≥16 years	Adult (Age range unspecified)	Unspecified	≥ 18 years	
OUTCOMES	Studied event	Death with or without functioning graft	Death (Any cause)	Death censored graft failure (dialysis/re-transplantation)	Death censored graft failure (Dialysis/re-transplantation)	
	Competing event	Dialysis/re-transplantation	Dialysis/re-transplantation	1. No 2. Death with functioning graft	Death with functioning graft	
	Accounted for competing risk	Not clearly specified	Not clearly specified	Not clearly specified	Not clearly specified	
Time horizon of prediction	Development cohort type	Multi-center cohort	Not reported (5 years an example in supplement material)	Not reported	8 years (after first anniversary of transplantation)	
	Years of transplantation	1995 - 2006	2007 - 2012	2004 - 2007 (Alberta) 2006 - 2007 (Illinois)	Multi - center Cohort 1996 - 2007	
	Sample size	84724	1497	181 transplanted before 2004	105 biopsies	2169
DEVELOPMENT COHORT	Statistical model used	Cox regression model	Cox regression model	Logistic regression model (Used logistic regression to build a score after Cox model analysis)	Cox regression model	Cox regression model
	Predictors measured at transplantation	Age, race, cause of kidney failure, body mass index, comorbid disease, smoking, employment status, serum albumin level, year of first renal replacement therapy, kidney transplantation, time to transplant waiting-list, time on the waiting list	Recipient age and sex, coronary heart disease, smoking status, time in renal replacement therapy, creatinine, diabetes, pulse pressure	For graft failure: interstitial fibrosis, tubular atrophy, donor age, glomerulosclerosis For death censored graft failure: interstitial fibrosis, tubular atrophy, glomerulosclerosis	Molecular risk score, peritubular capillary basement membrane multi-layering, arteriolar hyalinosis, proteinuria. Note: date at biopsy is a baseline date	Donor/creatinine, recipient age, recipient sex, number of previous transplantations
	Predictors measured after transplantation		Pulse wave velocity at 8 weeks after transplantation			Acute rejection during the first year post-transplant, Creatinine at 3 month, creatinine at 12 month, proteinuria at 12 month
	Method used to account for post-transplant predictors		Used the predictor as a baseline variable			Only patients alive with transplant function at 12 months were selected to develop the model
	Prediction tools presentation form	Index score	Original model	Index score (Leuven donor risk score)	Score	Kidney Transplant Failure Score (KTFS) Threshold defined at 4.77 after sensitivity/specificity analysis. Two risk grade groups: - Grade1 : KTFS less than 4.77 (Lower risk group) - Grade2 : KTFS more than 4.77 (Higher risk group)
VALIDATION COHORT	Proposed thresholds for clinical use / Proposed software or online-calculator			Threshold defined at 47 after sensibility/specificity analysis	Threshold defined at median score. Two risk groups: - Lower risk group less than score median - Higher risk group more than score median	
	Internal validation	Yes	Yes	No	Yes	Online calculator at www.divat.fr
	Internal validation type	Split-sample 50% 50%	Bootstrapping		10 fold Cross-validation	Yes
PERFORMANCES	External validation	No	No	Yes	Yes	Cross-validation
	External validation type			Temporal	Spatial	Yes
	External validation cohort (sample size)			Transplanted after 2004 (n=367)	Recipients transplanted between 2006 and 2007 from Minnesota (48 biopsies)	Spatial Transplanted from Caen, Grenoble, Tours, and Strasbourg (317)
Overall		Nagelkerke's R2 : 0.12 0.12 for prediction at 5 years				
PERFORMANCES	Discrimination	AUC 0.746	AUC 0.78 for overall model 0.78 for prediction at 5 years	AUC for graft failure: For development cohort 0.70 at 3yrs, 0.67 for 5 years and 0.60 for 10 yrs For validation cohort 0.70 at 3 yrs, 0.81 at 5 yrs, Not calculated at 10 years because 10-year survival data were not available in the validation cohort Sensitivity/specificity at 5 years for validation cohort 85%/81% at 47 threshold: 90%/60% at 60 threshold	AUC 0.83 for internal validation sensitivity of 0.83 and specificity 0.63	AUC at 8 years: - 0.78 for internal validation - 0.78 for external validation For internal validation (KTFS cut off at 4.17): Sensibility 0.72, specificity 0.71
	Calibration	Agreement between index score and risk of death at five years	Calibration slope 0.89 for overall model; 0.87 for prediction at 5 years		Agreement of predicted risk and score of graft failure	
	Other performance indicator					
Other studies used for comparison				AUC evaluated in same population At 3 year At 5 years At 10 years Remuzzi et al 2006 0.62 0.62 0.59 Lopes et al 2005 0.55 0.59 0.59 Snoeijis et al 2008 0.6 0.6 0.59		
Number of citation in google scholar at 31/04/16	30	5	18	91	25	

Author and years (journal)	Fritsche et al. 2005 (34) (Transplantation Proceeding)	Grams et al. 2012 (35) (Clinical Investigation)	Greco et al. 2010 (36) (Transplantation Proceeding)	Gourishankar et al 2013 (59) (Clinical Transplantation)	Gusku ma LW, 2014 (54) (Journal Brasileiro de Nefrologia)	
Type of study	Development and validation of a new model	Development and validation of a new model	Development and validation of a new model	Validation without any model updating	Development and validation of a new model	
Donor type	Living and deceased donor	Donor type unspecified	Donor type unspecified	Deceased donor	Deceased donor	
Recipient age range	Adult (Age range unspecified)	aged > 65	≥ 18 years	Adult (Age range unspecified)	>18 years	
OUTCOMES	Studied event	Death censored graft failure (Dialysis/re-transplantation)	Death with or without functioning graft	Death censored graft failure (dialysis/re-transplantation)	Graft failure (death or graft with creatinine > 1.5 mg/dl)	
	Competing event	Death with functioning graft	Dialysis/re-transplantation	Death with functioning graft	Return to dialysis /re-transplantation	
	Accounted for competing risk	Not clearly specified	Not clearly specified	Not clearly specified	Not clearly specified	
Horizon of prediction	4 years	3 years (1, 2, and 5 years for sensitivity)	5 years	Long-term (unspecified)	6 months	
DEVELOPMENT COHORT	Development cohort type	Multi-center Cohort	Registry: United States Renal Data System	Single center cohort	Single center	
	Years of transplantation	1981 - 2004	1999 - 2006	Unspecified	1990 - 2004	February - November 2011
	Sample size	497	6988	194		311
	Statistical model used	Decision-tree Hill-Climbing algorithm	Logistic regression model	Decision tree model	Calculation of individual score value	Logistic regression
	Predictors measured at transplantation	Cold ischemia time, single kidney transplantation, creatinine mean and slope	Age, dialysis time, sex, congestive heart failure, cardiac arrhythmia, complicated diabetes mellitus, chronic pulmonary disease, coronary artery disease, hypertension, drug dependence, peripheral vascular disease, polycystic kidney disease, deficiency anemia, other neurological disorder, liver disease, depression, peptic ulcer disease, current smoking, year of transplantation	Delayed graft function, acute rejection episode, and chronic allograft nephropathy, body mass index	Deceased donor score (DDS) (Nyeberg et al, 2003) Donor risk score (DRS) (Schald et al, 2005)(51) kidney donor risk index (KDRI) (Rao et al, 2009)(45)	Sex, recipient weight, DR mismatch, public aid/welfare, patient monthly income, to have a children, family support, ECG alteration, donor death etiology, donor age
	Predictors used in the final model					
	Predictors measured after transplantation	Creatinine at 60 to 180 day post-transplant (Used median and slope creatinine between day 60 and 180 after transplantation)				
	Method used to account for post-transplant predictors	Not clearly specified				
	Prediction tools presentation form	Original model	Original model	Original model	Existing score	Score
	Proposed thresholds for clinical use / Proposed software or online-calculator					No threshold, but proposed a simple score derivation (range 0-56), and a probability of success of a transplantation for a given score
VALIDATION COHORT	Internal validation	Yes	Yes	Yes	No	Yes
	Internal validation type	Split-sample 50%, 50%	1. Five-fold cross-validation 2. Random forest	Leave-one out cross validation		unspecified
	External validation	No	Yes	No	Yes	No
	External validation type		Spatial		Fully	
	External validation cohort (sample size)		Transplanted from scientific transplant registry database (2728)		730	
	Overall					
PERFORMANCES	Discrimination	When decision tree algorithm applied: Sensitivity 42.3% for creatinine cut-off at 3.1mg/dl When Hill-Climbing algorithm applied for creatinine cut-off at 1.8 mg/dl: Sensitivity 69.5%, specificity 79.0%	AUC: - 0.66 in development cohort - 0.68 by cross-validation	88.2% sensitivity 73.8% specificity		AUC=0.817
	Calibration		Hosmer-Lemeshow test (p-value=0.44) for 3 years		Agreement between each score level and observed graft survival	Hosmer-lemeshow test (p=0.672) Agreement between estimated probability and observed graft survival (r2=0.982)
	Reclassification					
	Other performance indicator					
Other studies used for comparison						
Number of citation in google scholar at 31/04/16	8	29	6	7	0	

Author and years (journal)	Hemke et al. 2013 (37) (BMC Nephrology)	Hernández et al. 2005 (38) (Transplantation)	Hernández et al. 2009 (39) (Transplantation)	Ho et al. 2013 (40) (Transplantation)	Jassal et al. 2005 (62) (American Journal of Kidney Diseases)	
Type of study	Development and validation of a new model (in both transplanted and dialysis patients)	Development and validation of a new model	Development and validation of a new model	Development and validation of a new model	Validation with updating the model	
Donor type	Donor type unspecified	Deceased donor	Donor type unspecified	Donor type unspecified	Living and deceased donor	
Recipient age range	≥ 16 years	Adult (Age range unspecified)	≥ 18 years	Adult (Age range unspecified)	Adult (Age range unspecified)	
OUTCOMES	Studied event	Death with or without functioning graft	Death (any cause)	Death (any cause)	Death with or without functioning graft	
	Competing event	Dialysis/re-transplantation	Dialysis/re-transplantation	Dialysis/re-transplantation	Dialysis/re-transplantation	
	Accounted for competing risk	Not clearly specified	Not clearly specified	Not clearly specified	Not clearly specified	
Time horizon of prediction	3, 5 and 10 years	2, 5 and 8 years	3 years	Long-term (unspecified)	Not reported	
DEVELOPMENT COHORT	Development cohort type	Registry: Dutch renal replacement registry	Single center Cohort	Single center Cohort	Registry: Canadian Organ Replacement Registry (CORR)	
	Years of transplantation	1995 – 2005 (date of start RRT)	1981 - 2001	1990 - 2002	1997 - 2008	1988 - 1998
	Sample size	6934	646	2452	231	6324
	Statistical model used	Cox regression model	Cox regression model	Cox regression model	Cox regression model	Cox regression model
	Predictors measured at transplantation	Age, sex, primary renal disease and therapy at 90 days (Therapy at 90 days was used as baseline predictor)	Age, pretransplant cardiovascular disease, cardiac hypertrophy, vascular calcification, diabetes, time on dialysis	Recipient age, hepatitis C infection and pre-transplant diabetes	1, for overall population: Delayed Graft Function and Donor-specific antibody 2, for recipient who have available clinical data at six months; Delayed Graft Function and Recipient age	Model 1: Charlson Comorbidity Index (CCI) (Charlson et al, 1987) Model 2: Khan index (Khan et al, 1993) Model 3: Davies index (Davies et al 2002) Model 4: Modified CCI (Hemmelgarn et al, 2003) Model 5: Categorized CCI Model 6: Log-transformed CCI
	Predictors used in the final model					All models were adjusted for covariates (age, sex, cause of renal disease)
	Predictors measured after transplantation		Acute tubular necrosis and renal function at discharge expressed as serum creatinine in the first week after transplantation	Proteinuria and serum creatinine at one-year post-transplant, use of tacrolimus or mycophenolate mofetil during the first year post-transplant, new onset of diabetes after transplantation	Urinary Monocyte chemoattractant protein 1 (CCL2), at 6 months	
	Method used to account for post-transplant predictors		Not clearly specified	Not clearly specified	Only patients alive with transplant function at 6 months were selected to develop the model	
	Prediction tools presentation form	Index score	Index score	Index score	Original model	Updating existing index
	Proposed thresholds for clinical use / Proposed software or online-calculator	Threshold defined at tertiles points Calculate individual prognostic score	Threshold defined at tertiles points Three risk group (score total = 8 points): - Lower risk: Index score < 2nd tertile - Median risk: Index score between 1th and 2nd tertile - High risk: Index score > 1th tertile	Threshold defined at quintiles points. Four risk groups (score rang: 40- 200): - Group1 : index score <40 - Group2 : index score from 40 to 120 - Group3 : index score from 120 to 200 - Group4 : index score >200		
VALIDATION COHORT	Internal validation	Yes	Yes	Yes	Yes	
	Internal validation type	Split-sample 50%, 50%	Split-sample 50%, 50%	Split-sample 50%, 50%	unspecified	Cross-validation
	External validation	No	No	No	No	No
	External validation type					
PERFORMANCES	External validation cohort (sample size)					
	Overall					
	Discrimination	AUC 0.70 at 3 years 0.72 at 5 years 0.72 at 10 years Calibration slope: 0.948 for 3 years, 0.99 for 5 years and 1.025 for 10 years.	AUC 0.60 for development group 0.63 for validation group	AUC 0.75 for development group 0.74 for validation group	AUC 0.89 for overall population 0.87 for recipient who have available clinical data at six months	AUC 0.74 for model 6
	Calibration	Agreement between observed outcomes and predicted survival probabilities	Agreement between observed outcomes and predicted survival probabilities			
Reclassification						
Other performance indicator						
Other studies used for comparison						
Number of citation in google scholar at 31/04/16	2	32	26	12	27	

Author and years (journal)	Kasiske, et al. 2010 (41) (American Journal of Kidney Diseases)	Kikić et al. 2014 (42) (European Journal for Clinical Investigation)	Krikov et al. 2007 (43) (American Society for Artificial Internal Organ Journal)	Lin, et al. 2008 (32) (Journal of Biomedical Informatics)	Loupy et al. 2014 (46) (Journal of American Society of Nephrology)
Type of study	Development and validation of a new model	Development and validation of a new model	Development and validation of a new model	Development and validation of a new model	Development and validation of a new model
Donor type	Deceased donor	Donor type unspecified	Donor type unspecified	Living and deceased donors	Donor type unspecified
Recipient age range	≥ 18 years	Adult (Age range unspecified)	Pediatric and Adult (Age range unspecified)	≥ 18 years	Adult (Age range unspecified)
OUTCOMES	Studied event	1. Graft failure (dialysis/re-transplantation/death) 2. Death censored graft failure (dialysis/re-transplantation) 3. Death with functioning graft	1. Death (with and without function graft) 2. Death censored graft failure	1. Death-censored graft failure (dialysis/re-transplantation) 2. Death (any cause)	Death censored graft failure (defined by return to dialysis)
	Competing event	1. No 2. Death with functioning graft 3. Dialysis/re-transplantation	1. Dialysis/re-transplantation 2. Death with functioning graft	1. Death with functioning graft 2. Dialysis/re-transplantation	Death with functioning graft and re-transplantation
	Accounted for competing risk	Not clearly specified	Not clearly specified	Not clearly specified	Not clearly specified
Horizon of prediction	5 years	2 years	1, 2, 3, 5, 7, and 10 years	1, 3, 5, 7 years	8 years
Development cohort type	Registry: United States Renal Data System	Single center Cohort	Registry: USRDS	Registry: United States Renal Data System	Single center Cohort (Necker Hospital)
Years of transplantation	2000 - 2006	1999 - 2002	1990 - 1999	1995 - 2002	2004 - 2010
Sample size	59091 for model at transplantation 57603 for model at 7 days 43743 for model at 1 year	392	92844	5389	939
Statistical model used	Cox regression model	Logistic regression model	Tree based model analysis	Logistic regression model Cox regression model Artificial Neural Networks (ANNs)	Cox regression model
DEVELOPMENT COHORT	Predictors measured at transplantation	Model at transplantation: donor age, recipient race, first versus subsequent transplant, prior years on renal replacement therapy, recipient age, primary cause of CKD, hepatitis C virus antibody status, donor history of hypertension, recipient primary insurance coverage, donor cause of death, and total HLA antigen mismatches.	Recipient age, living donor, peripheral vascular disease, oral anticoagulation, smoking, haemodialysis, serum calcium, serum albumin	Recipient variable: recipient race, gender, age, height, weight, recipient having a transplant before the current one, total number of transplants, the time waiting list, predominant RRT, percent time on Peritoneal Dialysis, number of RRT used, specific combination of RRT, recipient comorbidity score, cardiovascular disease, unstable angina, diabetes, hypertension, presence of hepatitis B core antibodies, hepatitis C antibodies, peak and most recent level of panel reactive antibodies, and pay for medical services. Donor variables: donor race, gender, age, height, weight, donor type. Transplant procedure variables: cold ischemia time and number of matched HLA antigens, using MMF in the immunosuppressive regimen	Recipient variables: age; gender; race; height; weight; cause of ESRD; history of hypertension, diabetes, or cardiovascular disease; duration between date of current transplantation and failure date of the previous transplantation, dialysis modality, primary source of pay for treatment. Donor variables: donor type, age, gender, race, height, weight, cause of death. Transplantation parameters: number of matched HLA antigens, cold storage time, procedure type.
	Predictors used in the final model	Model at 7 days: eGFR at hospital discharge, donor age, primary cause of CKD, recipient race, recipient age, and years on renal replacement therapy. Model at 1 year: eGFR at 1 year post-transplant, recipient race, hospitalization during year 1 post-transplant, primary cause of CKD, recipient age, and recipient primary insurance coverage.			
	Predictors measured after transplantation	Characteristics available at 7 days then at 1 years			eGFR at time of rejection, Antibody-mediated rejection (ABMR) within first years after transplantation
	Method used to account for post-transplant predictors	Only patients alive with transplant function at 7 days, then at 12 months were selected to develop the model			Not clearly specified
	Prediction tools presentation form	Original model	Score	Original model	Original model
PER FOR VALIDATION COHORT MA	Proposed thresholds for clinical use / Proposed software or online-calculator	Threshold defined at quartiles points. Three risk groups: - Lower risk group: score between 0 - 2.5 - Intermediate risk group: score between 3 - 8.5 - High risk group: score ≥9			
	Internal validation	Yes	No	Yes	Yes
	Internal validation type	Split-sample 70% 30%		Split-sample 67% 33%	10 fold cross-validation
	External validation	Yes	Yes	No	No
	External validation type	Spatial	Temporal		Spatial
External validation cohort (sample size)		Transplanted in January 2007 - December 2007 (n=157)			321 transplanted at Saint-Louis
Overall					

Discrimination	<p>AUC for graft failure by internal validation:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 0.649 for model at transplantation - 0.674 for model at 7 days - 0.716 for model at 1 years <p>AUC for graft failure by external validation:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 0.61-0.70 for model at transplantation - 0.60-0.72 for model at 7 days - 0.64-0.78 for model at 1 years 	<p>AUC</p> <ul style="list-style-type: none"> - 0.87 for death - 0.62 for death censored 	<p>AUC</p> <ul style="list-style-type: none"> - 0.63 at 1 year - 0.64 at 2 years 0.71 at 3 years 0.82 at 5 years 0.90 at 10 years 	<p>AUC (for 1, 2, 3, 5, 7 years):</p> <p>1. Death-censored graft failure</p> <p>Logistic: 0.71 - 0.72 - 0.75 - 0.81</p> <p>Cox: 0.72 - 0.73 - 0.74 - 0.80</p> <p>ANNs: 0.61 - 0.68 - 0.73 - 0.82</p> <p>2. Death (any cause)</p> <p>Logistic: 0.71 - 0.73 - 0.77 - 0.81</p> <p>Cox: 0.72 - 0.73 - 0.76 - 0.80</p> <p>ANNs: 0.59 - 0.66 - 0.75 - 0.82</p>	<p>AUC for model with ABMR Molecular Score: 0.81 for internal validation</p>
Calibration	<p>Slope of prognostic index for graft failure</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1.04 for model at transplantation - 0.99 for model at 7 days - 0.96 for model at 1 year 		<p>Agreement between predicted and observed graft survival (correlation $r^2=0.94$, $r^2=0.98$, $r^2=0.99$, $r^2=0.93$, and $r^2=0.98$) for 1,2,3,5 and 10 years respectively</p>	<p>Hosmer-Lemeshow for all analysis was $Chisq > 10$ ($P>0.05$)</p>	
Reclassification					<p>For the model with ABMR Molecular Score: $NRI= 1.01$, $IDI= 0.16$</p>
Other performance indicator					
Other studies used for comparison					
Number of citation in google scholar at 31/04/16	21	0	17	24	29

Author and years (journal)	Lowsky et al. 2012 (47) (Statistics in Medicine)	Machnicki et al. 2009 (48) (American Journal of Transplantation)	Moore et al. 2011 (44) (American Journal of Kidney Diseases)	Moore et al. 2011(61) (Experimental and Clinical Transplantation)	Munivenkatappa et al. 2008 (49) (American Journal of Transplantation)	
Type of study	Development and validation of a new model	Development and validation of a new model	Development and validation of a new model	Validation with model updating	Development and validation of a new model	
Donor type	Living and deceased donor	Deceased donor	Living and deceased donor	Living and deceased donor	Deceased donor	
Recipient age range	Unspecified	≥18 years	≥18 years	≥16 years	Adult (Age range unspecified)	
OUTCOMES	Studied event	Graft failure (dialysis/re-transplantation/death)	1.Graft failure (dialysis/re-transplantation/death) 2.Death with functional graft 3.Death (including death after return to dialysis)	1.Graft failure (dialysis/re-transplantation/death) 2.Death censored graft failure	Death with functional graft	Death censored graft failure (return to dialysis, or a decline in renal function to a glomerular filtration rate (GFR), of <20 mL/min)
	Competing event	No	1.No 2. Dialysis/re-transplantation 3. Dialysis/re-transplantation	1.No 2.Death with functioning graft	Dialysis/re-transplantation	Death with functioning graft and re-transplantation
	Accounted for competing risk		Not clearly specified	Not clearly specified	Not clearly specified	Not clearly specified
Horizon of prediction	5 years	9 years	7 years	3 and 5 years	5 years	
Development cohort type	Registry: United States Renal Data System	Registry: United States Renal Data System	Multi-centers LOTESS (novates multicentre study)	LOTESS database (novates multicentre study)	Single center (Maryland Medical Center)	
Years of transplantation	1996-1999	1995 - 2002	1995 - 1998	1995 - 1998	1999 - 2005	
Sample size	30051	25270	2763	2033	371	
Statistical model used	Mahalanobis K-nearest neighbor (MKNN) Random survival forests (RSF) Cox regression model	Cox regression model	Cox regression model	Cox regression model	Cox regression model	
DEVELOPMENT COHORT	Predictors measured at transplantation	Age, pre-event dialysis time, Blood type, Peak panel-reactive antibody, Body mass index, Cause of end-stage renal disease, Pre-transplant blood transfusion, Previous transplant, Donor type, Expanded criteria donor, and Year of transplant	Model 1— Organ Procurement Transplant Network (OPTN) variables (OPTNonly) Model 2— Clinical Classifications Software (CCS) disease categories + OPTN variables (OPTN+CCS) Model 3—Charlson comorbidities plus OPTN variables Model 4—Elixhauser comorbidities plus OPTN	For death censored graft failure: age, Race, eGFR For graft failure: recipient age, Sex, eGFR	Model 1: Recipient Risk Score (RRS, Baskin-Bey et al. 2007 (25)) Model 2: Age-adjusted Charlson Comorbidity Index Model 3: Foley Score Model 4: Wright-Khan Index Model 5: Charlson Comorbidity Index Model 6: Modified End-Stage Renal Diseases Model 7: Davies Index Models 2-7 included: - Donor: age, sex, race, and source. - Recipient: age, sex, race, duration of dialysis, dialysis modality, prior transplant, induction, use of, and body mass index	Arterial hyaline, periglomerular fibrosis, presence of scar, glomerulosclerosis, wall-to-lumen ratio
	Predictors used in the final model		All models were adjusted for donor, recipient and transplant characteristics			
	Predictors measured after transplantation			Data were collected prospectively in a cohort: eGFR at data collection, serum urea nitrogen, serum albumin at 6 month before data collection, percentages decrease in eGFR during preceding 6 months before data collection and acute rejection Only patients alive with transplant function at 12 months was selected to develop the model		
	Method used to account for post-transplant predictors				Existing model (Model 1 - RRS) Updated model (Models 2-7)	Score: Maryland Aggregate Pathology Index (MAPI)
Prediction tools presentation form	Original model	Original model	Score	Existing model (Model 1 - RRS) Updated model (Models 2-7)	Threshold defined after sensibility/specificity analysis. Three groups (score range: 0-15): - Lower risk group: MAPI from 0 to 7 - Intermediate risk group: MAPI from 8 to 11 - Higher risk group: MAPI from 12 to 15	
Proposed thresholds for clinical use / Proposed software or online-calculator			No threshold, but proposed a simple score derivation (range 0 to 181 for death censored and 0 to 179 for graft failure)			
VALIDATION COHORT	Internal validation	Yes	Yes	Yes	Yes	
	Internal validation type	Split sample 80%-20% (7512)	Cross-validation Bootstrapping	Random split 70% -30%	Unspecified	Split sample 67%-33%
	External validation	Yes	No	Yes	Yes	No
	External validation type	Temporal		Spatial	Fully	
External validation cohort (sample size)	13525 transplanted at 1999		Transplanted in Elisabeth hospital, Birmingham in 1996 – 2006 (n=731)			
PERFORMANCES	Overall		AUC	AUC	AUC	
	Discrimination		Models Graft loss DWF Death	Internal 0.73 for graft failure 0.87 for death censored graft failure	Models For original Include age updated model for	AUC 0.70 for development cohort 0.74 for validation cohort

Calibration

Reclassification

Other performance indicator

OPTN	0.61	0.69	0.68
CCS	0.62	0.71	0.70
Elixhauser	0.62	0.71	0.70
Charlson	0.62	0.70	0.69

External

0.70 for graft failure
0.83 for death censored graft failure

	3 yrs	5 yrs	3 yrs	5 yrs
Model 1	0.76	0.78	-	-
Model 2	0.73	0.76	-	-
Model 3	0.70	0.71	-	-
Model 4	0.63	0.65	-	-
Model 5	0.63	0.64	0.76	0.80
Model 6	0.61	0.63	0.76	0.79
Model 7	0.63	0.65	0.76	0.78

Agreement between predicted and observed graft survival

Hasmer-Lemeshow (p-value)

0.9 for Death censored and 0.4 for Death in internal
0.8 for Death censored and 0.5 for Death in external
When risk score was compared with eGFR in isolation:
- internal validation: NRI = 13.5% for death-censored, 6.8% for overall,
- external validation: NRI = 7.6% for death-censored, 4.3% for overall.
When risk score was compared with recipient age isolation:
- internal validation: NRI = 5.3% for overall,
- external validation: NRI = 2.9% for overall.

Agreement between score and observed graft survival (with survival plot)

Integrated prediction error curve (IPEC) score

Other studies used for comparison

Number of citation in google scholar at 31/04/16

0

37

11

74

Author and years (journal)	Rao et al 2009 (45) (Transplantation)	Schnitzler et al. 2012(50) (Transplantation)	Schold et al. 2005 (51) (American Journal of Transplantation)	Shahir et al. 2014 (53) (American Journal of Kidney Diseases)	Szabo et al. 2011(58) (Journal of Nephrology)	
Type of study	Development and validation of a new model	Development and validation of a new model	Development and validation of a new model	Development and validation of a new model	Validation without any model updating	
Donor type	Deceased donor	Living and deceased donor	Deceased donors	Living and deceased donor	Deceased donor	
Recipient age range	≥ 18 years	Unspecified	Adult (Age range unspecified)	≥ 18 years	≥ 18 years	
OUTCOMES	Studied event	Graft failure (dialysis/re-transplantation/death)	Graft failure (dialysis/re-transplantation/death)	1.Graft failure (dialysis/re-transplantation/death) 2.Death censored graft failure	1.Death censored graft failure 2.Graft failure (dialysis/re-transplantation/death)	Death (unspecified)
	Competing event	No	No	1.No 2.Death with functioning graft	1.Death with functioning graft 2.No	Dialysis/re-transplantation
	Accounted for competing risk			Not clearly specified	Not clearly specified	Not clearly specified
Time horizon of prediction	Long-term (unspecified)	to 9 years	1 and 5 years	5 years	5 years	
DEVELOPMENT COHORT	Development cohort type	Registry: SRR/OPTN	Registry: United States Renal Data System	Registry: Scientific Registry of Transplant Recipients	Multi-center cohort	Single center
	Years of Transplantation	1995 - 2005	1995 - 2004	1996-2002	1999 - 2006	1991 - 2004
	Sample size	69440	87575	45850	651	
	Statistical model used	Cox regression model	Cox regression model	Cox regression model	Cox regression model	Cox regression model
	Predictors measured at transplantation	Donor age, race, history of hypertension, history of diabetes, serum creatinine, cerebrovascular cause of death, height, weight, donation after cardiac death, hepatitis C virus status, human leukocyte antigen-B and DR mismatch, cold ischemia time, and double or in bloc transplant.	1. Standard criteria donor (SCD): Recipient variables (age, sex, pre-transplant dialysis, body mass index, Cause of ESRD glomerulonephritis, diabetes, previous transplant, peak panel-reactive antibody, HLA mismatches, race, year of transplant), Donor variable (hypertension, cytomegalovirus serology, race, cause of death), 2. Expanded criteria donor (ECD): Recipient variables (age, sex, Body mass index, cause of ESRD glomerulonephritis, diabetes, previous transplant, peak panel-reactive Antibody, HLA mismatches, race, year of transplant), donor race,	Donor/Recipient CMV match, donor race, donor age, cause of Death, HLA, cold ischemia time, donor history of hypertension, donor history of diabetes	Sex, Race	Age, pre-transplant cardiovascular disease, serum creatinine at discharge, left ventricular hypertrophy, vascular calcification, diabetes before renal transplantation, time on dialysis > 48 months, acute tubular necrosis
	Predictors used in the final model		eGFR at 1 years, acute rejection within 1 year			
	Predictors measured after transplantation				Recipient age, acute rejection, transplant function (eGFR), serum albumin level and urine albumin-creatinine ratio at 6 month and 12 month	
	Method used to account for post-transplant predictors		Only patients alive with transplant function at 12 months was selected to develop the model		Only patients alive with transplant function at 12 months was selected to develop the model	
	Prediction tools presentation form	Score (KDRI)	Original model	Score	Original model	Existing score developed on Spanish population (Hernandez et al, 2005)
	Proposed thresholds for clinical use / Proposed software or online-calculator	Threshold defined at quintiles points. Five risk groups: - Group1: KDRI from 0.45 to 0.79 - Group2: KDRI from 0.79 to 0.96 - Group3: KDRI from 0.96 to 1.15 - Group4: KDRI from 1.15 to 1.45 - Group5: KDRI > 1.45		Threshold defined by cluster analysis. Five risk classes: - Class I : score from 0 to 0.234 - Class II : score from 0.234 to 0.524 - Class III : score from 0.524 to 0.853 - Class IV : score from 0.853 to 1.17 - Class V : score >1.17		
VALIDATION COHORT	Remapping of the KDRI (KDPI): https://optn.transplant.hrsa.gov/resources/allocation-calculators/kdri-calculator/					
	Internal validation	Yes	Yes	Yes	No	No
	Internal validation type	5 fold cross-validation (one half)	Unspecified	Split random 67% - 33%		
	External validation	No	Yes	Yes	Yes	Yes
	External validation type		Spatial	Spatial	Spatial	Fully
	External validation cohort (sample size)		From clinical trial: BENEFIT (n=345) and BENEFIT-EXT (n=244)	Naive cohort (unspecified) (n=2230)	Tours in France (n=736), Leeds in UK (n=787) and Halifax in Canada (n=475)	339 transplanted in Hungaria
	Overall			Coefficient of determination (R ²)=96.0%		
PERFORMANCES	Discrimination	AUC 0.62			AUC 1.For death censored graft failure: Tours: 0.89; Leeds: 0.78; Halifax: 0.90 2.for graft failure Tours: 0.80; Leeds: 0.76; Halifax: 0.81	AUC 0.65 Sensitivity / specificity (%) Cut-off 84 27 0.12 56 66 0.25 40 82 0.46 24 90 0.70 9 98 0.93
	Calibration		Internal cohort: Agreement between predicted and observed graft survival at 5 years. (r ² =99.9%) by plot External validation: Agreement between predicted and observed graft survival at each years	Agreement between each score level and observed graft survival (su rivial plot by score class)	Hosmer-Lemeshow test (p-value) 1. for death-censored graft failure Tours: 0.4; Leeds: 0.1; Halifax: 0.3 2. for graft failure Tour: 0.09; Leeds: 0.03; Halifax: 0.6	Hosmer-Lemeshow test (p-value<0.001)

Reclassification

Other performance indicator

Other studies used for comparison

Number of citation in google scholar at 31/04/16

218

20

140

8

0

NRI

1. for death-censored graft failure

Tours :83.0%; Leeds :36.1%; Halifax:38.9%

2. for graft failure

Tours :53.5%; Leeds 4:3.0%; Halifax :38.7%

Author and years (journal)	Tang et al. 2011 (63) (American Society for Artificial Internal Organ Journal)	Tang et al. 2011 (55) (American Society for Artificial Internal Organ Journal)	Tang et al. 2009 (28) (Journal of Urology)	Watson et al. 2012 (52) (Transplantation)	
Type of study	Development and validation of a new model	Development and validation of a new model	Development and validation of a new model	Development and validation of a new model	
Donor type	Living donor	Donor type unspecified	Living donor	Deceased donor	
Recipient age range	Adult (Age range unspecified)	≥ 18 years	Adult (Age range unspecified)	≥ 18 years	
OUTCOMES	Studied event	Death censored graft failure	Graft failure (Dialysis/death/re-transplantation)	Graft failure (dialysis/re-transplantation/death)	
	Competing event	Death with functioning graft	No	No	
	Accounted for competing risk	Not clearly specified			
Time horizon of prediction	1,3, 5,7,10 years	3	5	0-9 years (overall) and 90 days, 3 month to 3 years, over 3 years	
DEVELOPMENT COHORT	Development cohort type	Registry: United States Renal Data System 1990 - 2004	Registry: United States Renal Data System 1985 - 2002	Registry: United Network for Organ Sharing 2000 - 2003	
	Years of transplantation	92844 for 1 year 46791 for 7 years			
	Sample size	73672 for 3 year 35279 for 10 years 58005 for 5 year	4754	20085	4570
	Statistical model used	Tree based model	Classification trees, Logistic regression, and Artificial neural networks	Cox regression model	Cox regression model
	Predictors measured at transplantation	Recipient variables: age, gender, race, height, weight, history of hypertension, diabetes, unstable angina, cardiovascular or peripheral vascular diseases, predominant dialysis modality, total time on waiting list, immediately before, Transplantation, Predominate ESRD modality, Recipient dialysis modality used before transplantation for at least 60 days, primary source of payment for treatment, if recipient has US citizenship, a comorbidity score, peak PRA level, and most recent PRA level.	Model with 38 variables: Recipient age, Recipient race, Recipient ethnicity, Recipient height, Recipient weight, Duration of ESRD, Charlson index, Recipient history of hypertension, diabetes, unstable angina, cardiovascular or peripheral vascular diseases, peak panel reactive antibody, Recipient serum albumin, Dialysis modality, immediately before, Transplantation, Predominate ESRD modality, Recipient history of cardiovascular diseases, Recipient history of diabetes, Recipient history of hypertension, Number of pre-transplant blood transfusion, Number of previous pregnancies, Dialysis was required during first post-transplant week, Number of matched human leukocyte antigens, Number of previous transplantations, Maintenance regimen includes, Induction regimen includes, Donor cold ischemia time, Donor age, Donor race, Donor gender, Donor height, Donor weight, Donor type, Donor cause of death, Donor history of hypertension	Recipient: age, gender, race, BMI, HLA, Donor age, donor gender, donor race, donor BMI, donor serum creatinine, nephrectomy type, cause of graft failure, depleting antibodies, IL2 receptor, azathioprine, mycophenolatemafetil, rapamycin, calcineurin inhibitor	Recipient age, donor age, history of hypertension, donor weight, days in hospital, adrenaline.
	Predictors used in the final model	Transplantation parameters: the degree of human leukocyte antigen (HLA) match, donor cold storage time, history of previous transplantation, total number of transplantations, and if the recipient used mycophenolate in immunosuppressive therapy	Model with 6 variables: Recipient age, Recipient race, Recipient predominant renal replacement modality in pre-transplant period, Maintenance immunosuppression therapy includes prednisone, Maintenance immunosuppression therapy includes TOR inhibitor, Recipient required dialysis within the first week after transplantation		
	Predictors measured after transplantation			Delayed graft function, any treated rejection episode in 6 months and eGFR at 6-month	
	Method used to account for post-transplant predictors			Not clearly specified	
	Prediction tools presentation form	Original model	Original model	Nomogram (two proposed)	Score: United Kingdom Kidney Donor Risk Index (UKKDRI) for overall Threshold defined at quartile points. Four groups:
	Proposed thresholds for clinical use / Proposed software or online-calculator			No threshold but proposed a simple score derivation (range 0 to 100)	- Group 1: UKKDRI <0.87 - Group 2: UKKDRI from 0.88 to 1.02 - Group 3: UKKDRI from 1.03 to 1.34 - Group 4: UKKDRI ≥ 1.35
VALIDATION COHORT	Internal validation	Yes	Yes	Yes	
	Internal validation type	Split random 66% - 33%	10 fold cross validation	10 fold cross-validation	
	External validation	Yes	No	No	
	External validation type	Spatial			
External validation cohort (sample size)	UUHSC (University of Utah health science center) (854)				
Overall	AUC	AUC			
PERFORMANCES	Discrimination	years 1 3 5 7 10	Model with 38 variables Model with 6 variables	AUC	AUC
	Calibration			0.71 for pre-transplant nomogram	0.62 for overall
	Reclassification		Classification trees 0.70 0.70	0.78 for 6 months post-transplantation	
	Other performance	External validation 0.54 0.58 0.58 0.61 0.70	Logistic regression 0.74 0.73		
			Artificial neural networks 0.71 0.73		
Other studies used for comparison			Agreement of predicted and observed graft survival (calibration plot)		
Number of citation in google scholar at 31/04/16	4	5	25	30	

Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD) checklists

Table. Checklist of Items to Include When Reporting a Study Developing or Validating a Multivariable Prediction Model for Diagnosis or Prognosis*

Section/Topic	Item	Development or Validation?	Checklist Item	Page
Title and abstract				
Title	1	D;V	Identify the study as developing and/or validating a multivariable prediction model, the target population, and the outcome to be predicted.	
Abstract	2	D;V	Provide a summary of objectives, study design, setting, participants, sample size, predictors, outcome, statistical analysis, results, and conclusions.	
Introduction				
Background and objectives	3a	D;V	Explain the medical context (including whether diagnostic or prognostic) and rationale for developing or validating the multivariable prediction model, including references to existing models.	
	3b	D;V	Specify the objectives, including whether the study describes the development or validation of the model, or both.	
Methods				
Source of data	4a	D;V	Describe the study design or source of data (e.g., randomized trial, cohort, or registry data), separately for the development and validation datasets, if applicable.	
	4b	D;V	Specify the key study dates, including start of accrual; end of accrual; and, if applicable, end of follow-up.	
Participants	5a	D;V	Specify key elements of the study setting (e.g., primary care, secondary care, general population) including number and location of centres.	
	5b	D;V	Describe eligibility criteria for participants.	
	5c	D;V	Give details of treatments received, if relevant.	
Outcome	6a	D;V	Clearly define the outcome that is predicted by the prediction model, including how and when assessed.	
	6b	D;V	Report any actions to blind assessment of the outcome to be predicted.	
Predictors	7a	D;V	Clearly define all predictors used in developing the multivariable prediction model, including how and when they were measured.	
	7b	D;V	Report any actions to blind assessment of predictors for the outcome and other predictors.	
Sample size	8	D;V	Explain how the study size was arrived at.	
Missing data	9	D;V	Describe how missing data were handled (e.g., complete-case analysis, single imputation, multiple imputation) with details of any imputation method.	
Statistical analysis methods	10a	D	Describe how predictors were handled in the analyses.	
	10b	D	Specify type of model, all model-building procedures (including any predictor selection), and method for internal validation.	
	10c	V	For validation, describe how the predictions were calculated.	
	10d	D;V	Specify all measures used to assess model performance and, if relevant, to compare multiple models.	
	10e	V	Describe any model updating (e.g., recalibration) arising from the validation, if done.	
Risk groups	11	D;V	Provide details on how risk groups were created, if done.	
Development vs. validation	12	V	For validation, identify any differences from the development data in setting, eligibility criteria, outcome, and predictors.	
Results				
Participants	13a	D;V	Describe the flow of participants through the study, including the number of participants with and without the outcome and, if applicable, a summary of the follow-up time. A diagram may be helpful.	
	13b	D;V	Describe the characteristics of the participants (basic demographics, clinical features, available predictors), including the number of participants with missing data for predictors and outcome.	
	13c	V	For validation, show a comparison with the development data of the distribution of important variables (demographics, predictors, and outcome).	
Model development	14a	D	Specify the number of participants and outcome events in each analysis.	
	14b	D	If done, report the unadjusted association between each candidate predictor and outcome.	
Model specification	15a	D	Present the full prediction model to allow predictions for individuals (i.e., all regression coefficients, and model intercept or baseline survival at a given time point).	
	15b	D	Explain how to use the prediction model.	
Model performance	16	D;V	Report performance measures (with CIs) for the prediction model.	
Model updating	17	V	If done, report the results from any model updating (i.e., model specification, model performance).	
Discussion				
Limitations	18	D;V	Discuss any limitations of the study (such as nonrepresentative sample, few events per predictor, missing data).	
Interpretation	19a	V	For validation, discuss the results with reference to performance in the development data, and any other validation data.	
	19b	D;V	Give an overall interpretation of the results, considering objectives, limitations, results from similar studies, and other relevant evidence.	
Implications	20	D;V	Discuss the potential clinical use of the model and implications for future research.	
Other information				
Supplementary information	21	D;V	Provide information about the availability of supplementary resources, such as study protocol, Web calculator, and datasets.	
Funding	22	D;V	Give the source of funding and the role of the funders for the present study.	

* Items relevant only to the development of a prediction model are denoted by *D*, items relating solely to a validation of a prediction model are denoted by *V*, and items relating to both are denoted *D;V*. We recommend using the TRIPOD checklist in conjunction with the TRIPOD explanation and elaboration document.

Titre : Prédiction de la perte du greffon chez les jeunes patients transplantés rénaux

Résumé

Une attention particulière doit être accordée aux jeunes patients transplantés du rein, qui sont prioritaires en France dans l'attribution de greffon rénal. Les objectifs de cette thèse étaient 1) d'étudier la dynamique du risque instantané de la perte du greffon en fonction de l'âge courant après la transplantation chez les jeunes ; 2) de réaliser une revue systématique des modèles de prédiction de perte du greffon rénal tout âge confondu ; et 3) de développer et valider un modèle de prédiction adapté à cette jeune population. Pour répondre aux objectifs 1 et 3, nous avons utilisé les données des registres nationaux français REIN et CRITAL qui incluent de manière exhaustive tous les patients transplantés rénaux pédiatriques. Pour l'Objectif 1, une méthode statistique en deux étapes a permis de mettre en évidence une augmentation accrue du risque instantané de perte du greffon au moment de l'adolescence. Pour l'Objectif 2, une revue systématique des articles publiés entre 2005 et 2015 a montré qu'aucun outil prédictif de la perte du greffon n'avait été spécifiquement proposé pour les patients pédiatriques, ni aucun outil de prédiction dynamique tout âge confondu. Pour l'Objectif 3, nous avons développé et validé par validation croisée interne un modèle de prédiction dynamique de perte du greffon pour les jeunes transplantés, à partir d'un modèle conjoint à effets aléatoires partagés. Ce modèle incluait des prédicteurs classiques à l'inclusion défini par le 90^{ième} jour après la transplantation (des caractéristiques du receveur (sexe, âge à la transplantation, durée de dialyse pré-greffe, maladie rénale initiale, nadir du DFG entre la transplantation et J90), du donneur (âge, type), et de la transplantation (durée d'ischémie froide, nombre d'incompatibilités HLA, statut donneur/receveur pour sérologie CMV)). Le modèle incluait également la trajectoire du DFG estimé après la transplantation, en supposant que le risque instantané de perte du greffon dépendait à la fois du niveau courant du DFG mais aussi de sa pente courante. Nos résultats indiquent que ce modèle avait de bonnes performances prédictives (AUC à 5 ans variant de 0.75 à 0.86 selon les temps de prédiction après la transplantation), bien meilleures que le modèle de Cox classique ne tenant compte que des prédicteurs à l'inclusion (AUC à 5 ans variant de 0.56 à 0.62). Ce modèle permettant la mise à jour à chaque visite clinique après la transplantation, du risque futur de la perte du greffon en fonction de toutes les valeurs observées précédentes du DFG, devra être validé sur d'autres populations que la population française. Nous pensons en effet qu'un tel outil pourrait à terme être utile dans le suivi clinique des jeunes patients transplantés rénaux.

Mots-clés : transplantation rénale ; adolescence ; perte du greffon ; revue systématique, prédiction dynamique ; modèle conjoint

Title: Prediction of graft failure for young kidney transplant recipients

Abstract

Particular attention should be paid to young patients transplanted from the kidney, which have priority in France in the assignment of renal graft. The objectives of this thesis were 1) to study the dynamics of the hazard of graft failure by current age after transplantation in young people; 2) to carry out a systematic review of prediction models for renal graft failure at all ages; and (3) to develop and validate a prediction model for this young population. To achieve Objectives 1 and 3, we used data from the French national registries REIN and CRISTAL, which included all pediatric renal transplant patients. For Objective 1, a two-stage statistical method revealed an increase in the hazard of graft failure during adolescence. For Objective 2, a systematic review of articles published between 2005 and 2015 showed that no predictive tool for graft failure has been specifically proposed for pediatric patients, as well as no dynamic predictive model for any age. For Objective 3, we developed and validated using internal cross-validation a dynamic prediction model of graft failure for young transplanted patients, using a joint model with shared random effects. This model included standard baseline predictors at the 90th day after transplantation (characteristics of the recipient (sex, age at transplantation, pretransplant dialysis duration, primary renal disease, nadir of eGFR at J90), the donor (age and type), and transplantation (duration of cold ischemia, number of HLA incompatibilities, donor/recipient cytomegalovirus (CMV) serology status). The model also included the trajectory of GFR estimated after transplantation, assuming that the hazard of graft failure depended on both the current value of eGFR and its current slope. Our results indicate that this model had good predictive performances (AUC at 5 years ranging from 0.75 to 0.86 according to the time at prediction after transplantation), which were much better than the standard Cox model accounting for baseline predictors only (5-year AUC variant from 0.56 to 0.62). This model which allows the prediction of graft failure to be updated at each clinical visit after transplantation based on all previous observed values of eGFR, should be validated on populations other than the French population. We believe that such a tool could ultimately be useful in the clinical follow-up of young kidney transplanted patients.

Keywords: renal transplantation, adolescence, graft failure, systematic review, dynamic prediction, joint model

Unité de recherche

EQUIPE BIOSTATISTIQUE – INSERM U1219

Université de Bordeaux – ISPED

146 rue Léo-Saignat 33076 BORDEAUX cedex